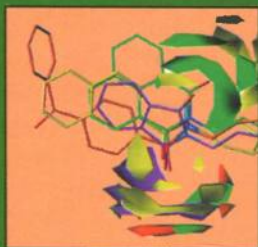


ЛУЧШИЙ ЗАРУБЕЖНЫЙ УЧЕБНИК



М. Смит

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ МАРЧА

РЕАКЦИИ
МЕХАНИЗМЫ
СТРОЕНИЕ

2



Лаборатория
ЗНАНИЙ

MARCH'S ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY

**REACTIONS, MECHANISMS,
AND STRUCTURE**

SEVENTH EDITION

Michael B. Smith
Professor of Chemistry

WILEY



ЛУЧШИЙ ЗАРУБЕЖНЫЙ УЧЕБНИК

М. СМИТ

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ МАРЧА

РЕАКЦИИ, МЕХАНИЗМЫ,
СТРОЕНИЕ

УГЛУБЛЕННЫЙ КУРС ДЛЯ УНИВЕРСИТЕТОВ
И ХИМИЧЕСКИХ ВУЗОВ

2-е издание

В четырех томах

2

Перевод с английского под редакцией
профессора, доктора хим. наук М. А. Юровской



Москва
Лаборатория знаний

УДК 547(075.8)
ББК 24.2я73
С50

Смит М.

С50 Органическая химия Марча. Реакции, механизмы, строение : углубленный курс для университетов и химических вузов : в 4 т. Т. 2 / М. Смит ; пер. с англ. — 2-е изд. — М. : Лаборатория знаний, 2020. — 539 с. : ил.

ISBN 978-5-906828-14-9 (Т. 2)

ISBN 978-5-906828-12-5

Новое издание известного учебника по органической химии отражает последние достижения в теории и изучении механизмов органических соединений. Широта охвата всех вопросов и литературы позволяет рассматривать эту книгу как энциклопедическое издание по теоретической органической химии. В создании русскоязычной версии принимали участие опытные преподаватели химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова.

В т. 2 рассмотрены реакции нуклеофильного и электрофильного замещения с участием алифатических и ароматических субстратов.

Для студентов, аспирантов и научных работников химических специальностей.

УДК 547(075.8)
ББК 24.2я73

Учебное издание

Смит Майкл

**ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ МАРЧА.
РЕАКЦИИ, МЕХАНИЗМЫ, СТРОЕНИЕ**
Углубленный курс для университетов
и химических вузов

В четырех томах

Том 2

Ведущий редактор канд. хим. наук *Д. К. Новикова*

Редакторы канд. хим. наук *Т. И. Почкаева*, канд. биол. наук *Т. Е. Толстикова*

Художественный редактор *В. А. Прокудин*

Технический редактор *Т. Ю. Федорова*. Корректор *И. Н. Панкова*

Компьютерная верстка: *О. Г. Лапка*

Подписано в печать 30.04.19. Формат 70×100/16.

Усл. печ. л. 44,2. Заказ № ВЗК-04177-19.

Издательство «Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3. Телефон: (499) 157-5272,

e-mail: info@pilotLZ.ru, <http://www.pilotLZ.ru>

Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография», филиал «Дом печати — ВЯТКА»
в полном соответствии с качеством предоставленных материалов.

610033, г. Киров, ул. Московская, 122.

Copyright © 2013 by John Wiley & Sons, Inc. All Rights Reserved. Authorised translation from the English language edition published by John Wiley & Sons Limited. Responsibility for the accuracy of the translation rests solely with BKL Publishers and is not the responsibility of John Wiley & Sons Limited. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, John Wiley & Sons Limited.

ISBN 978-5-906828-14-9 (Т. 2)

ISBN 978-5-906828-12-5

© Лаборатория знаний, 2020

ЧАСТЬ



В части II данной книги рассмотрены органические реакции и их механизмы. Материал разделен на десять глав, главным образом по типам реакций: реакции замещения, присоединения к кратным связям, элиминирования, перегруппировки и окислительно-восстановительные процессы; остальные пять глав посвящены реакциям замещения, материал в них классифицирован на основе механизмов реакций, а также по типам субстратов. Том 2 включает главы 10–13. В главах 10 и 13 рассмотрено нуклеофильное замещение с участием алифатических и ароматических субстратов соответственно, в главах 12 и 11 — электрофильное замещение в алифатических и ароматических субстратах. Главы 14–16 составляют том 3. Реакции свободнорадикального замещения обсуждаются в главе 14. Присоединение к кратным связям классифицируется в соответствии с типом кратной связи, а не с механизмом. Реакциям присоединения к кратным углерод-углеродным связям посвящена глава 15, глава 16 — реакциям присоединения к кратным связям других типов. По одной главе в томе 4 посвящено каждому из оставшихся типов реакций: элиминированию (глава 17), перегруппировкам (глава 18), окислительно-восстановительным реакциям (глава 19). В последней главе обсуждаются лишь те окислительно-восстановительные процессы, которые не могли быть отнесены к другим типам (кроме окислительного элиминирования).

Каждая глава части II состоит из двух основных подразделов. В первом из них (кроме гл. 19) рассматриваются механизмы и реакционная способность. Для реакций каждого типа разбираются механизмы, приводятся доказательства и указываются факторы, направляющие реакцию по тому или иному пути. Далее следует обсуждение реакционной способности и, где это уместно, ориентации и факторов, влияющих на нее.

Второй раздел каждой главы посвящен описанию реакций. Конечно же, в одной книге невозможно охватить все или почти все известные реакции. Тем не менее здесь предпринята попытка затронуть все важные реакции стандартной органической химии, которые можно использовать для получения относительно чистых соединений с приемлемыми выходами. Для объективности представленной картины и для того, чтобы

не упустить реакции, традиционно обсуждаемые в учебниках, в книгу включены также реакции, выходящие за рамки перечисленных категорий. Однако некоторые темы рассматриваются здесь лишь поверхностно или вообще не рассматриваются (например, электрохимические реакции, реакции полимеризации, способы получения и свойства гетероциклических соединений, углеводов, стероидов и соединений, содержащих фосфор, кремний, мышьяк, бор и ртуть), но базовые принципы, на которых основаны эти разделы химии, конечно же, не отличаются от принципов более подробно разобранных тем.

Каждой реакции посвящен свой раздел¹, все реакции пронумерованы внутри каждой главы. Первые две цифры этого номера соответствуют номеру главы, последующие — порядковый номер реакции в этой главе. Так, реакция 16-1 — это первая реакция в гл. 16, а реакция 13-21 — это двадцать первая реакция в гл. 13. Порядок рассмотрения реакций не произвольный, а отвечает определенному плану изложения, который зависит от типа реакции. Для каждой реакции обсуждаются область применения и ее возможности, приводятся ссылки на обзорные статьи, если таковые имеются. Если механизм реакции имеет характерные особенности, они обсуждаются непосредственно при описании конкретной реакции, а не в самом начале главы, где механизм обсуждается в более общем виде.

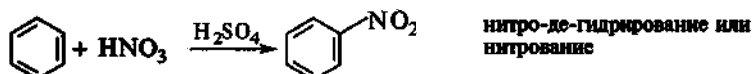
НОМЕНКЛАТУРА ИЮПАК ДЛЯ ХИМИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ

Необходимость разработки метода наименования реакций существует уже давно. Большинство студентов хорошо знают, что многим реакциям были присвоены имена их первооткрывателей или тех, кто их популяризовал (например, реакции Кляйзена, Дильса—Альдера, Стилле, Виттига, Коупа, Десса—Мартина). Хотя такая система сама по себе полезна, она требует запоминания индивидуальных названий, кроме того, очень многие реакции не имеют таких названий. К настоящему времени уже известно около 1000 именных реакций, поэтому причины продолжения использования этой системы все менее ясны. Комиссия по физической органической химии ИЮПАК (IUPAC Commission on Physical Organic Chemistry) опубликовала систему наименований не реакций, а превращений (говоря

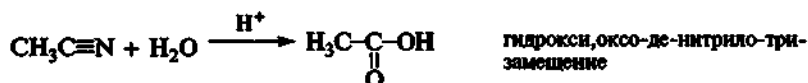
¹ Классификация реакций по разделам, конечно, в некоторой степени произвольная. Каждая реакция индивидуальна, и признаки их группирования выбираются по общепринятым критериям. В таком выборе некоторую роль могут играть и индивидуальные вкусы. Составители книги не утверждают, что использованная в этой книге система классификации лучше, чем любая другая. Другой способ классификации реакций изложен в Fujita, S. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1988, 597.

о реакции, мы подразумеваем все реагенты, а в случае превращения — лишь субстрат и продукт без реагентов). Преимущества систематического метода очевидны. Если известна система, то запоминания не требуется; название можно вывести непосредственно по уравнению реакции. Систематический подход включает названия восьми типов превращений: замещение, присоединение, элиминирование, перегруппировки, сочетание, внедрение, раскрытие и закрытие цикла. Ниже будут приведены лишь основные правила и только для первых трех типов реакций, однако этого будет достаточно для правильного обозначения и других превращений².

Замещение. Название реакции строится из наименования входящей группы, префикса «де» и наименования уходящей группы. Если уходящей группой является водород, то его можно не указывать (во всех примерах субстрат записан слева).

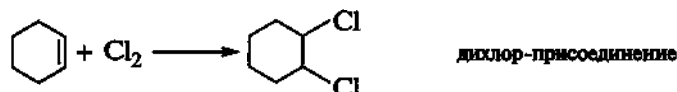


При названии многовалентных замещений используют префиксы «ди» и «три» перед словом «замещение».

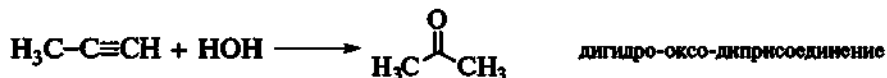
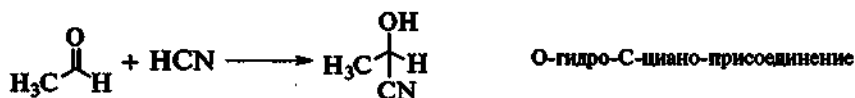


(Примечание. Нитрило-группа — это $\equiv\text{N}$.)

Присоединение. Для простых случаев 1,2-присоединения названия указывают для обоих аддендов с последующим словом «присоединение». Порядок перечисления аддендов соответствует системе Кана—Ингольда—Прелога (см. т. 1, разд. 4.6), причем вначале указывается группа, имеющая меньшее старшинство. Присоединение двух одинаковых аддендов обозначают как «диприсоединение» и т. д.



² Наиболее полное изложение правил см. в Jones, R. A. Y.; Bunnett, J. F. *Pure Appl. Chem.* 1989, 61, 725.



Элиминирование. При описании элиминирования используют те же принципы построения названия, что и для реакций присоединения, но при этом вместо слова «присоединение» используют слово «элиминирование».



В данной книге при описании реакций будут приведены названия по правилам ИЮПАК для многих преобразований, включая примеры всех восьми типов³. Как будет видно из дальнейшего изложения, для построения названий некоторых реакций потребуются более расширенные правила по сравнению с приведенными здесь². Однако мы надеемся, что простота системы будет очевидна.

Два дополнительных замечания:

1. Многие преобразования можно называть, используя в качестве субстрата любой из реагентов. Например, названное выше превращение метил-де-оксо-дизамещение можно назвать также этилиден-де-трифенилфосфорандил-дизамещение. В этой книге будут приводиться названия, построенные таким образом, чтобы субстрат можно было рассматривать как вступающий в ту реакцию, которая соответствует названию главы. Так, название реакции 11-11 ($\text{ArH} + \text{RCl} \rightarrow \text{ArR}$) будет алкил-де-гидрирование, а не арил-де-хлорирование, хотя второе название также согласуется с правилами ИЮПАК.
2. В правилах ИЮПАК учитывается, что некоторые преобразования слишком сложны, чтобы им было легко дать название, поэтому

³ Это реакции присоединения (см., например, реакции 18-27, 19-29), отщепления (19-72), простых перегруппировок (18-7, 18-29), сочетания (10-56, 19-34), расщепления (19-9, 19-75), вхождения (12-21, 18-9), замещения (17-35, 17-38), раскрытия цикла (10-14, 10-35) и циклизации (10-9, 15-60).

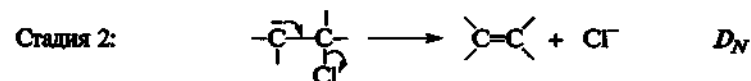
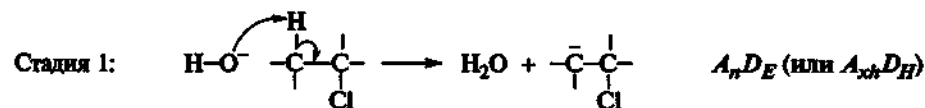
существует перечень сложных преобразований, названия которых одобрены ИЮПАК, хотя и построены бессистемно (например, реакции 12-44, 18-34).

СИМВОЛИЧЕСКОЕ ОТОБРАЖЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ РЕАКЦИЙ СОГЛАСНО НОМЕНКЛАТУРЕ ИЮПАК

В дополнение к уже представленной системе названий для реакций ИЮПАК предложила также систему обозначения механизмов реакций⁴; многие из этих обозначений были предложены еще Ингольдом и его соавторами. Несмотря на их безусловную пользу, большое количество этих символов может привести к путанице, тем более что сами символы не дают прямой подсказки для понимания того, что описывается. Например, невозможно исходя из обозначений определить взаимосвязь между S_N2' - и S_N2 -механизмами (см. разд. 10.1.1).

Совокупность названий и терминов ИЮПАК основана на описании важнейших изменений, происходящих с химической связью⁵. Буква *A* обозначает образование связи (ассоциация); буква *D* — разрыв связи (диссоциация). Подстрочные индексы несут информацию о направлении движения электронов. При любом механизме *ключевые атомы* определяются как (1) два атома при двойной связи, к которой происходит присоединение, или (2) два атома, которые составят двойную связь после элиминирования, или (3) один атом, при котором происходит замещение.

В качестве примера системы приведем механизм *E1cB* (см. т. 3, разд. 17.1.3):

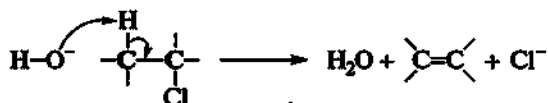


Обобщая, запишем: $A_n D_E + D_N$ (или $A_{xh} D_H + D_N$).

⁴ Guthrie, R. D. *Pure Appl. Chem.* 1989, 61, 23. Краткое описание см. в Guthrie, R. D.; Jencks, W. P. *Acc. Chem. Res.* 1989, 22, 343.

⁵ На самом деле существует две системы ИЮПАК. Система, использованная в этой книге (см. ссылку 4), распространена наиболее широко. Более сложная система, которая учитывает все возможные изменения в реагирующей массе и разработана в основном для компьютерных банков данных, изложена в Littler, J. S. *Pure Appl. Chem.* 1989, 61, 57. Обе системы вполне совместимы; в системе Литтлера используются те же обозначения, что и в системе Гатри, плюс дополнительные символы.

В этом случае суммарная реакция:



Ключевые атомы — два атома углерода (выделены).

Стадия 1. Первый символ.

Связь формируется между атомами О и Н и обозначается буквой *A*. Для этого частного случая система предлагает два варианта обозначений. В любом случае нижним индексом будет сокращение от «нуклеофильный»: буква *N*, если формируется связь ключевого атома с нуклеофилом (A_N) или разрывается связь с нуклеофугом (D_N), либо строчная буква *n*, если процесс происходит по неключевому атому. В данном случае для обозначения *A* при образовании О—Н-связи использована строчная буква *n*, так как атомы Н и О являются неключевыми. Однако правила допускают альтернативу, поскольку H^+ участвует в большинстве механизмов органических реакций. Буквы *H* или *h* в подстрочном индексе можно заменить на *N* или *n*. Обозначение xh применяют, когда H^+ приходит (или уходит) к неопределенному атому *X* среды. Таким образом, A_{xh} означает, что связь образуется между Н (подходит без электронов) и внешним атомом (в данном случае О). Этот же индекс, xh , должен быть использован, если внешний атом был бы любым другим нуклеофильным атомом, скажем N или S.

Стадия 1. Второй символ.

Связь разрывается между С и Н. Используется символ *D*. В любом процессе *E* будет подстрочным индексом, когда связь ключевого атома образуется с электрофилом (A_E) или разрывается с электрофугом (D_E). Поскольку С является ключевым атомом, здесь используется символ D_E . Или же может быть символ D_H . Правила допускают замену A_H или D_H на A_E или D_E , если электрофилом или электрофугом является H^+ . В этом простом изменении участвует ключевой атом, поэтому *H* в подстрочном индексе пишется прописной буквой.

Стадия 1. Комбинированные символы.

На стадии 1 изменение двух связей происходит одновременно. В таких случаях символы пишутся вместе без пробела или знаков препинания: $A_n D_E$ или $A_{xh} D_H$.

Стадия 2.

На этой стадии разрывается только одна связь и другие связи не образуются. (Смещение неподеленной пары электронов к связи С—С и образование двойной связи никакими символами не обозначается. Изменение мультиплетности связи в этой системе также не указывается.)

В таком случае используют символ D . Разрыв связи между ключевым атомом C и нуклеофитом (Cl) обозначается D_N .

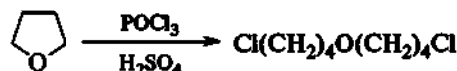
Общее обозначение. Это может быть $A_n D_N + D_N$ или $A_{ch} D_H + D_N$. Символ «+» показывает, что имеется две отдельные стадии. Кроме того, можно указать на скоростьопределяющую стадию, которая записывается первой: $A_n D_E + D_N$ или $A_{ch} D_H + D_N$ [старое обозначение $(E1_{CB})_I$].

Для большинства механизмов (кроме перегруппировок) применяются только два символа A или D с подстрочным индексом, и природа реакции становится очевидной при взгляде на них. Если оба обозначаются A , значит, это реакция присоединения; если оба представлены D (как в $A_n D_E + D_N$) — это реакция элиминирования. Если один символ — A , а другой — D , то речь идет о реакции замещения.

Здесь приведено только краткое описание системы обозначений. Другие обозначения по системе ИЮПАК представлены в соответствующих главах второй части этой книги. Для получения более подробной информации см. ссылку 4.

ССЫЛКИ НА ORGANIC SYNTHESSES

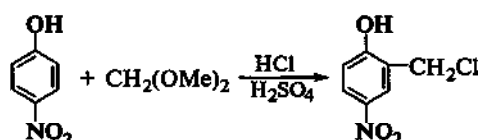
В конце каждого пронумерованного раздела приводится список ссылок на *Organic Syntheses* (сокращенно OS; см. приложение A.2.11). За исключением некоторых очень распространенных реакций (12-3, 12-23, 12-24 и 12-38), этот список содержит *все* ссылки на OS для каждой реакции⁶. В книге охвачен материал объединенных т. I–XI. Теперь к *Organic Syntheses* есть доступ онлайн⁷. При составлении списков соблюдались определенные основные правила. Реакция, в которой две части молекулы взаимодействуют независимо и одновременно, приводится в разделах, посвященных обоим типам. Подобно этому, если две реакции происходят или могут происходить быстро друг за другом без выделения интермедиата (переходного соединения), они также приводятся в обоих разделах. Например, в OS IV, 266 описана реакция



⁶ Smith, M. B. *Fieser and Fieser's Reagents For Organic Syntheses, Collective Index For Volumes 1–22*, Wiley, New York, 2005; Smith, J. G.; Fieser, M. *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Syntheses. Collective Index for, Volumes 1–12*, Wiley, New York, 1990; Liotta, D. C.; Volmer, M. *Organic Syntheses Reaction Guide*, Wiley, NY, 1991, охватывает вплоть до т. 68. Другой указатель к *Organic Syntheses* (вплоть до т. 45): Sugawara, S.; Nakai, S. *Reaction Index of Organic Syntheses*, Wiley, NY, 1967.

⁷ <http://www.orgsyn.org/>

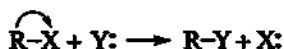
Эта реакция обозначена как 10-49, а затем 10-12 и поэтому приводится в обоих разделах. Однако некоторые реакции в список не попадают, поскольку представляют собой тривиальные примеры. В частности, реакция из OS III, 468:



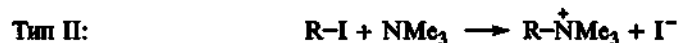
Это реакция хлорметилирования, и, следовательно, она приводится под номером 11-14. Однако в ходе реакции из ацетала образуется формальдегид. Но под номером 10-6 (гидролиз ацеталей) эта реакция не упоминается, так как в действительности не является методом получения формальдегида.

РЕАКЦИИ АЛИФАТИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕНИЯ. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ И МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

При нуклеофильном алифатическом замещении атакующий (отдающий электрон) реагент (нуклеофил) отдает субстрату свою электронную пару, с помощью которой образуется новая связь, а уходящая группа (нуклеофуг) отщепляется со своей электронной парой:



В приведенном уравнении ничего не говорится о зарядах. Нуклеофил Y может быть нейтральным или отрицательно заряженным, субстрат RX — либо нейтрален, либо заряжен положительно, поэтому возможны взаимодействия четырех типов.



Во всех случаях Y должен иметь свободную пару электронов, поэтому все нуклеофилы являются основаниями Льюиса. Если Y — растворитель, то реакция будет называться *сольволизом*. Нуклеофильное замещение у ароматического атома углерода рассматривается в т. 3, гл. 13.

Нуклеофильное замещение у алифатического атома углерода приводит к *алкилированию* нуклеофила. Например, рассмотренная выше реакция между RI и NMe₃ представляет собой алкилирование триметиламина. Подобно этому нуклеофильное замещение у атома углерода ацильной группы представляет собой *ацилирование* нуклеофила (такие реакции разобраны в т. 3, гл. 16).

10.1. МЕХАНИЗМЫ

В реакциях нуклеофильного замещения в зависимости от природы субстрата, нуклеофила, уходящей группы и условий реакции могут реализовываться несколько разных механизмов. Однако в каждом из них *атакующий* агент имеет электронную пару, поэтому сходство между ними больше, чем различие. Вначале будут рассмотрены механизмы реакций,

протекающих у насыщенного атома углерода¹. Для таких реакций наиболее распространенными являются механизмы S_N1 и S_N2 .

10.1.1. Механизм S_N2

S_N2 означает замещение нуклеофильное бимолекулярное. Обозначение по номенклатуре ИЮПАК (см. т. 1, разд. 9.6) — A_ND_N . В этом механизме осуществляется атака с *тыльной стороны*²: нуклеофил приближается к субстрату со стороны, противоположной уходящей группе. Реакция представляет собой одностадийный процесс, т. е. в процессе реакции интермедиат не возникает (см., однако, разд. 10.1.4). Связь C–Y образуется одновременно с разрывом связи C–X (стадия 1):



Энергия, необходимая для разрыва связи C–X, поставляется за счет синхронного процесса образования связи C–Y. Максимуму кривой свободной энергии активации соответствует энергия переходного состояния; взаимное расположение атомов в этом переходном состоянии указано структурой 1. Переходное состояние не является реальной структурой, а лишь отображает энергетическую середину реакции. Существуют различные вычислительные способы изучения переходного состояния, для этой цели также экспериментально определяют кинетический изотопный эффект³. Как только группа Y включается в соединение, группа X должна уйти, поскольку атом углерода не может иметь более восьми электронов на внешнем уровне. В переходном состоянии исходная sp^3 -гибридизация центрального атома углерода изменяется на sp^2 -гибридизацию с примерно перпендикулярной ей p -орбиталью. Одна доля этой p -орбитали перекрывается с нуклеофилом, а вторая — с уходящей группой. Поэтому механизм S_N2 , в котором происходила бы *фронтальная атака*, никогда не наблюдается. В гипотетическом переходном состоянии с фронтальной атакой орбитали как нуклеофила, так и уходящей группы должны перекрываться с одной и той же долей p -орбитали. Механизм же, в котором происходит атака с тыльной стороны, включает максимальное перекрывание орбиталей в ходе реакции. В переходном состоянии три нереагирующие группы и центральный атом углерода примерно компланарны. Они будут строго компланарны, если входящая и уходящая группы одинаковы.

¹ См. Hartshorn, S. R. *Aliphatic Nucleophilic Substitution*, Cambridge University Press, Cambridge, 1973; Katritzky, A. R.; Brycki, B. E. *Chem. Soc. Rev.* 1990, 19, 83; Richard, J. P. *Adv. Carbocation Chem.* 1989, 1, 121; Streitwieser, A. *Solvolytic Displacement Reactions*, McGraw-Hill, NY, 1962.

² См. Sun, L.; Hase, W. L.; Song, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 5753. Изучены нуклеофильность и легкость отщепления уходящей группы для фронтальной атаки и атаки с тыльной стороны. См. Bento, A. P.; Bickelhaupt, F. M. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7290.

³ Hasnain, F.; Streitwieser, A.; Al-Rifai, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 2249. См. также Cruickshank, F. R.; Hyde, A. J.; Pugh, D. *J. Chem. Ed.* 1977, 54, 288.

Имеется множество доказательств⁴ реализации механизма S_N2 . Рассмотрим сначала кинетические данные. Поскольку лимитирующая стадия (в данном случае эта стадия единственная) включает и нуклеофил, и субстрат, реакция должна иметь первый порядок по каждому реагенту, общий второй порядок и подчиняться следующему закону скорости:

$$\text{Скорость} = k[\text{RX}][\text{Y}] \quad (10.1)$$

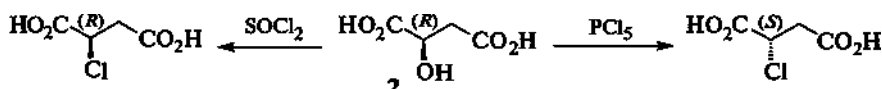
Обнаружено, что этот закон скорости справедлив. Уже отмечалось, что цифра «2» в обозначении S_N2 -механизма указывает на бимолекулярность. Следует помнить, что это не всегда то же, что и второй порядок (см. т. 1, разд. 6.10.6). В присутствии большого избытка нуклеофила (если это, например, растворитель⁵) механизм по-прежнему может оставаться бимолекулярным, хотя экспериментально определенная скорость реакции будет отвечать первому порядку:

$$\text{Скорость} = k[\text{RX}] \quad (10.2)$$

Как указывалось ранее (см. т. 1, разд. 6.10.6), такая реакция называется реакцией *псевдопервого порядка*.

Кинетические доказательства — это необходимое, но не достаточное условие подтверждения механизма реакции, так как возможны и другие механизмы, которые будут согласовываться с этими данными. Значительно более убедительные доказательства можно получить из того факта, что механизм S_N2 прогнозирует *обращение конфигурации*, или *инверсию* (от англ. *inversion*), если замещение происходит у хирального атома углерода, что неоднократно и наблюдалось. Такая инверсия, которая происходит в переходном состоянии, называется *вальденовской инверсией* (*Walden inversion*); она была обнаружена задолго до того, как Хьюз и Ингольд⁶ сформулировали механизм S_N2 .

На этом этапе желательно вспомнить, что факт инверсии, имеющей место в этой реакции замещения, был доказан, когда механизм реакции еще не был известен. Вальден представил ряд примеров реакций⁷, в которых *должна* происходить инверсия. Например, (+)-яблочную кислоту (2) действием тионилхлорида можно превратить в (+)-хлорянтарную, а действием пентахлорида фосфора — в (–)-хлорянтарную:



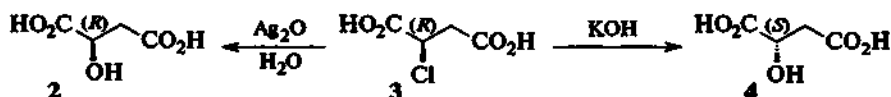
⁴ Теоретическое изучение кинетического эффекта см. в Matsson, O.; Dybala-Defratyka, A.; Rostkowski, M.; Paneth, P.; Westaway, K. C. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4022.

⁵ Обсуждение данного эффекта см. в Arnaut, L. G.; Formosinho, S. J. *Chemistry: European J.* 2007, 13, 8018.

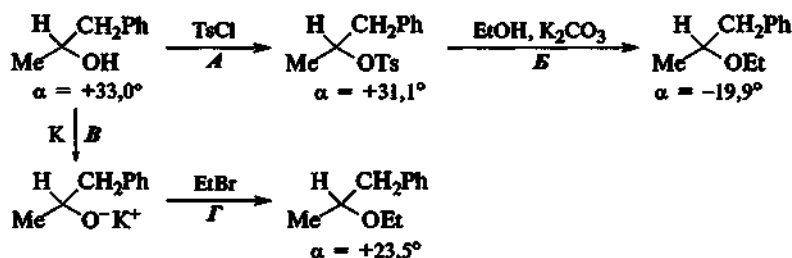
⁶ Cowdrey, W. A.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Masterman, S.; Scott, A. D. *J. Chem. Soc.* 1937, 1252. Предположение о том, что присоединение одной группы и отщепление другой происходят одновременно, впервые высказано Льюисом: Lewis, G. N., *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*, Chemical Catalog Company, NY, 1923, p. 113. Идея о том, что одностадийное замещение приводит к инверсии, предложена Ольсеном: Olsen, A. R. *J. Chem. Phys.* 1933, 1, 418.

⁷ Walden, P. *Berichte* 1893, 26, 210; 1896, 29, 133; 1899, 32, 1855.

Одна из этих реакций должна идти с обращением, а другая — с сохранением конфигурации, но пока остается неясным вопрос, какая из них как идет. Знак вращения плоскости поляризации не поможет ответить на этот вопрос, поскольку, как обсуждалось в разд. 4.6 (т. 1), направление вращения не обязательно связано с конфигурацией. Другая обнаруженная Вальденом реакция — образование 3 из 4⁸:



Филлипс⁹, Кенъон¹⁰ с сотрудниками провели серию экспериментов для того, чтобы ответить на вопрос, в каком же случае происходит инверсия. В 1923 г. Филлипс осуществил следующий цикл реакций на основе (+)-1-фенил-2-пропанола. В этом цикле реакций (+)-1-фенил-2-пропанол превращали в соответствующий простой этиловый эфир двумя путями: путь *AB* приводил к (-)-эфиру, а путь *BF* — к (+)-эфиру. Это свидетельствовало о том, что, по крайней мере, одна из четырех стадий должна идти с инверсией. Маловероятно, чтобы инверсия происходила на стадиях *A*, *B* и *F*, так как в этих реакциях не разрывается связь С—О и ни в одной из них источником кислорода в соединении не может служить реагент. Поэтому весьма вероятно, что стадии *A*, *B* и *F* идут с сохранением, а *B* — с обращением конфигурации. В дальнейшем подобные циклы исследовались неоднократно, причем всегда получались согласованные результаты. Эти эксперименты не только убедительно доказали, что определенные специфические реакции происходят с инверсией, но также позволили установить конфигурации многих соединений.



Вальденовская инверсия была обнаружена также и у первичного атома углерода с применением хирального субстрата, содержащего дейтерий и водород, связанные с атомом, от которого отщепляется уходящая группа¹¹.

⁸ Обсуждение таких циклов см. в Kryger, L.; Rasmussen, S. E. *Acta Chem. Scand.* 1972, 26, 2349.

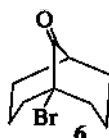
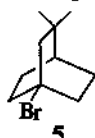
⁹ Phillips, H. *J. Chem. Soc.* 1923, 123, 44. См. Garwood, D. C.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 4575; Cram, D. J.; Cram, J. M. *Fortschr. Chem. Forsch.* 1972, 31, 1.

¹⁰ См. Kenyon, J.; Phillips, H.; Shutt, G. R. *J. Chem. Soc.* 1935, 1663 и ссылки, приведенные там же.

¹¹ Streitwieser, Jr., A. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 5014.

Инверсия обнаружена и для реакций S_N2 в газовой фазе¹². Для исследования поверхностной энергии в газовой фазе реакций S_N2 , у которых есть два переходных состояния («открытое» переходное состояние и «закрытое» переходное состояние), была использована масс-спектрометрия высокого давления¹³.

Другие доказательства S_N2 -механизма получены при исследовании соединений, содержащих потенциально уходящую группу у атома углерода в голове моста. Если механизм S_N2 постулирован верно, указанные соединения не должны вступать в реакцию по этому механизму, так как нуклеofil не может приблизиться к реакционному центру с тыльной стороны. Среди многих известных примеров безуспешных попыток вовлечь во взаимодействие узловой атом углерода в условиях осуществления реакции S_N2 ¹⁴ — обработка [2.2.2]-системы **5** этилат-ионом¹⁵ и действие на [3.3.1]-систему **6** иодида натрия в ацетоне¹⁶. В этих случаях аналоги с открытой цепью легко вступают в реакцию.



В качестве последнего примера доказательства реализации механизма S_N2 может быть упомянута реакция между оптически активным 2-октил-йодидом и радиоактивным иодид-ионом:



Здесь следует ожидать рацемизации, так как если исходить из чистого *R*-изомера, то первоначально в результате каждого акта обмена должен образовываться *S*-изомер. Однако по мере накопления *S*-изомера он сам начнет конкурировать с *R*-изомером в реакции обмена с иодид-ионом, и в итоге получится равновесная смесь. Проводилось также сравнение скорости инверсии со скоростью включения в молекулу радиоактивного ${}^*I^-$. Найдено¹⁷, что скорости этих двух процессов равны в пределах ошибки эксперимента:

Скорость инверсии: $2,88 \pm 0,03 \cdot 10^{-5}$

Скорость обмена: $3,00 \pm 0,25 \cdot 10^{-5}$

¹² Speranza, M.; Angelini, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 3115 и ссылки, приведенные там же; Sauers, R. R. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1221; Kempf, B.; Hampel, N.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* 2003, 9, 2209. См. Riveros, J. M.; Jose, S. M.; Takashima, K. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1985, 21, 197.

¹³ Li, C.; Ross, P.; Szulejko, J. E.; McMahon, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 9360.

¹⁴ C. M. Muller, P.; Marenda, J. в Olah, G. A. *Cage Hydrocarbons*, Wiley, NY, 1990, pp. 189–217, Fort, Jr., R. C.; Schleyer, P. v. R. *Adv. Alicyclic Chem.* 1966, 1, 283.

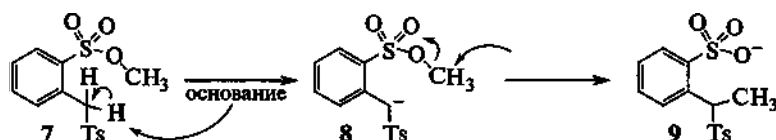
¹⁵ Doering, W. von E.; Levitz, M.; Sayigh, A.; Sprecher, M.; Whelan, Jr., W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 1008. В действительности в этом случае наблюдалось медленное замещение, но оно протекало не по S_N2 -механизму.

¹⁶ Cope, A. C.; Synerholm, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 5228.

¹⁷ Hughes, E. D.; Juliusburger, F.; Masterman, S.; Topley, B.; Weiss, J. *J. Chem. Soc.* 1935, 1525.

Фактически измеряемым параметром была скорость рацемизации, которая вдвое превышает скорость инверсии, так как каждый акт инверсии приводит к появлению двух рацемических молекул. Важность этого результата заключается еще и в том, что он показывает, что каждый акт обмена представляет собой акт инверсии.

Эшенмосер с сотрудниками представили убедительные доказательства того, что переходное состояние в S_N2 -реакциях должно иметь линейную геометрию¹⁸. Обработка метилового эфира α -тозил-*o*-толуолсульфокислоты (7) основанием дает *o*-(1-тозилэтил)бензолсульфонат-анион (9). Роль основания состоит в отщеплении α -протона, что приводит к образованию иона 8. Можно было бы предположить, что отрицательно заряженный атом углерода иона 8 атакует метильную группу при осуществлении внутримолекулярного процесса S_N2 , но это не так. Перекрестными экспериментами¹⁸ (см. реакцию 11-27) было показано, что отрицательно заряженный углерод атакует метильную группу другой молекулы, а не своей, т. е. реакция имеет межмолекулярный (см. 8), а не внутримолекулярный характер, несмотря на то что энтропия последнего пути более выгодна (см. т. 1, разд. 6.4). Следовательно, внутримолекулярная атака не может произойти из-за невозможности достижения полной линейности. Такая ситуация резко отличается от случаев, когда уходящая группа не испытывает стерических затруднений (см. разд. 10.3) и внутримолекулярный S_N2 -механизм легко реализуется.



Доказано, как экспериментально, так и теоретически, что, по крайней мере, в некоторых реакциях S_N2 типа I в газовой фазе существуют интермедиаты, у которых отрицательный ион нуклеофила атакует нейтральный субстрат¹⁹. На энергетической диаграмме появляются два энергетических минимума: один до, а другой — после достижения реакцией переходного состояния (рис. 10.1)²⁰. Исследования энергетической поверхности для реакции Меншуткина S_N2 (см. реакцию 10-31) показали, что разделению зарядов способствовал растворитель²¹. В *ab initio*-исследовании реакции S_N2 при первичном и вторичном углеродных центрах был обнаружен энергетический барьер (в переходном состоянии)²². Эти минимумы соответствовали асимметричным комплексам ион—диполь²³.

¹⁸ Tenud, L.; Farooq, S.; Seibl, J.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* 1970, 53, 2059. См. также King, J. F.; McGaritty, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 1140.

¹⁹ См. Angel, L. A.; Ervin, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1014.

²⁰ Взято из Chandrasekhar, J.; Smith, S. F.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 154.

²¹ Gao, J.; Xia, X. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 9667.

²² Lee, I.; Kim, C. K.; Chung, D. S.; Lee, B.-S. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 4490.

²³ Evanseck, J. D.; Blake, J. F.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2349; Kozaki, T.; Morihashi, K.; Kikuchi, O. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 1547; Jorgensen, W. L. *Acc. Chem. Res.* 1989, 22, 184.

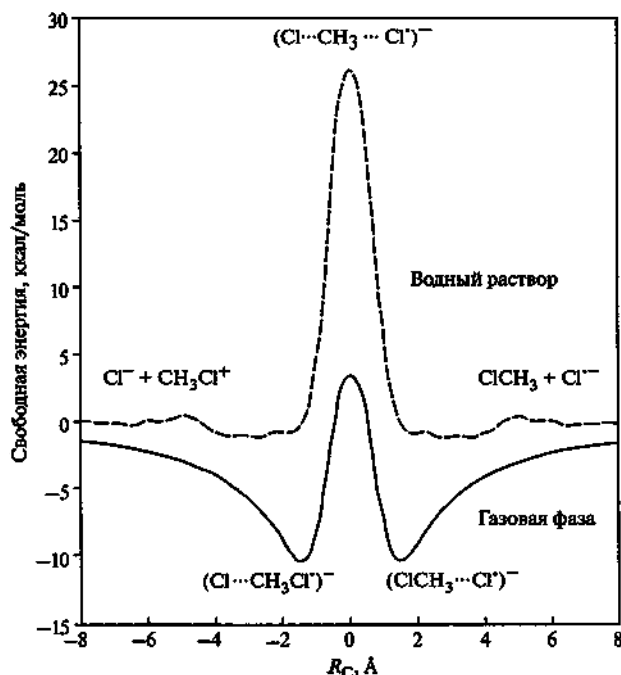


Рис. 10.1. Диаграмма свободной энергии реакции S_N2 между CH_3Cl и Cl^- для газовой фазы (сплошная линия) и в водном растворе (штриховая линия) — из расчетов методом молекулярных орбиталей²⁰

Теоретические расчеты также представили доказательства существования таких минимумов в некоторых растворителях (например, в ДМФА), но не в воде²⁴. В целом полярные апротонные растворители (те, которые не имеют кислотного водорода X-H , где $\text{X} = \text{O}, \text{S}, \text{N}$ и т. д.) благоприятствуют поляризованному переходному состоянию **1**²⁵. В протонных растворителях (например, в спирте или воде) реакция идет обычно медленнее.

Реакции S_N2 могут происходить не только с атомами углерода, но и с атомами $\text{X} = \text{N}$, S^{26} и т. п., и характеризоваться теми же особенностями, что и реакции S_N2 при углероде²⁷. Валентность фрагмента X управляет внутренним барьером этой реакции в соответствии с расположением элементов в Периодической системе²⁸.

В табл. 10.7 (см. разд. 10.2.5) приведен список некоторых наиболее важных реакций, протекающих по механизму S_N2 . Отметим, что в некоторых реакциях, таких как перенос брома между карбанионами при атаке брома нуклеофилом, наблюдается аномальное кинетическое поведение. Наивысшие значения константы скорости характерны для переноса брома между циан-

²⁴ Chandrasekhar, J.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 2974.

²⁵ См. обсуждение экологически безопасных реакций замещения: Vogel, P.; Figueira, S.; Muthukrishnan, S.; Mack, J. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 55.

²⁶ См. реакции 10-60–10-68 и Bachrach, S. M.; Gailbreath, B. D. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2005.

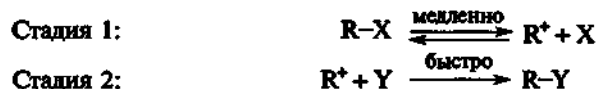
²⁷ Hoz, S.; Basch, H.; Wolk, J. L.; Hoz, T.; Rozental, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 7724.

²⁸ Yi, R.; Basch, H.; Hoz, S. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 5891.

активированными карбанионами, наименьшие — для ухода брома из нитрометана и нитроэтана²⁹. Диаграммы Брёнстеда ($\lg k - \Delta pK_a$) для этой реакции могут сильно различаться: одни (обычно) имеют положительный наклон графика, а в случае MeNO_2 и EtNO_2 — отрицательный. Было показано, что в реакциях депротонирования углеродных соединений реакционная способность нитроэтана и нитрометана аномальна³⁰. Для ряда нитрометан—этан—изопропан вопреки ожиданиям соединения с более высокой кислотностью подвержены более медленному депротонированию (т. е. диаграмма Брёнстеда имеет отрицательный наклон)³¹.

10.1.2. Механизм S_N1

Идеальный вариант механизма S_N1 (от англ. *substitutional nucleophilic unimolecular* — замещение нуклеофильное мономолекулярное) состоит из двух стадий³² (еще раз напомним, что возможные заряды субстрата и нуклеофила здесь не показаны):



Первая стадия — медленная ионизация субстрата, и именно она определяет скорость реакции. Вторая стадия — быстрое взаимодействие карбокатионного интермедиата с нуклеофилом. Естественно, существуют переходные состояния как для стадии 1 ($\text{R}\cdots\text{X}$), так и для стадии 2 ($\text{R}^+\cdots\text{Y}$)³³. Реакционная способность карбокатиона может быть выражена его электрофильным характером, или *электрофильностью*. Теоретическое рассмотрение электрофильности можно найти в работах Парра и др.³⁴. Хороший электрофил характеризуется высокими значениями электроотрицательности (или высокими значениями электронного химического потенциала) и низкими значениями химической жесткости (см. т. 1, разд. 8.5). Замещение изучали³⁵ в контексте суперэлектрофильности (при этом карбокатионы образуются в суперкислой среде), также было изучено влияние растворителя³⁶. Для ряда карбокатионов предложена шкала электрофильности³⁷ и индекс электрофильности³⁸. Для реакции

²⁹ Grinblat, J.; Ben-Zion, M.; Hoz, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 10738.

³⁰ Pearson, R. G.; Dillon, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 2439.

³¹ Yamataka, H.; Mustanir, M.; Mishima, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 10223.

³² Mayr, H.; Minegishi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 4493. См. обсуждение динамических процессов, связанных с механизмом S_N1 : Peters, K. S. *Chem. Rev.* 2007, 107, 859.

³³ Соответствующий вычислительный эксперимент: Ruff, F.; Farkas, Ö; Kucsman, Á. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 5570.

³⁴ Parr, R. G.; Szentpály, L. V.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1922. Также см. Denekamp, C.; Sander, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 2093.

³⁵ См. Pérez, P. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5048.

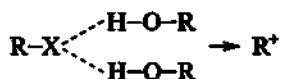
³⁶ Pérez, P.; Toro-Labbé, A.; Contreras, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 5527.

³⁷ Pérez, P.; Toro-Labbé, A.; Aizman, A.; Contreras, R. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 4747.

³⁸ Chattaraj, P. K.; Sarkar, U.; Roy, D. R. *Chem. Rev.* 2006, 106, 2065.

$\text{Ar}_2\text{CH}-\text{O}_2\text{CR} \rightarrow \text{Ar}_2\text{CH}^+$ были изучены карбокатионные интермедиаты, и оказалось, что относительная скорость ионизации с некоторыми анионными уходящими группами не коррелирует с соответствующей относительной реакционной способностью карбокатионов по отношению к обычным нуклеофилам³⁹.

Следует отметить, что растворитель⁴⁰ всегда оказывает содействие процессу ионизации уходящей группы, чтобы образовался карбокатион, так как энергия, необходимая для разрыва связи, в значительной степени компенсируется сольватацией R^+ и X. Например, ионизация *t*-BuCl в *трет*-бутил-катион и хлорид-ион в газовой фазе без растворителя требует 150 ккал/моль (630 кДж/моль). В отсутствие растворителя такой процесс только пойдет не иначе, как при высоких температурах. В воде же для протекания диссоциации необходимо лишь 20 ккал/моль (84 кДж/моль). Разность между приведенными значениями — энергия сольватации. Это означает, что вода эффективно способствует отрыву уходящей группы от субстрата. В тех случаях, когда роль растворителя состоит исключительно в содействии отщеплению уходящей группы с фронтальной стороны, т. е. когда молекулы растворителя не имеют никакой возможности участия в атаке с тыла (S_N2), механизм представляет собой *предельный* случай процесса S_N1 . Существуют кинетические и другие доказательства⁴¹ того, что при отрыве уходящей группы X от RX, две молекулы протонного растворителя образуют слабые водородные связи с X:



В системе ИЮПАК механизм S_N1 обозначается как $D_N^* + A_N$ (где «*» указывает на лимитирующую стадию). Обозначения согласно ИЮПАК для механизмов S_N1 и S_N2 таким образом ясно указывают на существенное различие между ними: $A_N D_N$ означает, что разрыв связи происходит одновременно с образованием связи; а $D_N + A_N$ показывает, что первым происходит разрыв связи.

При поисках доказательства осуществления механизма S_N1 первое, что следует ожидать, — это то, что реакция должна иметь первый порядок и подчиняться следующему закону скорости:

$$\text{Скорость} = k[\text{RX}] \quad (10.3)$$

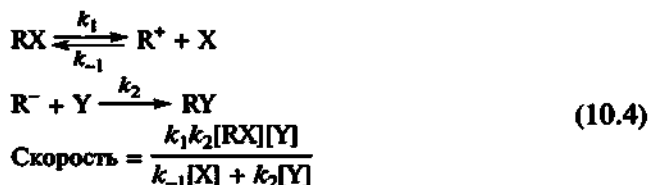
Поскольку медленная стадия включает лишь субстрат, скорость процесса должна зависеть только от его концентрации. Несмотря на то что в процессе ионизации необходимо содействие растворителя, он не входит в выражение скорости, так как присутствует в большом избытке. Однако

³⁹ Schaller, H. F.; Tishkov, A. A.; Feng, X.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 3012.

⁴⁰ См. Okamoto, K. *Adv. Carbocation Chem.* 1989, 1, 171; Blandamer, M. J.; Scott, J. M. W.; Robertson, R. E. *Prog. Phys. Org. Chem.* 1985, 15, 149. См. также Dvorko, G. F.; Ponomareva, E. A.; Kulik, N. I. *Russ. Chem. Rev.* 1984, 53, 547.

⁴¹ Blandamer, M. J.; Burgess, J.; Duce, P. P.; Symons, M. C. R.; Robertson, R. E.; Scott, J. M. W. *J. Chem. Res. (S)* 1982, 130.

простой кинетике, описываемой уравнением (10.3), удовлетворяют не все данные. Во многих случаях действительно соблюдаются закономерности для реакций первого порядка, но известно большое число других примеров, когда кинетика более сложна. Мы можем объяснить это, принимая во внимание обратимость первой стадии. Образующаяся на этой стадии частица X будет соперничать с нуклеофилом Y при взаимодействии с катионом, и тогда уравнение скорости реакции необходимо изменить следующим образом (см. гл. 6):



В начале реакции, когда концентрация X очень мала, произведение $k_{-1}[\text{X}]$ пренебрежимо мало по сравнению с $k_2[\text{Y}]$ и закон скорости сводится к формуле (10.3). И действительно, реакции S_N1 , как правило демонстрируют простую кинетику первого порядка в начальный период. Кинетические исследования реакций S_N1 проводились в основном на примере реакций сольволиза, так как большинство S_N1 -реакций принадлежат именно к этой категории. На более поздних этапах процесса сольволиза концентрация X возрастает и, согласно уравнению (10.4), скорость должна снижаться. Это справедливо для диарилметилгалогенидов⁴², но не для *трет*-бутилгалогенидов, реакция которых по всему ходу подчинения уравнению (10.3)⁴³. Такое различие объясняется тем, что *трет*-бутил-катионы менее селективны, чем более стабильные катионы диарилметильного типа (см. т. 1, разд. 5.1.2). Хотя галогенид-ион значительно более сильный нуклеофил, чем вода, последняя присутствует в значительно большем количестве, так как выступает в роли растворителя⁴⁴. Более селективно взаимодействующий дифенилметил-катион выдерживает много столкновений с растворителем прежде, чем соединится с более реакционноспособным галогенидом, а менее селективно реагирующий *трет*-бутил-катион не может ждать столкновения с более активным, но относительно реже встречающимся галогенид-ионом и соединяется с растворителем.

Если при образовании группы X скорость реакции снижается, то по крайней мере в некоторых случаях можно добавками X замедлить реакцию. Такое понижение скорости реакции называется *эффектом общего иона* или *законом действия масс*. Еще раз напомним, что добавление галогенид-ионов замедляет скорость реакции диметилгалогенидов, но не *трет*-бутилгалогенидов.

⁴² Benfey, O. T.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.* 1952, 2488.

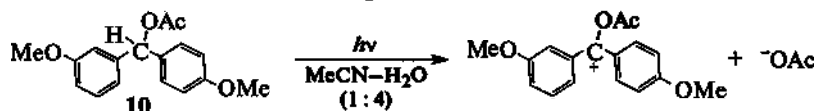
⁴³ Bateman, L. C.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.* 1940, 960.

⁴⁴ В указанных экспериментах в качестве растворителя использован 70%-й или 80%-й водный ацетон. 80%-й водный ацетон состоит из 4 объемов сухого ацетона и 1 объема воды.

Еще один фактор, который осложняет кинетическую картину реакции, — это *солевой эффект*. Увеличение ионной силы раствора обычно приводит к ускорению реакции S_N1 (см. разд. 10.7.4). Но если реакция относится к типу II, когда обе группы Y и RX — нейтральны, а X несет отрицательный заряд (как в большинстве реакций сольволиза этого типа), то ионная сила раствора и скорость в процессе реакции будет возрастать. Этот эффект следует учитывать при изучении кинетики. То обстоятельство, что ионные добавки ускоряют большинство S_N1 -реакций, делает особенно впечатляющим *снижение* скорости, вызванное добавлением общего иона.

Отметим, что псевдопервый порядок для S_N2 -реакций в присутствии большого избытка Y [см. уравнение (10.1)] характерен и для случая обычной S_N1 -реакции [см. уравнение (10.3)]. Поэтому отличить одну реакцию от другой, анализируя результаты кинетических измерений, невозможно. Тем не менее зачастую может помочь *эффект общего иона*. Влияние добавок общего иона на скорость реакции S_N2 не будет отличаться от влияния других ионов. К сожалению, как уже рассматривалось выше, эффект общего иона проявляется не во всех реакциях S_N1 и этот тест неоднозначен для субстратов с *трет*-бутильной группой и подобных им систем.

Дополнительные доказательства механизма S_N1 предоставляют кинетические исследования. Для наблюдения за сольволизом сложных эфиров трифторацетила в одной из методик применяли ^{19}F ЯМР⁴⁵. В согласии с предложенным выше механизмом для данного субстрата при заданном наборе условий скорость *не должна зависеть от природы нуклеофила и его концентрации*. В ходе эксперимента с бензгидриллихлоридом (Ph_2CHCl), который обрабатывали в SO_2 различными нуклеофилами (фторид-ионом, пиридином и триэтиламино) в различных концентрациях⁴⁶, оказалось, что скорость реакции была примерно одинаковой для каждого случая с поправкой на солевой эффект. Подобная ситуация была продемонстрирована и для ряда других систем, даже если реагенты настолько различались по своей нуклеофильности (см. разд. 10.7.2), как H_2O и HO^- .



Обычно непосредственно обнаружить интермедиаты карбокатионов в S_N1 -реакциях невозможно, поскольку время их жизни очень мало. Однако в отношении 3,4-диметоксифенилметилацетата (10) и некоторых других субстратов в полярных растворителях, реакции с которыми можно инициировать фотолизом, наблюдают ультрафиолетовые спектры промежуточных карбокатионов⁴⁷, что является дополнительным доказательством в пользу механизма S_N1 . Помимо этого, добавление воды к бес-

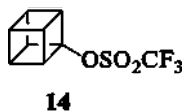
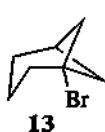
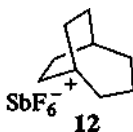
⁴⁵ Creary, X.; Wang, Y.-X. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 4761. См. также Farcasiu, D.; Marino, G.; Harris, J. M.; Hovanes, B. A.; Hsu, C. S. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 154.

⁴⁶ Bateman, L. C.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.* 1940, 1011.

⁴⁷ McClelland, R. A.; Kanagasabapathy, V. M.; Steenken, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 6913.

цветному раствору $\text{Ag}_2\text{CH}-\text{OAc}$ (Ag = морфолинофенил) в ацетоне позволяет непосредственно наблюдать за промежуточным карбокатионом⁴⁸.

Еще одним доказательством механизма S_N1 является то, что замещение у атома углерода в голове моста при проведении реакции с системами [2.2.1]норборнила⁴⁹ (см., например, 1-хлорапокамфан, 8) в условиях реализации механизма S_N1 либо не происходит вовсе, либо идет очень медленно¹³. Если S_N1 -реакции требуют образования карбокатионов, причем карбокатионы должны быть планарными или почти планарными, то неудивительно, что узловые атомы 1-норборнилуглерода, не способные принять плоскую конфигурацию, не становятся местом образования карбокатиона. В качестве примера: кипячение 11 в течение 21 ч с 30%-м КОН в 80%-м этаноле или в течение 48 ч с водно-спиртовым раствором азотнокислого серебра не приводили к реакции ни в одном случае⁵⁰, хотя аналогичные системы с открытой цепью реагировали легко. Но если размер цикла достаточно велик для того, чтобы можно было ожидать образования карбокатиона структуры, близкой к планарной, то можно предположить, что S_N1 -реакции возможны. В действительности так оно и оказалось. Например, S_N1 -реакции [2.2.2]-бициклических систем протекают значительно быстрее, чем S_N1 -реакции бициклических систем с меньшими циклами, хотя и не так быстро, как системы с открытой цепью⁵¹. Что касается еще больших систем, то, например, узловой [2.2.2]-катион 12 достаточно устойчив, чтобы храниться в растворе $\text{SbF}_5-\text{SO}_2\text{ClF}$ при температурах ниже -50°C ⁵² (см. также разд. 10.7, п. 6). Другие малые мостиковые системы, вступающие в реакции S_N1 , это [3.1.1]-системы (например, 13)⁵³ и системы кубила (например, 14)⁵⁴. Вычисления *ab initio* показывают, что кубил-катион хотя и не может быть планарным, требует меньше энергии для формирования, чем 1-норборнил-катион⁵⁵. Существуют реакции, в которых катионный углерод не компланарен с сопряженными заместителями (например, фенилом), и образование карбокатиона происходит более сложным путем, но эта реакция, тем не менее идет⁵⁶.



⁴⁸ Schaller, H. F.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 3958.

⁴⁹ Fort, Jr., R. C. в Olah, G. A.; Schleyer, P. v. R. *Carbonium Ions*, Vol. 4; Wiley, NY, 1973, pp. 1783–1835.

⁵⁰ Bartlett, P. D.; Knox, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1939, 61, 3184.

⁵¹ Примеры см. в Kraus, G. A.; Hon, Y. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4605.

⁵² Olah, G. A.; Liang, G.; Wiseman, J. R.; Chong, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 74, 4927.

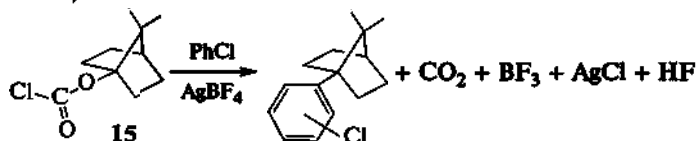
⁵³ Della, E. W.; Pigou, P. E.; Tsanaktisidis, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 833.

⁵⁴ Eaton, P. E.; Yang, C.; Xiong, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3225; Moriarty, R. M.; Tuladhar, S. M.; Penmasta, R.; Awasthi, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3228.

⁵⁵ Hrovat, D. A.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3227.

⁵⁶ Lee, I.; Kim, N. D.; Kim, C. K. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 7881.

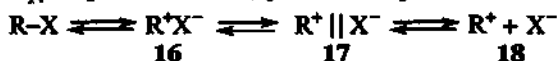
Некоторые реакции нуклеофильного замещения, обычно включающие образование карбокатионов, могут происходить и у атома углерода в голове моста норборнила⁵⁷ (хотя здесь нет уверенности, что карбокатионы действительно участвуют во всех случаях), если используется такая уходящая группа, которая не может выступать в качестве нуклеофила (т. е. возвращаться в молекулу) после отщепления, а также при замещении SiCO_2 (см. 15). В этой реакции⁵⁸ нуклеофилом является хлорбензол (см. реакцию 11-10).



Дополнительным доказательством S_N1 -механизма (в частности, в пользу существования карбокатионных интермедиатов) является то, что скорость сольволиза алкилхлоридов в этаноле коррелирует со стабильностью карбокатионов, которая определена по теплотам ионизации, измеренным в растворах суперкислот (см. т. 1, разд. 5.1.2)⁵⁹. Важно отметить, что некоторые реакции сольволиза протекают по S_N2 -механизму⁶⁰.

10.1.3. Ионные пары в реакциях S_N1 ⁶¹

Стереохимические доказательства в той же мере, что и кинетические доказательства, для механизма S_N1 не столь очевидны, как в случае механизма S_N2 ⁶². Если процесс включает образование свободного карбокатиона, то последний должен быть планарен (см. т. 1, разд. 5.1.2), тогда нуклеофил должен с одинаковой легкостью атаковать его с обеих сторон плоскости, что приведет к полной рацемизации. Многие реакции замещения первого порядка действительно приводят к образованию рацемического продукта, однако имеется большое число реакций, для которых это не так. Обычно обращение конфигурации составляет от 5 до 20%, в ряде случаев наблюдалось частичное сохранение конфигурации. Эти и другие результаты позволили сделать вывод, что во многих реакциях S_N1 по крайней мере некоторые из продуктов образуются не из свободных карбокатионов, а скорее из *ионных пар*. В соответствии с этой концепцией⁶³ реакции S_N1 протекают следующим образом:



⁵⁷ White, E. H.; McGirk, R. H.; Aufdermarsh, Jr., C. A.; Tiwari, H. P.; Todd, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 8107; Beak, P.; Harris, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 6363.

⁵⁸ Обзор реакций, в которых уходящей группой выступает OCOC_2H_5 : Beak, P. *Acc. Chem. Res.* 1976, 9, 230.

⁵⁹ См. Arnett, E. M.; Molter, K. E. *Acc. Chem. Res.* 1985, 18, 339.

⁶⁰ Lee, I.; Lee, Y. S.; Lee, B.-S.; Lee, H. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1993, 1441.

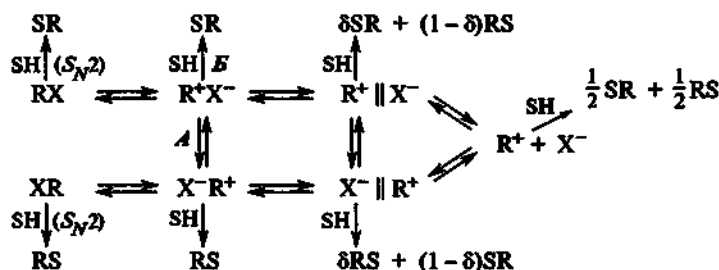
⁶¹ См. Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.* 1975, 44, 1067; Harris, J. M. *Prog. Phys. Org. Chem.* 1974, 11, 89; Raber, D. J.; Harris, J. M.; Schleyer, P. v. R. в Szwarc, M. *Ions and Ion Pairs in Organic Reactions*, Vol. 2; Wiley, NY, 1974, pp. 247–374.

⁶² Альтернативная точка зрения: Uggerud, E. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 7084.

⁶³ Предложено в Winstein, S.; Clippinger, E.; Fainberg, A. H.; Heck, R.; Robinson, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 328.

В схеме 16 — это *интимная, контактная или тесная* ионная пара, 17 — *рыхлая или сольватно-разделенная ионная пара*⁶⁴, 18 — диссоциированные ионы (каждый из которых окружен молекулами растворителя)⁶⁵. Реакция, в которой тесная ионная пара рекомбинирует с образованием исходного субстрата, называется *внутренним возвратом*. Продукты реакции могут образоваться в результате атаки нуклеофила на любой стадии. В тесной ионной паре 16 поведение R^+ отличается от поведения свободного катиона в 18. По-видимому, R^+ и X^- в значительной мере связаны, поэтому асимметрия может сохраняться⁶⁶. Здесь X^- «сольватирует» катион с той же стороны, с которой эта группа уходит, в то время как молекулы растворителя, находящиеся вблизи ионной пары 16, могут сольватировать катион только с противоположной стороны. Поэтому нуклеофильная атака молекулой растворителя на 16 приводит к инверсии. Заметим, что имеются доказательства согласованных путей в некоторых реакциях с участием ионных пар⁶⁷.

Полная картина возможных реакций сольволиза⁶⁸ в растворителе SH без учета процессов элиминирования и перегруппировок, которые рассмотрены в т. 4, гл. 17 и 18, представлена следующей схемой⁶⁹ (хотя в каждом конкретном случае маловероятно, чтобы осуществлялись все эти реакции):



На этой схеме RS и SR обозначают энантиомеры, а δ — некоторая часть общего объема частицы. При этом возможны разные варианты развития.

1. Непосредственная атака SH на RX дает SR (полное обращение конфигурации) в результате прямого процесса S_N2 .
2. Если образуется тесная ионная пара R^+X^- , то на этой стадии может произойти атака растворителя. В результате будет наблюдаться либо полное обращение конфигурации (если реакция A не имеет места), либо комбинация инверсии и рацемизации (при конкуренции реакций A и B).

⁶⁴ Marcus, Y.; Hefter, G. *Chem. Rev.* 2006, 106, 4585.

⁶⁵ См. Kessler, H.; Feigel, M. *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 2.

⁶⁶ Fry, J. L.; Lancelot, C. J.; Lam, L. K. M.; Harris, J. M.; Bingham, R. C.; Raber, D. J.; Hall, R. E.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 2538.

⁶⁷ Savéant, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 4732.

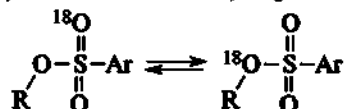
⁶⁸ См. Richard, J. P.; Toteva, M. M.; Amyes, T. L. *Org. Lett.* 2001, 3, 2225.

⁶⁹ Shiner, Jr., V. J.; Fisher, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 2553.

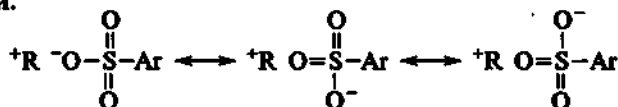
3. Растворитель SH может атаковать сольватно-разделенную ионную пару. Стереоселективность при этом снижается, и следует ожидать большей степени рацемизации (возможно, и полной).
4. Наконец, если образуется свободный R^+ , имеющий плоскую конфигурацию, атака SH приведет к полной рацемизации.

Таким образом, концепция ионных пар предполагает, что в реакциях S_N1 может происходить либо полная рацемизация, либо частичное обращение конфигурации. Тот факт, что именно такая ситуация, как правило, и встречается, является доказательством участия ионных пар в большинстве реакций S_N1 . Имеется и ряд других доказательств в пользу ионных пар⁷⁰, в том числе и ион-молекулярных пар⁷¹.

1. Производные 2-октилброзилата в сульфоне метили изотопом ^{18}O и полученное соединение подвергали сольволизу. В непрореагировавшем брозилате, выделенном на различных этапах сольволиза, наблюдалось⁷² значительное, хотя и неполное, перемешивание метки ^{18}O .



В тесной ионной паре все три атома кислорода становятся эквивалентными:



Аналогичные результаты получены и для некоторых других сульфонатных сложных эфиров⁷³. Следует учитывать также возможность того, что перемешивание изотопной метки происходит в результате ионизации одной молекулы $ROSO_2Ar$ с образованием R^+ и $ArSO_2O^-$ с последующей атакой иона $ArSO_2O^-$ на другой карбокатион или молекулу $ROSO_2Ar$ по механизму S_N2 . Однако такая возможность была исключена из рассмотрения после проведения сольволиза немеченого субстрата в присутствии меченой $HOSO_2Ar$. Эти опыты показали, что межмолекулярный обмен в некоторой степени (3–20%) происходит, но этого недостаточно для объяснения той степени перемешивания метки, которая наблюдалась в оригинальных экспериментах. Подобное перемешивание обнаружено при сольволизе меченых карбоксильных сложных эфиров $R-^{18}O-COR'$, когда в качестве уходящей группы выступает $R'COO^-$ ⁷⁴. И в этом случае добавление $RCOO^-$ не приво-

⁷⁰ См. McManus, S. P.; Safavy, K. K.; Roberts, F. E. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 4388; Kinoshita, T.; Komatsu, K.; Ikai, K.; Kashimura, K.; Tanikawa, S.; Hatanaka, A.; Okamoto, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1988, 1875; Ronco, G.; Petit, J.; Guyon, R.; Villa, P. *Helv. Chim. Acta* 1988, 71, 648; Kevill, D. N.; Kyong, J. B.; Weitz, F. L. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4304.

⁷¹ Jia, Z. S.; Ottosson, H.; Zeng, X.; Thibblin, A. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 182.

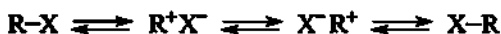
⁷² Diaz, A. F.; Lazdins, I.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 1904.

⁷³ Paradisi, C.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 8223; Fujio, M.; Sanematsu, F.; Tsuno, Y.; Sawada, M.; Takai, Y. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 93.

⁷⁴ Goering, H. L.; Hopf, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1224 и ссылки, приведенные там же.

дит к значительному обмену. Тем не менее предполагается, что перемешивание является результатом согласованных процессов, не включающих ион-парные интермедиаты, чему нашлось подтверждение⁷⁵.

2. **Специальный солевой эффект.** Добавление LiClO_4 или LiBr при ацетоллизе некоторых тозилатов приводит вначале к резкому ускорению реакции, затем скорость понижается до нормального линейного ускорения (вызываемого обычным солевым эффектом)⁷⁶. Это может быть объяснено следующим образом: ClO_4^- (или Br^-) взаимодействует с сольватно-разделенной ионной парой с образованием $\text{R}^+ \parallel \text{ClO}_4^-$, которая будучи неустойчивой в данных условиях приводит к продукту. Следовательно, количество сольватно-разделенных ионных пар, возвращающихся к исходному веществу, уменьшается и общая скорость реакции возрастает. Специальный солевой эффект наблюдался непосредственно при использовании пикосекундной спектроскопии поглощения⁷⁷.
3. Выше уже обсуждались возможности рацемизации или инверсии *продукта* реакций сольволиза RS . Однако образование ионной пары, сопровождаемое внутренним возвратом, может оказывать влияние и на стереохимию молекулы *субстрата* RX . Известны случаи, когда в результате внутреннего возврата оптически активный RX претерпевал рацемизацию (например, при сольволизе α -*n*-анизилэтил-*n*-нитробензоата в водном ацетоне⁷⁸), в то время как в других случаях наблюдается частичное или полное сохранение конфигурации (например, при сольволизе *n*-хлорбензгидрил-*n*-нитробензоата в водном ацетоне⁷⁹). Предположительно рацемизация RX происходит по следующему пути:



В некоторых случаях, когда в результате внутреннего возврата наблюдается рацемизация, она происходит *быстрее* сольволиза. Это также служит доказательством существования ионных пар. Например, скорость рацемизации оптически активного *n*-хлорбензгидрилхлорида примерно в 30 раз выше, чем скорость его сольволиза в уксусной кислоте⁸⁰.

Расчеты методом MO^{81} для $t\text{-BuCl}$ показали, что расстояние между атомами C и Cl в тесной ионной паре составляет $2,9 \text{ \AA}$, а сольватно-разделенная ионная пара возникает при $\sim 5,5 \text{ \AA}$ (для сравнения: обычная длина связи C-Cl составляет $1,8 \text{ \AA}$).

В ряде случаев реакции $\text{S}_{\text{N}}1$ протекают с частичным сохранением конфигурации (20–50%). Для объяснения ряда таких результатов была

⁷⁵ Dietze, P. E.; Wojciechowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 5240.

⁷⁶ Cristol, S. J.; Noreen, A. L.; Nachtigall, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 2187.

⁷⁷ Simon, J. D.; Peters, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 6142.

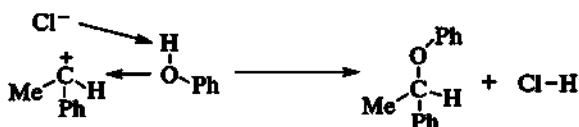
⁷⁸ Goering, H. L.; Briody, R. G.; Sandrock, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 7401.

⁷⁹ Goering, H. L.; Briody, R. G.; Levy, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 3059.

⁸⁰ Winstein, S.; Gall, J. S.; Hojo, M.; Smith, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 1010. См. также Shiner, Jr., V. J.; Hartshorn, S. R.; Vogel, P. C. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 3604.

⁸¹ Jorgensen, W. L.; Buckner, J. K.; Huston, S. E.; Rossky, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 1891.

использована концепция ионных пар⁸². Например, предполагается, что фенолиз оптически активного α -фенилэтилхлорида, в ходе которого получается простой эфир с полным сохранением конфигурации, происходит по четырехцентровому механизму:



Указанный вывод подтверждается также и тем фактом, что частичное сохранение конфигурации в этой системе достигается лишь в том случае, если в качестве уходящей группы выступает хлорид или нейтральные уходящие группы. Если уходящие группы имели положительный заряд (при этом вероятность образования водородных связей с растворителем намного ниже), сохранения конфигурации не наблюдалось⁸³. Частичное сохранение конфигурации возможно и тогда, когда ионная пара экранирована с тыла такими добавками, как ацетонитрил или ацетон⁸⁴.

Различие в механизмах S_N1 и S_N2 заключается в порядке стадий. В механизме S_N1 вначале уходит X, а затем атакует Y. В случае S_N2 -механизма оба процесса происходят одновременно. Можно представить себе и третью возможность: вначале атака группы Y, а затем элиминирование X. Это, однако, невозможно у насыщенного атома углерода, так как предполагает наличие более 8 электронов на внешнем энергетическом уровне углерода, но механизм такого типа возможен и осуществляется в случае субстратов другого типа (см. разд. 10.6 и гл. 13).

10.1.4. Смешанный S_N1 - S_N2 -механизм

Для многих реакций довольно легко установить принадлежность в определенных условиях к одному из механизмов — S_N1 либо S_N2 ; однако иногда механизм реакции охарактеризовать труднее. Похоже, что существуют переходные случаи, относящиеся к так называемой «пограничной» области механизма⁸⁵. Для объяснения таких явлений разработаны по крайней мере две теории. Согласно одной из них, пограничное поведение возникает при реализации механизма, который не является ни S_N1 , ни S_N2 в чистом виде, а относится к «промежуточному» типу. Согласно второй теории, никакого промежуточного механизма не существует, а погра-

⁸² Okamoto, K. *Pure Appl. Chem.* 1984, 56, 1797. См. также Lee, I.; Kim, H. Y.; Kang, H. K.; Lee, H. W. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2678; Lee, I.; Kim, H. Y.; Lee, H. W.; Kim, I. C. *J. Phys. Org. Chem.* 1989, 2, 35.

⁸³ Okamoto, K.; Kinoshita, T.; Shingu, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1970, 43, 1545.

⁸⁴ Kinoshita, T.; Ueno, T.; Ikai, K.; Fujiwara, M.; Okamoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, 61, 3273; Kinoshita, T.; Komatsu, K.; Ikai, K.; Kashimura, K.; Tanikawa, S.; Hatanaka, A.; Okamoto, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1988, 1875.

⁸⁵ Очерк о пограничных механизмах вообще: Jencks, W. P. *Chem. Soc. Rev.* 1982, 10, 345.

нические случаи обусловлены одновременной реализацией «в одном флаконе» (здесь в переносном смысле) механизмов S_N1 и S_N2 , когда одни молекулы взаимодействуют по механизму S_N1 , а другие — по S_N2 .

Одна из формулировок теории промежуточного механизма приводится в работах Снина⁸⁶. Эта теория на самом деле очень обширна и охватывает не только пограничное поведение, но также и все типы нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода⁸⁷. По Снину все S_N1 - и S_N2 -реакции можно объяснить одним фундаментальным механизмом (*ион-парным механизмом*). Субстрат вначале диссоциирует с образованием промежуточной ионной пары, которая затем превращается в продукты:



Различие между механизмами S_N1 и S_N2 заключается в том, что в первом случае скоростьопределяющей реакцией является образование ионной пары (k_1), тогда как в механизме S_N2 скорость определяется стадией распада ионной пары (k_2). Пограничное поведение обнаруживается тогда, когда скорости образования и распада ионной пары имеют близкий порядок величины⁸⁸. Однако целый ряд исследователей утверждают, что эти результаты можно объяснить и по-другому⁸⁹.

Доказательства в поддержку точки зрения Снина получены для уходящих групп, несущих положительный заряд. В этом случае возникает пара катион—молекула ($RX^+ \rightarrow R^+X^-$)⁹⁰ вместо ионной пары, которая образуется, если уходящая группа не заряжена. Катрицкий и др. установили, что, если проводить такую реакцию при высоком давлении переменной величины, на графике зависимости константы скорости от давления имеется минимум⁹¹. Такого рода минимум обычно указывает на изменение механизма; в данном случае это служит свидетельством реализации обычного механизма S_N2 при повышенных давлениях и катион-молекулярного механизма при более низких значениях давления.

Альтернативная точка зрения также в поддержку промежуточного механизма высказана Шлеером с сотрудниками⁹², которые считают, что ключом к проблеме является различная степень нуклеофильного содействия раст-

⁸⁶ Snee, R. A.; Felt, G. R.; Dickason, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 638 и ссылки, приведенные там же; Snee, R. A. *Acc. Chem. Res.* 1973, 6, 46.

⁸⁷ См. Kevill, D. N.; Degenhardt, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 1465.

⁸⁸ См. Snee, R. A.; Felt, G. R.; Dickason, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 638 и ссылки, приведенные там же; Snee, R. A. *Acc. Chem. Res.* 1973, 6, 46; Blandamer, M. J.; Robertson, R. E.; Scott, J. M. W.; Vrielink, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 2585; Stein, A. R. *Can. J. Chem.* 1987, 65, 363.

⁸⁹ См. Raber, D. J.; Harris, J. C.; Hall, R. E.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 4821; McLennan, D. *J. Acc. Chem. Res.* 1976, 9, 281; Stein, A. R. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 519; Katritzky, A. R.; Musumarra, G.; Sakizadeh, K. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 3831. Ответ см. в Snee, R. A.; Robbins, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 7868. См. Klumpp, G. W. *Reactivity in Organic Chemistry*, Wiley, NY, 1982, pp. 442–450.

⁹⁰ См. Hibblin, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1987, 1629.

⁹¹ Katritzky, A. R.; Sakizadeh, K.; Gabrielsen, B.; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 1879.

⁹² Bentley, T. W.; Bowen, C. T.; Morten, D. H.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 5466.

ворителя образованию ионных пар. Ими предложен механизм S_N2 (с интермедиатом)⁹³.

Поведение 4-метоксибензилхлорида в 70%-м водном ацетоне также служит подтверждением точки зрения о том, что пограничные случаи — это одновременная реализация механизмов S_N1 и S_N2 ⁹⁴. В ацетоне гидролиз⁹⁵ (т. е. превращение в 4-метоксибензиловый спирт) происходит по механизму S_N1 . При добавлении азид-ионов спирт по-прежнему остается продуктом, но теперь образуется и другой продукт — 4-метоксибензил-азид. Добавление азид-ионов увеличивает скорость ионизации (через солевой эффект), но *снижает* скорость гидролиза. Если образуется большее количество карбокатионов, а в спирт превращается меньшее их количество, то частично азид должен образовываться по реакции с карбокатионами (процесс S_N1). Однако скорость ионизации всегда *меньше*, чем общая скорость реакции, поэтому часть азидов должна получаться по механизму S_N2 ⁹⁴. Отсюда следует, что механизмы S_N1 и S_N2 работают одновременно⁹⁶.

В некоторых случаях реакции нуклеофильного замещения, для которых кажется вероятной реализация пограничного механизма, на самом деле протекают по иному пути. Так, одним из главных указаний на пограничный механизм считалось обнаружение частичной рацемизации и частичной инверсии. Однако Вейнер и Снин продемонстрировали, что такое стереохимическое поведение вполне согласуется и с процессом, протекающим строго по механизму S_N2 ⁹⁷. Они изучили реакцию оптически активного 2-октилброзилата в 75%-м водном диоксане и в этих условиях получили инвертированный 2-октанол с оптической чистотой 77%⁹⁷. При добавлении азидов натрия наряду с 2-октилазидом получается 2-октанол, *но спирт теперь инвертирован на 100%*. Ясно, что в первом случае 2-октанол образовался в результате двух различных процессов: S_N2 -реакции, приводящей к инвертированному продукту, и другого процесса, в котором интермедиат привел к рацемизации или сохранению конфигурации. Добавленные азид-ионы перехватывают этот интермедиат так, что теперь вторая реакция дает исключительно азид, в то время как S_N2 -реакция, на которую добавки азидов не оказывают влияния, по-прежнему приводит к 2-октанолу с обращением конфигурации. Какова же природа интермедиата во втором процессе? Вначале можно предположить, что это карбокатион, тогда обсуждаемая реакция станет еще одним

⁹³ Также см. Laureillard, J.; Casadevall, A.; Casadevall, E. *Tetrahedron* 1984, 40, 4921; *Helv. Chim. Acta* 1984, 67, 352. Дополнительные доказательства в поддержку этой точки зрения см. в Richard, J. P.; Amyes, T. L.; Vontor, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 5871.

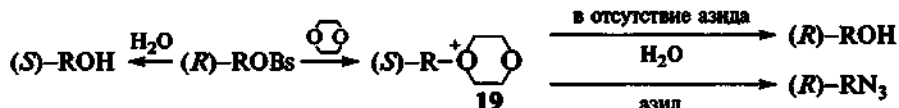
⁹⁴ Amyes, T. L.; Richard, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 9507. См. также Richard, J. P.; Rothenberg, M. E.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 1361; Richard, J. P.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 1373, 1383; Katritzky, A. R.; Brycki, B. E. *J. Phys. Org. Chem.* 1988, 1, 1; Stein, A. R. *Can. J. Chem.* 1989, 67, 297.

⁹⁵ Корреляция между электрофильностью и коэффициентами скорости обсуждается в Aizman, A.; Contreras, R.; Perez, P. *Tetrahedron* 2005, 61, 889.

⁹⁶ См., однако, Sneen, R. A.; Larsen, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 6031.

⁹⁷ Weiner, H.; Sneen, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 287.

примером одновременного осуществления механизмов S_N1 и S_N2 . Однако сольволиз 2-октилброзилата в чистом метаноле или 2-октилметансульфоната в чистой воде в отсутствие азид-ионов дал метил-2-октиловый эфир и 2-октанол соответственно со 100%-м обращением конфигурации, что указывает на осуществление в этих растворителях только механизма S_N2 . Поскольку метанол и вода более полярны, чем 75%-й водный диоксан, и увеличение полярности растворителя увеличивает скорость S_N1 -реакций за счет реакций S_N2 (см. разд. 10.7.3), то маловероятно, чтобы S_N1 -процесс мог происходить в 75%-м водном диоксане. Поэтому интермедиат во втором процессе не может быть карбокатионом. Указания на его природу получены из того факта, что в отсутствие азид-ионов количество 2-октанола с обращенной конфигурацией снижалось с увеличением содержания диоксана в растворителе. Поэтому интермедиат — это оксониевый ион (19), образующийся в результате S_N2 -атаки диоксаном. Этот ион неустойчив и при взаимодействии с водой в ходе другого S_N2 -процесса дает 2-октанол с сохранением конфигурации.



Следовательно, та часть оригинальной реакции, которая приводит к сохранению конфигурации⁹⁸, представляет собой две последовательные реакции S_N2 , а не результат какого-либо «пограничного» поведения⁹⁹.

10.2. SET-МЕХАНИЗМЫ

Для некоторых реакций, где ясно прослеживается нуклеофильное замещение, есть доказательство фактического участия радикала и(или) ион-радикала¹⁰⁰. Первой стадией такого процесса является перенос электрона от нуклеофила в субстрат с последующим образованием анион-радикала:



⁹⁸ Согласно этой схеме, конфигурация выделяемого RN_3 должна сохраняться. Однако из-за параллельно протекающей реакции S_N2 , когда N_3^- непосредственно атакует ROBs , в части продукта наблюдается обращение конфигурации.

⁹⁹ См. Streitwieser, Jr., A.; Walsh, T. D.; Wolfe, Jr., J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 3682; Streitwieser, Jr., A.; Walsh, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 3686; Beronius, P.; Nilsson, A.; Holmgren, A. *Acta Chem. Scand.* 1972, 26, 3173. См. также Knier, B. L.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 6789.

¹⁰⁰ Bank, S.; Noyd, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 8203; Ashby, E. C.; Goel, A. B.; Park, W. S. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 4209. Соотношение между S_N2 и SET-механизмами обсуждается в работах Lewis, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 7576; Shaik, S. S. *Acta Chem. Scand.* 1990, 44, 205.

Механизм, запускающий этот процесс, назван *SET-механизмом* (от англ. *single electron transfer*¹⁰¹ — механизм одноэлектронного переноса). Образованный ион-радикал распадается на две частицы:



Образующиеся таким образом радикалы могут привести к образованию продукта, если будут взаимодействовать с возникающим на стадии 1 радикалом $Y^{\bullet}$ или с исходным нуклеофильным ионом Y^{-} . В этом случае необходима дополнительная стадия:

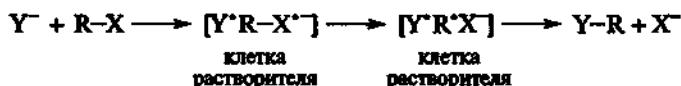


или



В последнем случае ион-радикал $R-X^{\bullet-}$ образуется на стадии 4, так же как и на стадии 1, что может привести к развитию цепной реакции (см. т. 3, разд. 14.1.1).

Одним из подтверждений *SET*-механизма является то, что в некоторых случаях наблюдается рацемизация. Полностью свободный радикал давал бы, несомненно, конечный рацемизованный продукт RY , но есть предположение¹⁰², что в некоторых *SET*-процессах также может происходить инверсия. Рассуждения таковы: если на стадии 1 Y^{-} продолжит сближение с тыла и действия простого механизма S_N2 не последует и если радикал $R^{\bullet}$, однажды сформировавшись, остается в клетке растворителя с $Y^{\bullet}$ и с все еще противостоящим X^{-} , то стадии 1, 2 и 3 могут привести к инверсии:



Реакции с *SET*-механизмами обычно протекают практически с полной (хотя и не на 100%) инверсией.

Другими подтверждениями *SET*-механизмов¹⁰³ являются регистрация радикалов или интермедиатов ион-радикалов методом ЭПР¹⁰⁴ или ХИДПЯ; обнаружение того, что такие реакции могут происходить в мостиковых 1-норборнильных системах¹⁰⁵ и образование циклических побочных про-

¹⁰¹ См. Saveant, J. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1990, 26, 1; Ashby, E. C. *Acc. Chem. Res.* 1988, 21, 414. См. также Pross, A. *Acc. Chem. Res.* 1985, 18, 212; Chanon, *Acc. Chem. Res.* 1987, 20, 214 и Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Penenory, A. B. *Chem. Rev.* 2003, 103, 71.

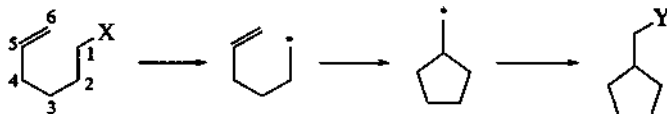
¹⁰² Daasbjerg, K.; Lund, T.; Lund, H. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 493.

¹⁰³ См. также Fuhendorff, R.; Lund, T.; Lund, H.; Pedersen, J. A. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 5335.

¹⁰⁴ См., например, Russell, J. A.; Pecoraro, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 3331.

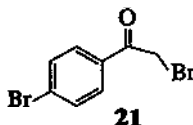
¹⁰⁵ Santiago, A. N.; Morris, D. G.; Rossi, R. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 220.

дуктов при наличии в субстрате двойной связи в положении 5,6 (такие субстраты называют *радикал-зондами*).



Известно, что свободные радикалы с двойными связями в этом положении легко циклизируются (см. т. 3, разд. 15.13)¹⁰⁶. *SET*-механизм обнаруживают главным образом в том случае, когда $X = I$ или NO_2 (см. реакцию 10-67). Родственный механизм $S_{RN}1$ наблюдается с ароматическими субстратами (см. гл. 13)¹⁰⁷. В этом механизме начальной чаще всего является атака донора электронов, а не нуклеофила.

Механизм $S_{RN}1$ реализуется в реакциях энولات-анионов с 2-иодбицикло[4.1.0]гептаном¹⁰⁸. Примером является реакция 1-иодбицикло[2.2.1]гептана (20) с $NaSnMe_3$ или с $LiPPh_2$ и некоторыми другими нуклеофилами, приводящая к продуктам замещения¹⁰⁹. Другой пример — реакция 4-бром-ацетофенона (21) с Bu_4NBr в кумоле¹¹⁰. Два механизма — S_N2 и *SET* — сравнивались и противопоставлялись¹¹¹. Существуют также реакции, в которых, как сообщалось, образование радикалов, карбанионов и карбенов идет одновременно¹¹².



Рассмотренные механизмы, по крайней мере в теории, могут осуществляться для любых насыщенных (и в принципе ненасыщенных) субстратов. Существуют и другие механизмы, имеющие более узкие рамки применимости.

10.3. СОДЕЙСТВИЕ СОСЕДНЕЙ ГРУППЫ¹¹³

Для определенных субстратов иногда обнаруживается, что (1) скорость реакции выше, чем ожидалось и (2) конфигурация хирального атома углерода *сохраняется* (инверсии или рацемизации не происходит). В этих

¹⁰⁶ См. Newcomb, M.; Crippen, D. P. *Acc. Chem. Res.* 1988, 21, 206; Newcomb, M. *Acta Chem. Scand.* 1990, 44, 299. Ответ на критику: Ashby, E. C. *Acc. Chem. Res.* 1988, 21, 414; Ashby, E. C.; Pham, T. N.; Amrollah-Madjdabadi, A. A. *Org. Chem.* 1991, 56, 1596.

¹⁰⁷ Несмотря на показанное различие между механизмами *SET* и $S_{RN}1$, многие исследователи используют обозначение *SET* в широком смысле, понимая под ним и механизм $S_{RN}1$, и механизм *SET*, и случаи, когда имеют место оба механизма.

¹⁰⁸ Nazareno, M. A.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 1645.

¹⁰⁹ Ashby, E. C.; Sun, X.; Duff, J. L. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1270.

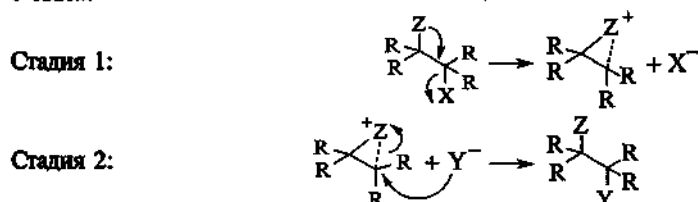
¹¹⁰ Haberfield, P. J. *Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 3314.

¹¹¹ Shaik, S. S. *Acta Chem. Scand.* 1990, 44, 205.

¹¹² Ashby, E. C.; Park, B.; Patil, G. S.; Gadru, K.; Gurumurthy, R. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 424.

¹¹³ См. Capon, B.; McManus, S. *Neighboring Group Participation*, Vol. 1, Plenum, NY, 1976.

случаях в субстрате в β -положении по отношению к уходящей группе (а иногда и в более удаленных положениях) обычно имеется группа с неподеленной парой электронов. Механизм, действующий в подобных случаях, называют *механизмом с участием соседней группы*. Состоит он, по существу, из двух актов замещения по механизму S_N2 , каждый из которых приводит к обращению конфигурации, поэтому окончательным результатом будет сохранение конфигурации¹¹⁴. На первой стадии этой реакции соседняя группа Z выступает как нуклеофил и «выталкивает» уходящую группу, а сама при этом сохраняет связь с молекулой. На второй стадии внешний нуклеофил замещает соседнюю группу в результате атаки с тыла:



Ясно, что такая реакция должна протекать быстрее, чем непосредственная атака Y , так как в противном случае происходила бы именно атака Y . Говорят, что соседняя группа Z оказывает *анхимерное содействие*. Кинетическое уравнение реакции, которому следует механизм с содействием соседней группы, имеет первый порядок, и скорость реакции описывается уравнением (10.2) или (10.3), т. е. Y не принимает участия в лимитирующей стадии.

Причина, по которой атака группы Z происходит быстрее, чем атака группы Y , заключается в том, что группа Z более доступна. Для взаимодействия с Y должно произойти столкновение субстрата с Y , а непосредственная доступность Y определяется положением этой группы. Реакция субстрата с Y сопровождается сильным понижением энтропии активации ($\Delta S^\ddagger$), так как в переходном состоянии реагенты обладают значительно меньшей степенью свободы. При взаимодействии с Z потеря энтропии $\Delta S^\ddagger$ существенно меньше (т. 1, разд. 6.4)¹¹⁵.

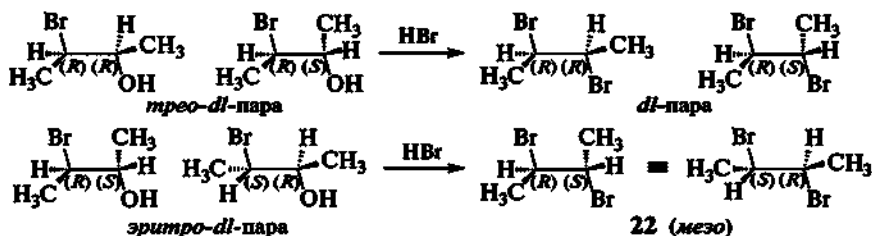
Не всегда легко установить, определяется ли увеличение скорости реакции анхимерным содействием. Для того чтобы быть в этом уверенным, необходимо знать, какова была бы скорость реакции без участия соседней группы. Очевидный способ решения этого вопроса состоит в сравнении скорости реакции субстратов, имеющих и не имеющих соседнюю группу, например, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ и $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$. Однако такой подход, конечно, не позволит точно установить степень участия соседней группы, так как стерические эффекты и эффекты поля H и OH различны. Более того, независимо от природы растворителя структура сольватной оболочки вокруг полярной протонной группы OH будет сильно отличаться от структуры сольватной оболочки неполярного H . Поэтому для того чтобы

¹¹⁴ McCortney, B. A.; Jacobson, B. M.; Vreeke, M.; Lewis, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3554.

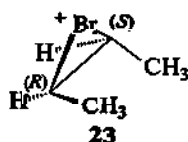
¹¹⁵ См. Page, M. I. *Chem. Soc. Rev.* 1973, 2, 295.

приписать увеличение скорости участию соседней группы, необходимо чтобы величина этого прироста ускорения была бы весьма значительна (скорости должны различаться не менее чем в 50 раз).

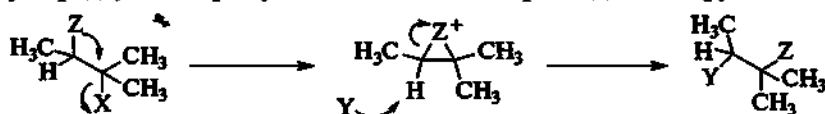
Первое важное доказательство существования этого механизма заключалось в следующем: было показано, что в случае подходящего субстрата конфигурация может сохраняться. Так, *трео*-*dl*-пара 3-бром-2-бутанола при обработке HBr давала *dl*-2,3-дибромбутан, тогда как обработка *эритро*-пары — *мезо*-изомер 22¹¹⁶.



Это указывает на сохранение конфигурации. Следует отметить, что оба продукта оптически неактивны, и поэтому их нельзя различить по углу вращения. Для идентификации продуктов воспользовались тем, что *мезо*- и *dl*-дибромиды имеют различные температуры кипения и показатели преломления. Еще более убедительное доказательство состоит в том, что по отдельности каждый из двух *трео*-изомеров давал не один из энантиомерных дибромидов, а *dl*-пару. Причиной этого является то, что интермедиат, образующийся после атаки соседней группы, симметричен, поэтому внешний нуклеофил Br⁻ с одинаковой вероятностью может атаковать оба атома углерода. Интермедиат 23 представляет собой *бромониевый* ион, существование которого было продемонстрировано в реакциях различных типов.



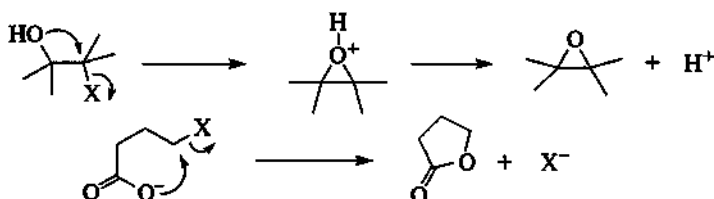
Хотя 23 имеет симметричную структуру, интермедиаты в большинстве реакций, протекающих с участием соседней группы, не симметричны, и, следовательно, возможно не только образование простого продукта замещения, но и продукта перегруппировки. Это произойдет при атаке Y не на тот атом углерода, от которого отщепилась уходящая группа X, а на атом углерода, к которому была изначально присоединена группа Z:



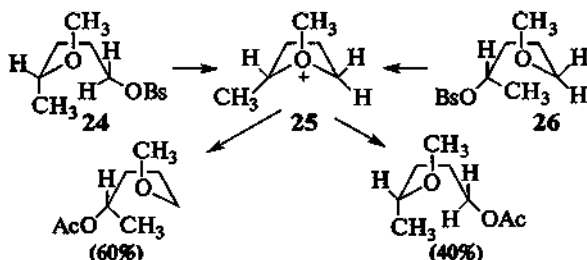
В таких случаях продукты замещения и перегруппировки часто образуются одновременно. Обсуждение перегруппировок см. в т. 4, гл. 18.

¹¹⁶ Winstein, S.; Lucas, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1939, 61, 1576, 2845.

Еще одна возможность — образование стабильного интермедиата или такого интермедиата, который может стабилизироваться тем или иным путем. Тогда атака Y не происходит вообще, а продукт имеет циклическую структуру. Это простые внутримолекулярные реакции S_N2 ¹¹⁷. Ниже приведены два примера таких реакций — это образование эпоксидов и лактонов:



Тот факт, что ацетоллиз 4-метокси-1- (24) и 5-метокси-2-пентилброзилатов (26) приводит к одинаковой смеси продуктов, служит еще одним доказательством проявления эффекта соседней группы¹¹⁸. В этом случае для обоих субстратов возникает общий интермедиат 25.



Механизм с участием соседней группы реализуется только при подходящем размере цикла, зависящем от типа Z . Например, для субстратов $MeO(CH_2)_nOBs$ участие соседней группы существенно для $n = 4$ или 5 (в зависимости от того, какой интермедиат: пяти- или шестичленный), но не для $n = 2, 3$ или 6 ¹¹⁹. Однако оптимальный размер цикла неодинаков для всех реакций даже при заданном Z . Вообще большинство реакций протекают быстро, когда образуются трех-, пяти- и шестичленные циклы в зависимости от типа реакции. Вероятность участия соседней группы четырехчленного цикла возрастает при наличии в α - или β -положении к ней алкильных групп¹²⁰.

Наиболее важными соседними группами являются следующие: COO^- (но не $COOH$), $COOR$, $COAr$, $OCOR$ ¹²¹, OR , OH , O^- ¹²², NH_2 , NHR , NR_2 ,

¹¹⁷ Теоретическое рассмотрение высвобождения энергии упругой деформации и собственных барьеров для внутренних реакций S_N2 см. в Wolk, J. L.; Rozental, E.; Basch, H.; Hoz, S. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3876.

¹¹⁸ Allred, E. L.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 3991, 3998.

¹¹⁹ Allred, E. L.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 4012.

¹²⁰ Eliel, E. L.; Clawson, L.; Knox, D. E. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2707; Eliel, E. L.; Knox, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 2946.

¹²¹ Wilen, S. H.; Delguzzo, L.; Saferstein, R. *Tetrahedron* 1987, 43, 5089.

¹²² См. Perst, H. *Oxonium Ions in Organic Chemistry*; Verlag Chemie, Deerfield Beach, FL, 1971, pp. 100–127. См. также Franci, M. M.; Hansell, G.; Patel, B. P.; Swindell, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3535.

NHCOR , SH , SR , S^- ¹²³, SO_2Ph ¹²⁴, I , Br и Cl . Эффективность галогенов как соседних групп убывает в следующем порядке: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ ¹²⁵. Хлор — очень слабая соседняя группа, и можно показать, что ее содействие проявляется только тогда, когда растворитель не участвует в реакции. Например, когда 5-хлор-2-гексилтозилат подвергается сольволизу в уксусной кислоте, участие хлора мало, но при замене растворителя на трифторуксусную кислоту, которая значительно менее нуклеофильна, основным путем реакции становится механизм с анхимерным содействием хлора¹²⁶. Таким образом, хлор оказывает содействие только тогда, когда в этом есть потребность (другие примеры принципа увеличения электронных требований см. в разд. 10.3.1).

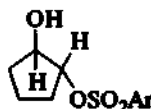


27



28

$\text{X} = \text{Br}, \text{Cl} \text{ или } \text{I}$



29

Ряд интермедиатов, возникающих в результате участия галогена как соседней группы (галогенониевых ионов)¹²⁷, например 27 и 28, были получены в виде стабильных солей в растворах $\text{SbF}_5\text{—SO}_2$ или $\text{SbF}_5\text{—SO}_2\text{ClF}$ ¹²⁸. Некоторые из них даже были выделены в виде кристаллов. Попытки получить четырехчленные гомологи 27 и 28 не увенчались успехом¹²⁹. Нет уверенности, что F может оказывать анхимерное содействие¹²³.

Принцип, согласно которому соседняя группа оказывает содействие в той степени, в которой есть в этом потребность, применим также и к различиям в нуклеофутной способности уходящей группы. Так, $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}$ (нозилатная группа) лучше в качестве уходящей группы, чем $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}$ (тозилатная группа). Эксперименты показали, что группа OH в *транс*-2-гидроксициклопентиларенсульфонатах (29) оказывает анхимерное содействие, если уходящая группа — тозилат, но не нозилат. По-видимому, это происходит вследствие того, что нозилатная группа уходит столь быстро, что не требует содействия¹³⁰.

¹²³ Block, E. *Reactions of Organosulfur Compounds*, Academic Press, NY, 1978, pp. 141–145.

¹²⁴ Lambert, J. B.; Beadle, B. M.; Kuang, K. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 9241.

¹²⁵ Peterson, P. E. *Acc. Chem. Res.* 1971, 4, 407 и ссылки, приведенные там же.

¹²⁶ Peterson, P. E.; Bopp, R. J.; Chevli, D. M.; Curran, E. L.; Dillard, D. E.; Kamat, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 5902. См. также Reich, I. L.; Reich, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 2654.

¹²⁷ См. Olah, G. A. *Halonium Ions*, Wiley, NY, 1975. Обзор см. Koster, G. F. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement D*, pt. 2, Wiley, NY, 1983, pp. 1265–1351.

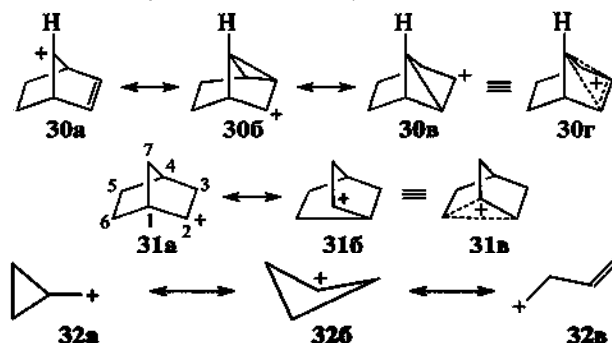
¹²⁸ Henrichs, P. M.; Peterson, P. E. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 362; Olah, G. A.; Liang, G.; Staral, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 8112; Vancik, H.; Percac, K.; Sunko, D. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 807.

¹²⁹ Olah, G. A.; Bollinger, J. M.; Mo, Y. K.; Brinich, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 1164.

¹³⁰ Haupt, F. C.; Smith, M. R. *Tetrahedron Lett.* 1974, 4141.

Участие π - и σ -связей в анхимерном содействии. Неклассические карбокатионы¹³¹

Для всех соседних групп, перечисленных выше, нуклеофильная атака осуществляется атомом, несущим неподеленную пару электронов. В этом разделе будет рассмотрено участие в качестве соседних групп π -связей $C=C$, а также σ -связей $C-C$ и $C-H$. Было много споров по поводу того, могут ли такие связи действовать как соседние группы, кроме того, существование и структура возможных интермедиатов были предметом существенных разногласий. Эти интермедиаты названы *неклассическими* (или *соединенными мостиковой связью*) карбокатионами. В *классических карбокатионах* (см. т. 1, гл. 5) положительный заряд локализован на одном атоме углерода или делокализован вследствие резонанса с участием неподеленной пары электронов либо, в случае аллильного положения, с участием двойной или тройной связи. В неклассическом карбокатионе¹³² положительный заряд *делокализуется* с участием двойных или тройных связей, положение которых отлично от аллильного, или с участием одинарной связи. Примерами служат 7-норборненил-катион (30), норборнил-катион (31)¹³³ и циклопропилметил-катион (32).



Циклопропильная группа (как в 33) способна стабилизировать норборнил-катион и препятствовать этой перегруппировке¹³⁴. Карбокатион 30 называют *гомоаллильным* карбокатионом, так как в 30a между положительно заряженным атомом углерода и двойной связью находится один атом углерода. При правильном выборе субстратов существует несколько способов получения многих из этих карбокатионов. Например, 31 можно генерировать путем отщепления уходящей группы от 34 или от 35¹³⁵. Один из них — это σ -путь к неклассическому карбокатиону,

¹³¹ См. Olah, G. A.; Schleyer, P. v. R. *Carbonium Ions*, Vol. 3, Wiley, NY, 1972; Bartlett, P. D. *Nonclassical Ions*, W. A. Benjamin, NY, 1965. Обзоры по теме: Barkhash, V. A. *Top. Curr. Chem.* 1984, 116–117, 1; Kirmse, W. *Top. Curr. Chem.* 1979, 80, 125, pp. 196–288; McManus, S. P.; Pittman, Jr., C. U. в McManus, S. P. *Organic Reactive Intermediates*, Academic Press, NY, 1973, pp. 302–321.

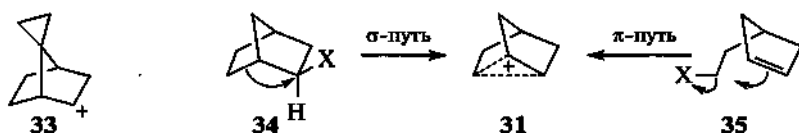
¹³² Olah, G. A. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2413.

¹³³ Sieber, S.; Schleyer, P. v. R.; Vancik, H.; Mesic, M.; Sunko, D. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1993, 32, 1604; Schleyer, P. v. R.; Sieber, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1993, 32, 1606.

¹³⁴ Herrmann, R.; Kirmse, W. *Liebigs Ann. Chem.* 1995, 703.

¹³⁵ Bartlett, P. D.; Bank, S.; Crawford, R. J.; Schmid, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 88, 1288.

потому что в таком взаимодействии принимает участие σ -связь. Другой — это π -путь¹³⁶.



Доводы против существования неклассических карбокатионов, по существу, заключаются в том, что структуры 30a—v (или 31a, 31b и т. д.) не канонические формы, а реальные структуры и между ними существует быстрое равновесие. К некоторым реакциям интерес не угасает несколько лет¹³⁷. Так, в одном из исследований сольволиз и перегруппировки 2-бицикло[3.2.2]нонанилтозилата в метаноле приводили к простым эфирам, получаемым из 2-бицикло[3.2.2]нонанила и 2-бицикло[3.3.1]нонанила, что подтвердило точку зрения о классических карбокатионах¹³⁸. Функциональная плотность и расчеты *ab initio* показали, что продукты сольволиза тозилата 2-дицикло[3.2.2]нонанила представляют собой неклассические структуры¹³⁹.

При обсуждении неклассических карбокатионов следует тщательно проводить различия между вопросами анхимерного содействия и существования неклассических карбокатионов¹⁴⁰. Существование неклассического карбокатиона в какой-либо реакции предполагает образование в качестве дискретного интермедиата иона с делокализацией электрона, показанной на приведенных выше примерах. Участие двойной или простой связи углерод—углерод в отщеплении уходящей группы с образованием карбокатиона может включать и неклассический ион, но это необязательно. В каждом конкретном случае есть вероятность, что может иметь место один или оба этих случая.

Далее мы рассмотрим некоторые результаты, имеющие отношение к вопросам участия π - и σ -связей, а также существования неклассических карбокатионов¹⁴¹, хотя подробное обсуждение выходит за рамки настоящей книги¹⁰⁰.

1. Двойная связь углерод—углерод в качестве соседней группы¹⁴². Наиболее убедительным доказательством того, что связь C=C может выступать в качестве соседней группы, заключается в том, что ацетоллиз 36—OTs протекает в 10^{11} раз быстрее, чем ацетоллиз 37—OTs, и при этом

¹³⁶ Winstein, S.; Carter, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 4485.

¹³⁷ См., например, Brunelle, P.; Sorensen, T. S.; Taeschler, C. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 7294.

¹³⁸ Okazaki, T.; Terakawa, E.; Kitagawa, T.; Takeuchi, K. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1680.

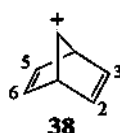
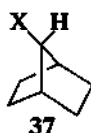
¹³⁹ Smith, W. B. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 376.

¹⁴⁰ На это было указано в Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 3767.

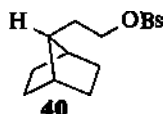
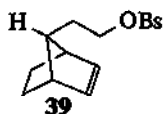
¹⁴¹ См. Brown, H. C. *The Nonclassical Ion Problem*; Plenum, NY, 1977. Эта книга также включает опровержения, выдвинутые Schleyer, P. v. R. См. также Brown, H. C. *Pure Appl. Chem.* 1982, 54, 1783.

¹⁴² См. Story, P. R.; Clark, Jr., B. C. в Olah, G. A.; Schleyer, P. v. R. *Carbonium Ions*, Vol. 3, Wiley, NY, 1972, pp. 1007–1060; Richey, Jr., H. G. в Zabicky, J. *The Chemistry of Alkenes*, Vol. 2; Wiley, NY, 1970, pp. 77–101.

конфигурация сохраняется¹⁴³. На основании только лишь кинетических данных нельзя сделать вывод о том, что ацетоллиз **36**—OTs включает образование неклассического интермедиата (**30r**), но они служат важным доказательством того, что группа C=C оказывает содействие в отщеплении OTs.



Доказательство неклассической природы иона **30** получено при исследовании относительно стабильного норборнадиенил-катиона (**38**) методом ЯМР. Спектры ЯМР показывают, что протоны в положениях 2 и 3 не эквивалентны протонам в положениях 5 и 6¹⁴⁴. Таким образом, между заряженным атомом углерода и одной двойной связью имеется взаимодействие, что служит доказательством существования **30r**¹⁴⁵. В соединении **36** двойная связь геометрически фиксирована в положении, особенно выгодном для атаки с тыла атома углерода, связанного с уходящей группой (отсюда и очень большое увеличение скорости реакции). Однако имеется множество доказательств того, что оказывать анхимерное содействие могут также и другие двойные связи в гомоаллильном положении¹⁴⁶, а также и более удаленные¹⁴⁷, хотя обычно ускорение реакции в этих случаях намного меньше. Одним из таких примеров служит β-(син-7-норборненил)этилброзилат (**39**), который при 25°C претерпевает ацетоллиз примерно в 140 000 раз быстрее, чем насыщенный аналог **40**¹⁴⁸. Анхимерное содействие могут оказывать также тройные связи¹⁴⁹ и алленовые группы¹⁵⁰.



¹⁴³ Winstein, S.; Shatavsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 592.

¹⁴⁴ Story, P. R.; Snyder, L. C.; Douglass, D. C.; Anderson, E. W.; Kornegay, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 3630. Обсуждения см. в работе Story, P. R.; Clark, Jr., B. C. в Olah, G. A.; Schleyer, P. v. R. *Carbocation Ions*, Vol. 3, Wiley, NY, 1972, pp. 1026–1041. См. также Lustgarten, R. K.; Brookhart, M.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 2347.

¹⁴⁵ См. Gassman, P. G.; Doherty, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 3742 и ссылки, приведенные там же; Laube, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 9224.

¹⁴⁶ Schleyer, P. v. R.; Bentley, T. W.; Koch, W.; Kos, A. J.; Schwarz, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 6953; Fernandez-Mateos, A.; Rentzsch, M.; Sanchez, L. R.; Gonzalez, R. R. *Tetrahedron* 2001, 57, 4873.

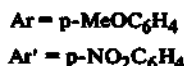
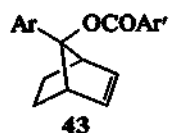
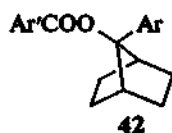
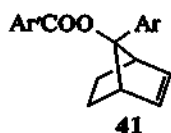
¹⁴⁷ См. Ferber, P. H.; Gream, G. E. *Aust. J. Chem.* 1981, 34, 1051; Orlovic, M.; Borcic, S.; Humski, K.; Kronja, O.; Imper, V.; Polla, E.; Shiner, Jr., V. J. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1874.

¹⁴⁸ Bly, R. S.; Bly, R. K.; Bedenbaugh, A. O.; Vail, O. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 880.

¹⁴⁹ См. Peterson, P. E.; Vidrine, D. W. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 891; Rappoport, Z. *React. Intermed. (Plenum)* 1983, 3, 440.

¹⁵⁰ Von Lehman, T.; Macomber, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 1531.

Ранее уже указывалось на то, что потенциальное участие соседней группы может быть снижено или устранено совсем в присутствии внешнего нуклеофила, который более эффективно атакует центральный атом углерода, чем соседняя группа, или при использовании хорошей уходящей группы. На другом примере, иллюстрирующем этот принцип увеличения электронных требований, Гассман с сотрудниками показали, что степень содействия соседней группы может быть снижена при увеличении стабильности потенциального карбокатиона. Они обнаружили, что наличие *n*-анизильной группы в положении 7 соединений 36 и 37 в значительной мере сглаживает разность скоростей. Так, сольволиз 38 в водно-ацетоновом растворе при 85°C лишь в ~2,5 раза быстрее, чем сольволиз насыщенного аналога 42¹⁵¹. Более того, при сольволизе как 41, так и его стереоизомера 43 образуется одна и та же смесь продуктов, что свидетельствует об отсутствии стереоселективности, наблюдавшейся при сольволизе 36. Различие между соединениями 41 и 36 заключается в том, что в субстрате 41 положительный заряд, генерируемый в положении 7 в переходном состоянии, в значительной мере стабилизируется *n*-анизильной группой. По-видимому, стабилизация *n*-анизильной группой настолько велика, что участие связи C=C не дает дополнительного выигрыша¹⁵². Применение фенильной группы вместо *n*-анизильной оказывается недостаточным для полного исключения участия двойной связи, хотя эта группа и уменьшает содействие этой связи¹⁵³. Эти результаты еще раз подтверждают сделанный ранее вывод о том, что *соседняя группа оказывает анхимерное содействие только тогда, когда в этом есть достаточная потребность*¹⁵⁴. π -Связь соседней группы алкена может способствовать сольволизу с помощью π -содействия¹⁵⁵.



Способность связи C=C выступать в качестве соседней группы может зависеть от ее электронной плотности. Когда сильная электроноакцепторная группа CF₃ была присоединена к двойной связи углерода (44), скорость сольволиза понизилась примерно до 10⁶¹⁵⁶. Такой же эффект наблюдается и от второй группы CF₃. В этом случае две группы CF₃ понижают электронную плотность двойной связи

¹⁵¹ Gassman, P. G.; Zeller, J.; Lamb, J. T. *Chem. Commun.* 1968, 69.

¹⁵² См. Olah, G. A.; Berrier, A. L.; Arvanaghi, M.; Prakash, G. K. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 1122.

¹⁵³ Gassman, P. G.; Fentiman, Jr., A. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 1545; 1970, 92, 2549.

¹⁵⁴ См. Lambert, J. B.; Mark, H. W.; Holcomb, A. G.; Magyar, E. S. *Acc. Chem. Res.* 1979, 12, 317.

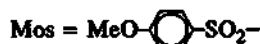
¹⁵⁵ Malnar, I.; Juric, S.; Vreck, V.; Gjuranovic, Z.; Mihalic, Z.; Kronja, O. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1490.

¹⁵⁶ Gassman, P. G.; Hall, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4267.

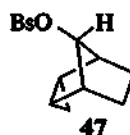
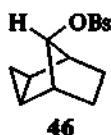
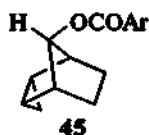
C=C до того уровня, когда скорость сольволиза в 44 ($R^1 = R^2 = CF_3$) становится примерно равной (в действительности в ~17 раз медленнее) скорости в насыщенном субстрате 37 ($X = OMos$). Таким образом, две группы CF_3 полностью нейтрализуют способность связи C=C к анхимерному содействию.



Заместитель	Относительная скорость
$R^1 = R^2 = H$	$1,4 \cdot 10^{12}$
$R^1 = H; R^2 = CF_3$	$1,5 \cdot 10^6$
$R^1 = R^2 = CF_3$	1



2. Циклопропильная группа¹⁵⁷ в качестве соседней¹⁵⁸. Свойства циклопропанового кольца в некотором смысле близки свойствам двойной связи (т. 1, разд. 4.16.1). Поэтому неудивительно, что соответствующим образом расположенное циклопропановое кольцо также может выступать в качестве соседней группы.



Так, сольволиз *эндо-анти*-трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-8-ил-*n*-нитробензоата (45) происходит примерно в 10^{14} раз быстрее, чем сольволиз *n*-нитробензоата 37—OH¹⁵⁹. Очевидно, что должным образом расположенная циклопропильная группа может оказывать более эффективное¹⁶⁰ анхимерное содействие, чем двойная связь¹⁶¹. Необходимость соответствующего расположения группы подчеркивается тем фактом, что сольволиз 47 идет лишь в 5 раз быстрее, чем сольволиз 37—OBs¹⁶², в то время как сольволиз 46 в 3 раза медленнее,

¹⁵⁷ В этом разделе будут рассмотрены системы, в которых циклопропильное кольцо отделено от атома углерода, связанного с уходящей группой, по крайней мере одним атомом углерода. Обсуждение систем, в которых циклопропильная группа непосредственно связана с атомом углерода, связанного с уходящей группой, приведено ниже в категории 4б.

¹⁵⁸ Обзор см. в Haywood-Farmer, J. Chem. Rev. 1974, 74, 315.

¹⁵⁹ Tanida, H.; Tsuji, T.; Irie, T. J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 1953; Battiste, M. A.; Deyrup, C. L.; Pincok, R. E.; Haywood-Farmer, J. J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 1954.

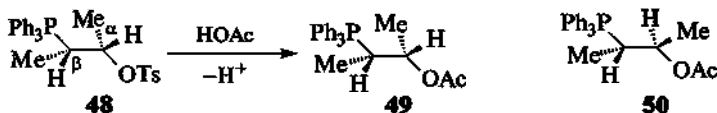
¹⁶⁰ Исследование конкурентного участия циклопропильной группы и двойной связи см. в Lambert, J. B.; Jovanovich, A. P.; Hamersma, J. W.; Koeng, F. R.; Oliver, S. S. J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 1570.

¹⁶¹ Также см. Gassman, P. G.; Creary, X. J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 2729; Takakis, I. M.; Rhodes, Y. E. Tetrahedron Lett. 1983, 24, 4959.

¹⁶² Haywood-Farmer, J. Chem. Rev. 1974, 74, 315.

чем 37--ОВ₈¹⁶³. В случае 45 и во всех остальных известных случаях, когда циклопропильная группа оказывает существенное анхимерное содействие, *p*-орбиталь образующегося карбокатиона ортогональна участвующей в реакции связи циклопропанового кольца¹⁶⁴. Для того чтобы выяснить, может ли *p*-орбиталь, параллельная участвующей в реакции связи, оказывать анхимерное содействие, был разработан специальный эксперимент; при этом ускорения реакции не наблюдалось¹⁶⁴. Такое поведение отличается от поведения циклопропановых соединений, непосредственно соединенных с положительно заряженными атомами углерода, где *p*-орбиталь параллельна плоскости кольца (см. т. 1, разд. 5.1.2 и п. 46 ниже). Сообщается и об ускорении реакции соответствующим образом расположенных циклобутановых колец, хотя эффект в этом случае значительно слабее¹⁶⁵.

3. *Ароматическое кольцо в качестве соседней группы*¹⁶⁶. Существует множество указаний на то, что ароматические кольца в β-положении могут оказывать анхимерное содействие¹⁶⁷.



Стереохимическое доказательство было получено при сольволизе в уксусной кислоте *L*-трео-3-фенил-2-бутилтозилата (48)¹⁶⁸. Получающийся ацетат на 96% состоял из *трео*-изомера и только на 4% — из *эритро*-изомера. Более того, оба (+)- и (-)-*трео*-изомера (49 и 50) получались примерно в равных количествах (рацемическая смесь). Когда сольволиз проводили в муравьиной кислоте, *эритро*-изомер образовывался в еще меньшем количестве. Этот результат аналогичен обнаруженному в реакции 3-бром-2-бутанола с HBr (см. разд. 10.3) и приводит к заключению о том, что конфигурация сохраняется вследствие участия фенильной группы в качестве соседней группы. Однако данные кинетических исследований не столь просто истолковывать. Если β-арильные группы способствуют отщеплению уходящей группы, то скорость сольволиза должна возрастать. Обычно это не так.

¹⁶³ Haywood-Farmer, J.; Pincock, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 3020. См. также Rhodes, Y. E.; Takino, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 4469; Hanack, M.; Krause, P. *Liebigs Ann. Chem.* 1972, 760, 17.

¹⁶⁴ Gassman, P. G.; Seter, J.; Williams, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1673. Обсуждения: Haywood-Farmer, J.; Pincock, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 3020. См. также Chenier, P. J.; Jensen, T. M.; Wulff, W. D. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 770.

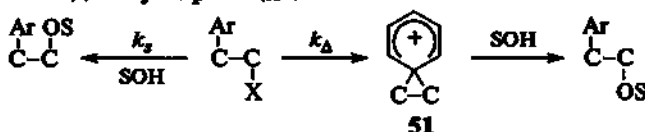
¹⁶⁵ См. Schipper, P.; Driessen, P. B. J.; de Haan, J. W.; Buck, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 4706; Ohkata, K.; Doecke, C. W.; Klein, G.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 3253.

¹⁶⁶ Lancelot, L. A.; Cram, D. J.; Schleyer, P. v. R. в Olah, G. A.; Schleyer, P. v. R. *Carbonyl Ions*, Vol. 3; Wiley, NY, 1972, pp. 1347–1483.

¹⁶⁷ Kevill, D. N.; D'Souza, M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1997, 257.

¹⁶⁸ Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 3863; 1952, 74, 2129.

Изучение скоростей сольволиза 2-арилэтильных соединений осложняется тем, что для первичных и вторичных систем могут существовать два пути реакции¹⁶⁹:



В одном из них (обозначенном k_A) ароматическое кольцо, выступая в качестве соседней группы, «вытаскивает» уходящую группу с образованием мостиковой структуры, называемой *фенииевым ионом* (51), а затем, в свою очередь, замещается молекулой растворителя SOH, поэтому конечный результат — это замещение с сохранением конфигурации (или перегруппировка, если доступ к 51 открыт с другой стороны).

Другой путь реакции (k_s) представляет собой простую S_N2 -атаку растворителя на атом углерода, связанный с уходящей группой. Общий результат — замещение с инверсией и невозможность перегруппировки. Если уходящая группа соединена с первичным или вторичным атомом углерода, эти реакционные пути (k_A и k_s) не пересекаются — они полностью независимы¹⁷⁰. (Оба эти пути не так важны, когда уходящая группа находится при третичном атоме углерода; в этих случаях работает механизм S_N1 и интермедиатами являются раскрытые карбокатионы $\text{ArCH}_2\text{CR}_2^+$, этот путь обозначен k_c .) Доминирующий путь (k_s или k_A) в каждом конкретном случае зависит от природы растворителя и арильной группы. Как и следует ожидать на основании результатов, полученных при использовании хлора в качестве соседней группы (см. выше), отношение k_A/k_s должно быть наибольшим для растворителей, обладающих низкой нуклеофильностью и не способных конкурировать с арильной группой. Для некоторых распространенных растворителей отношение k_A/k_s возрастает в следующем порядке $\text{EtOH} < \text{CH}_3\text{COOH} < \text{HCOOH} < \text{CF}_3\text{COOH}$ ¹⁷¹. В соответствии с этим при сольволизе 1-фенил-2-пропилтозилата при 50 °C сохранение конфигурации составило 7% в EtOH, 35% в CH_3COOH и 85% в HCOOH ¹⁷¹. Это указывает на то, что в этиловом спирте преобладает путь k_s (участие фенильной группы очень невелико), в то время как k_A — доминирующий путь в HCOOH . Трифторуксусная кислота представляет собой растворитель особо низкой нуклеофильности, и в этом растворителе реакция идет исключительно по пути k_A ¹⁷²; исследование с помощью дейтериевой метки показало 100%-е сохранение конфигурации¹⁷³. Это яркий пример ускорения реакции сосед-

¹⁶⁹ Brookhart, M.; Anet, F. A. L.; Cram, D. J.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 5659; Lee, C. C.; Unger, D.; Vassie, S. *Can. J. Chem.* 1972, 50, 1371.

¹⁷⁰ Brown, H. C.; Kim, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 5765.

¹⁷¹ Diaz, A.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 4300. См. также Schadt, F. L.; Lancelot, C. J.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 228.

¹⁷² Nordlander, J. E.; Kelly, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 996.

¹⁷³ Jablonski, R. J.; Snyder, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 4445.

ней фенильной группой: скорость сольволиза $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$ при 75°C в трифторуксусной кислоте (CF_3COOH) в 3040 раз выше, чем скорость сольволиза $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OTs}$ ¹⁷².

По отношению к ароматическому кольцу путь k_A представляет собой электрофильное ароматическое замещение (см. гл. 11). Можно предсказать, что группы в кольце, активирующие эту реакцию (см. разд. 11.21), будут ускорять, а дезактивирующие — замедлять реакцию по этому пути. Такое предсказание подтверждается рядом исследований. *n*-Нитропроизводное 48 подвергается сольволизу в уксусной кислоте в 190 раз медленнее, чем 48, что сопровождается значительно меньшим сохранением конфигурации; в полученном ацетате было 7% *трео*- и 93% *эритро*-изомера¹⁷⁴. Отношение скоростей двух путей реакции при ацетоллизе $p\text{-ZC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$ при 90°C представлено в табл. 10.1¹⁷⁵. Для всего этого ряда значения k_2 относительно постоянны, как и должно быть, поскольку на этот путь реакции влияние оказывает эффект поля довольно удаленного заместителя Z. Значительное изменение происходит в значении k_A при переходе от активирующих заместителей к дезактивирующим. Это можно рассматривать как довольно убедительное доказательство того, что участие арильных групп существенным образом зависит от их природы. Для ряда групп (например, для *n*-нитрофенильной) в некоторых растворителях (например в уксусной кислоте) анхимерное содействие практически не реализуется¹⁷⁶, тогда как для других групп (таких, как *n*-метоксифенильная) такое содействие весьма значительно. Совместное влияние растворителя и структуры заместителя показано в табл. 10.2, где приведены значения, полученные тремя различными методами¹⁷⁷. Снижение эффекта соседней группы в процессе замещения ароматических колец электроноакцепторными группами напоминает ситуацию со связями $\text{C}=\text{C}$ с CF_3 -заместителями (см. п. 1 выше).

Некоторые фенольные ионы удалось получить в виде стабильных частиц 52¹⁷⁸ и 53¹⁷⁹ в растворе, что дало возможность изучить их методом ЯМР (51 — нестабильный¹⁸⁰). Эти ионы были приготовлены¹⁸¹ с помощью метода, описанного для получения 51: обработкой соответствующего β -арилэтилхлорида смесью $\text{SbF}_5\text{—SO}_2$ при низких

¹⁷⁴ Thompson, J. A.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 1778. См. также Kingsbury, C. A.; Best, D. C. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1972, 45, 3440.

¹⁷⁵ Coke, J. L.; McFarlane, F. E.; Mourning, M. C.; Jones, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 1154; Jones, M. G.; Coke, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 4284. См. также Harris, J. M.; Schadt, F. L.; Schleyer, P. v. R.; Lancelot, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 7508.

¹⁷⁶ См. Ando, T.; Shimizu, N.; Kim, S.; Tsuno, Y.; Yukawa, Y. *Tetrahedron Lett.* 1973, 117.

¹⁷⁷ Lancelot, C. J.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 4291, 4296; Lancelot, C. J.; Harper, J. J.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 4294; Schleyer, P. v. R.; Lancelot, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 4297.

¹⁷⁸ Ramsey, B.; Cook, Jr., J. A.; Manner, J. A. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 3310.

¹⁷⁹ Olah, G. A.; Comisarow, M. B.; Kim, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 1458. См., однако, Ramsey, B.; Cook, Jr., J. A.; Manner, J. A. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 3310.

¹⁸⁰ Olah, G. A.; Spear, R. J.; Forsyth, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 6284.

¹⁸¹ См. Olah, G. A.; Singh, B. P.; Liang, G. J. *Org. Chem.* 1984, 49, 2922; Olah, G. A.; Singh, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 3265.

Таблица 10.1. Приблизительные значения отношения k_A/k_S при ацетоллизе $p\text{-ZC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$ при 90°C^a

Z	k_A/k_S
MeO	30
Me	11
H	1,3
Cl	0,3

^a См. ссылку 145.Перепечатано с разрешения Jones, M. G.; Coke, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 4284. Copyright © 1969, American Chemical Society.Таблица 10.2. Выход продукта, образующегося в случае пути k_A при сольволизе $p\text{-ZC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTs}^a$

Z	Растворитель	k_A , %
H	CH_3COOH	35–38
H	HCOOH	72–79
MeO	CH_3COOH	91–93
MeO	HCOOH	99

^a См. ссылку 177.Перепечатано с разрешения Lancelot, C. J.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 4296. Copyright © 1969, American Chemical Society.

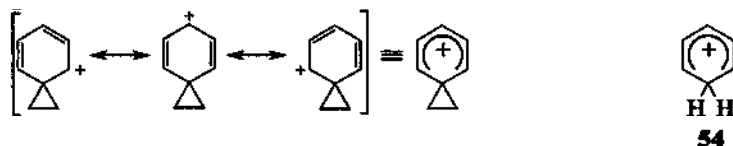
температурах. Эти условия еще более экстремальны, чем условия упоминавшегося ранее сольволиза в трифторуксусной кислоте (CF_3COOH).



Полное отсутствие нуклеофила делает невозможным не только путь k_S , но также и нуклеофильную атаку на **51**. Ион **51** не находится в равновесии с катионом с открытой цепью $\text{PhCH}_2\text{CH}_2^+$ (последний является первичным ионом и потому нестабилен) в отличие от иона **53** с третичными ионами $\text{PhCMe}_2\text{C}^+\text{Me}_2$ и $\text{PhC}^+\text{MeCMe}_3$ (оба с открытой цепью), хотя в равновесной смеси последних в заметной концентрации присутствует только ион **53**.

Исследования методами ЯМР ^1H и ^{13}C показывают, что карбокатионы **51**, **52** и **53** имеют классическую природу и резонанс возможен только в шестичленном цикле. Трехчленное кольцо представляет собой обычный циклопропановый фрагмент, на который положительный заряд соседнего цикла оказывает относительно небольшое влияние. Спектры ЯМР показывают, что шестичленные циклы имеют не ароматическую природу, а скорее аналогичны по строению арениониевым ионам, например **54**, которые образуются в качестве интермедиатов в реакциях электрофильного ароматического замещения (см. гл. 11).

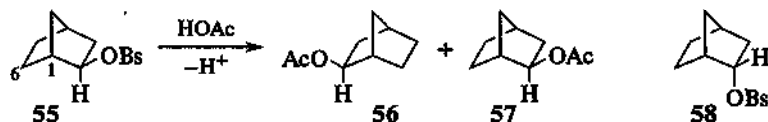
Не раз сообщалось о фенольных ионах, включая **51**, в газовой фазе; вывод об их существовании был сделан на анализе продуктов реакции и с использованием метки $^{13}\text{C}^{182}$.



Из этого ясно, что β -арильные группы могут оказывать анхимерное содействие¹⁸³. В значительно меньшей степени исследованы арильные группы, более удаленные от уходящей группы, но и для них имеются доказательства анхимерного содействия¹⁸⁴.

4. Анхимерное содействие простой связи углерод—углерод¹⁸⁵.

а) 2-Норборнильная система. В исследованиях, направленных на установление возможности участия σ -связи C—C как соседней группы, наибольшее внимание уделялось 2-норборнильной системе¹⁸⁶. Уинстейн с сотрудниками обнаружили, что сольволиз оптически активного экзо-2-норборнилброзилата (**55**, OBs = брозилат) в уксусной кислоте приводит к рацемической смеси двух экзо-ацетатов; эндо-изомеры не образуются¹⁸⁷:



Более того, сольволиз **55** протекает примерно в 350 раз быстрее, чем сольволиз эндо-изомера **58**. Такая же большая разница скоростей сольволиза экзо- и эндо-изомеров обнаружена и для многих других [2.2.1]-бициклических систем. Эти два результата — (1) образование только рацемических экзо-изомеров при сольволизе оптически активного экзо-субстрата и (2) высокое отношение скоростей сольволиза экзо- и эндо-изомеров — были интерпретированы

¹⁸² Mishima, M.; Tsuno, Y.; Fujio, M. *Chem. Lett.* 1990, 2277.

¹⁸³ См. Tanida, H. *Acc. Chem. Res.* 1968, 1, 239; Shiner, Jr., V. J.; Seib, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 862; Fain, D.; Dubois, J. E. *Tetrahedron Lett.* 1978, 791; Fujio, M.; Goto, M.; Seki, Y.; Mishima, M.; Tsuno, Y.; Sawada, M.; Takai, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1987, 60, 1097. Обсуждение доказательств, полученных из изотопных эффектов, см. в Scheppele, S. E. *Chem. Rev.* 1972, 72, 511, p. 522.

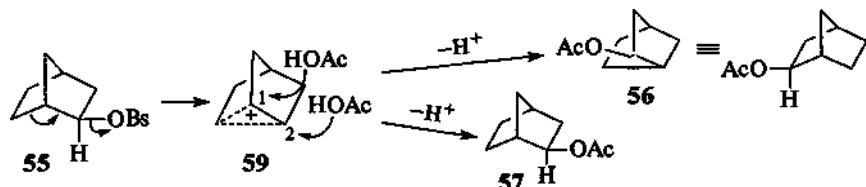
¹⁸⁴ Jackman, L. M.; Haddon, V. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 5130; Gates, M.; Frank, D. L.; von Felten, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 5138; Ando, T.; Yamawaki, J.; Saito, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1978, 51, 219.

¹⁸⁵ Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1973, 12, 173, pp. 192–198.

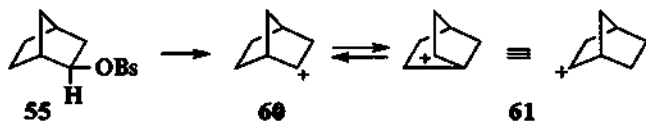
¹⁸⁶ См. Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Williams, R. E. *Hypercarbon Chemistry*, Wiley, NY, 1987, pp. 157–170; Grob, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1982, 21, 87; Sargent, G. D., в Olah, G. A.; Schleyer, P. v. R. *Carbonium Ions*, Vol. 3, Wiley, NY, 1972, pp. 1099–1200; Sargent, G. D. Q. *Rev. Chem. Soc.* 1966, 20, 301; Gream, G. E. *Rev. Pure Appl. Chem.* 1966, 16, 25. Обзор похожей темы: Kirmse, W. *Acc. Chem. Res.* 1986, 19, 36. См. также ссылку 190.

¹⁸⁷ Winstein, S.; Clippinger, E.; Howe, R.; Vogelfanger, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 376.

группой Уинштейна как указание на то, что 1,6-связь содействует опещлению уходящей группы и что в реакции участвует интермедиат неклассической структуры (59). Они также изложили мотивы, по которым сольволиз *эндо*-изомера 58 не может идти с содействием 1,6-связи, так как ее положение не способствует атаке с тыла и, следовательно, сольволиз субстрата 58 протекает с «нормальной» скоростью. Тогда значительно более высокую скорость сольволиза изомера 55 должно обуславливать анхимерное содействие. Стереохимию продукта также можно объяснить участием в качестве интермедиата иона 59, так как положения 1 и 2 в нем эквивалентны и атака нуклеофила может происходить по этим положениям с одинаковой легкостью, но в каждом случае только по *экзо*-направлению.



Между прочим, ацетоллиз 58 также приводит исключительно к *экзо*-ацетатам (56 и 57), поэтому в данном случае Уинштейн с сотрудниками постулировали, что вначале образуется классический ион 60, превращающийся затем в более стабильный ион 59. Доказательством такой интерпретации служит тот факт, что продукт сольволиза субстрата 58 не полностью рацемичен, а содержит несколько больше изомера 57, чем 56 (что соответствует инверсии от 3 до 13% в зависимости от природы растворителя)¹⁸⁷. Это свидетельствует о том, что при образовании иона 60 часть его перед превращением в 59 дает продукт 57.



Концепция содействия σ -связи и участия неклассического иона 59 была подвергнута критике Г. Брауном¹⁴¹, который утверждал, что эти два результата можно объяснить, если постулировать сольволиз 55 без участия 1,6-связи, но с образованием классического иона 60, который находится в быстром равновесии с ионом 61. Это быстрое взаимопревращение Браун сравнивал с действием стеклоочистителя автомобиля¹⁸⁸. Очевидно, что при переходе от 60 к 61 и обратно непременно должен образовываться и 59, но, с точки зрения Брауна, этот ион представляет собой переходное состояние, а не интермедиат. Стереохимический результат Браун объяснял тем,

¹⁸⁸ Другая точка зрения: Bielmann, R.; Fuso, F.; Grob, C. A. *Helv. Chim. Acta* 1988, 71, 312; Flury, P.; Grob, C. A.; Wang, G. Y.; Lennartz, H.; Roth, W. R. *Helv. Chim. Acta* 1988, 71, 1017.

что *экзо*-атака — это явление, которое следует ожидать для любой 2-норборнильной системы, причем не только для превращений катиона, но также и для реакций, не включающих образование катионов, что обусловлено стерическими препятствиями *эндо*-атаке. Имеется достаточно свидетельств в пользу того, что *экзо*-атака в норборнильных системах — явление общее для многих реакций. Что касается образования рацемической смеси, то этот результат достаточно очевиден, если ионы **60** и **61** присутствуют в одинаковых количествах, так как они эквивалентны, а *экзо*-атака на **60** и **61** дает соответственно **57** и **56**. Высокое отношение скоростей *экзо*- и *эндо*-атаки Браун объясняет следующим образом. Он считает, что эта ситуация обусловлена не тем, что *эндо*-атака происходит с нормальной скоростью, а *экзо*-атака — с необычно высокой, а тем, что скорость *экзо*-атаки нормальна, а *эндо*-атака идет аномально медленно из-за стерических препятствий отщеплению уходящей группы в этом направлении¹⁸⁹.

Обширная работа выполнена¹⁹⁰ по сольволизу 2-норборнильной системы с целью установления факта анхимерного содействия 1,6-связи и образования **59** в качестве интермедиата. Большинство химиков¹⁹¹, хотя и не все¹⁹², признают переходное образование **59**.

Помимо работ по изучению сольволиза 2-норборнильных соединений, проведены обширные исследования 2-норборнильного катиона, выполненные при низких температурах. Имеется множество доказательств того, что в указанных условиях этот ион определенно имеет неклассическую природу. Ола с коллегами получали 2-норборнил-катион в виде устойчивых растворов при температурах ниже -150°C в системах $\text{SbF}_5\text{—SO}_2$ и $\text{FSO}_3\text{H—SbF}_5\text{—SO}_2$, когда структура статична и гидридный сдвиг не происходит^{193,194}. Исследования методами ЯМР ^1H и ^{13}C , а также с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния с лазерным возбуждением и рентгеноэлектронной спектроскопии привели к заключению¹⁹⁴, что в этих условиях ион имеет неклассическую структуру¹⁹⁵. Аналогичный результат

¹⁸⁹ См. Menger, F. M.; Perinis, M.; Jerkunica, J. M.; Glass, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 1503.

¹⁹⁰ См. Lenoir, D.; Apeloig, Y.; Arad, D.; Schleyer, P. v. R. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 661; Grob, C. A. *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 426; Brown, H. C. *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 432; Walling, C. *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 448. Также см. Arnett, E. M.; Hofelich, T. C.; Schriver, G. W. *React. Intermed.* (Wiley) 1985, 3, 189, pp. 193–202.

¹⁹¹ См. Lajunen, M. *Acc. Chem. Res.* 1985, 18, 254; Apeloig, Y.; Arad, D.; Schleyer, P. v. R. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 661.

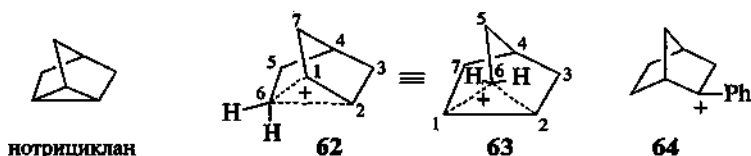
¹⁹² Также см. Werstiuk, N. H.; Dhanoa, D.; Timmins, G. *Can. J. Chem.* 1983, 61, 2403; Brown, H. C.; Ikegami, S.; Vander Jagt, D. L. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1165; Nickon, A.; Swartz, T. D.; Sainsbury, D. M.; Toth, B. R. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3736.

¹⁹³ Наличие гидридного сдвига (реакция 18–01) в условиях сольволиза усложнило интерпретацию данных.

¹⁹⁴ Olah, G. A. *Acc. Chem. Res.* 1976, 9, 41; Saunders, M. *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 440. См. также Johnson, S. A.; Clark, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4112.

¹⁹⁵ См. Kramer, G. M.; Scouten, C. G. *Adv. Carbocation Chem.* 1989, 1, 93. См., однако, Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Farnum, D. G.; Clausen, T. P. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 2146.

описан и для 2-норборнил-катиона в твердой фазе, когда при 77 К и даже при 5 К спектр ЯМР ^{13}C не обнаруживал «вымораживания» отдельных классических ионов¹⁹⁶.



Ола с сотрудниками представили неклассическую структуру как протонированный по углу нортрициклан (62); симметрия лучше видна, если его изобразить в виде 63. Почти весь положительный заряд локализован на атомах C(1) и C(2) и лишь незначительно — на мостиковом атоме C(6). Другие доказательства неклассической природы 2-норборнил-катиона в стабильных растворах основываются на измерениях теплоты реакции. Показано, что 2-норборнил-катион более устойчив (~6–10 ккал/моль, или 25–40 кДж/моль), чем можно было бы ожидать от немостиковой системы¹⁹⁷. Изучение ИК-спектра 2-норборнил-катиона в газовой фазе также выявляет его неклассическую структуру¹⁹⁸. Расчеты *ab initio* показывают, что неклассическая структура соответствует энергетическому минимуму¹⁹⁹.

При низких температурах были исследованы спектры и других норборнильных катионов. Спектры третичных 2-метил- и 2-этил-норборнилкатионов свидетельствуют о меньшей степени делокализации²⁰⁰, а 2-фенилнорборнил-катион (64) имеет чисто классическую структуру²⁰¹, как и 2-метил-²⁰² и 2-хлорнорборнил-катионы²⁰³. Уместно вспомнить (см. т. 1, разд. 5.1.2), что метокси-группа и галогены также стабилизируют положительный заряд. Данные ^{13}C ЯМР показывают, что наличие в бензольном кольце иона 64 электроноакцепторных заместителей приводит к тому, что ион становится менее классическим, в то время как электроно-донорные группы усиливают классический характер иона²⁰⁴.

¹⁹⁶ Myhre, P. C.; Webb, G. G.; Yannoni, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8991.

¹⁹⁷ См. Lossing, F. P.; Holmes, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 6917 и ссылки, приведенные там же.

¹⁹⁸ Koch, W.; Liu, B.; DeFrees, D. J.; Sunko, D. E.; Vancik, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1990, 29, 183.

¹⁹⁹ См., например, Koch, W.; Liu, B.; DeFrees, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 1527.

²⁰⁰ Olah, G. A.; DeMember, J. R.; Lui, C. Y.; White, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 3958. См. также Laube, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1987, 26, 560; Forsyth, D. A.; Panyachotipun, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 1564.

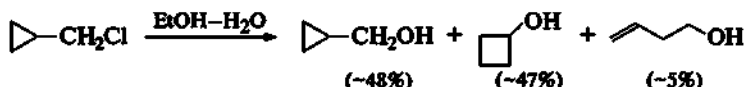
²⁰¹ Olah, G. A. *Acc. Chem. Res.* 1976, 9, 41. См. также Farnum, D. G.; Wolf, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 5166.

²⁰² Nickon, A.; Lin, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 6861. См. также Montgomery, L. K.; Grendze, M. P.; Huffinan, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 4749.

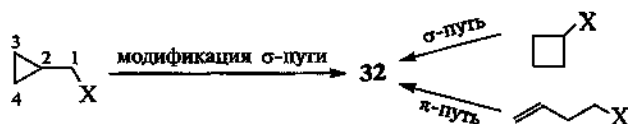
²⁰³ Fry, A. J.; Farnham, W. B. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 2314.

²⁰⁴ Farnham, W. B.; Botto, R. E.; Chambers, W. T.; Lam, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 3847. См. также Olah, G. A.; Berrier, A. L.; Prakash, G. K. S. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3903.

- б) *Циклопропилметильная система.* Кроме 2-норборнильной системы наибольшие усилия были направлены на поиск участия C—C-связи в случае циклопропилметильной системы²⁰⁵. Давно известно, что сольволиз циклопропилметильных субстратов протекает с аномально высокими скоростями и что среди продуктов, кроме перегруппированных циклопропилметильных производных, присутствуют также и циклобутильные и гомоаллильные соединения. Примером может служить следующая реакция²⁰⁶:



Циклобутильные субстраты также подвергаются сольволизу аномально быстро и дают подобные продукты. Действительно, квантово-механические расчеты циклобутилметильного катиона свидетельствуют о его неклассической природе (разд. 10.3.1). Более того, при проведении реакции с мечеными субстратами наблюдается значительное, хотя и неполное, перемешивание метки. На основании этих данных предполагается участие в реакции общего интермедиата (некоторого интермедиата неклассической структуры, например 32). Образование этого общего интермедиата может идти по трем маршрутам:



В последние годы значительное число работ было посвящено исследованию этих систем. Становится очевидным, что дело обстоит не так просто. Несмотря на то что многое еще не вполне понятно, все же можно сделать некоторые выводы.

- I. При сольволизе простых первичных циклопропилметильных систем скорость повышена за счет участия σ-связей цикла²⁰⁷. Первоначально образующийся ион представляет собой перегруппированный циклопропилметил-катион²⁰⁸, который *симметрично* стабилизирован, т.е. как 2,3-, так и 2,4-σ-связи способствуют стабилизации положительного заряда. В т.1, разд. 5.1.2 уже упоминалось о том, что циклопропильная группа стабилизирует соседний положительный заряд даже лучше, чем

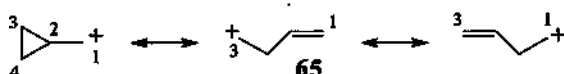
²⁰⁵ См. в Olah, G. A.; Schleyer, P. v. R. *Carbonium Ions*, Vol. 3, Wiley, NY, 1972 статьи Ritchey, Jr., H. G. (pp. 1201–1294), Wiberg, K. B.; Hess, Jr., B. A.; Ashe III, A. J. (pp. 1295–1345); Hanack, M.; Schneider, H. *Fortschr. Chem. Forsch.* 1967, 8, 554, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1967, 6, 666; Sarel, S.; Yovell, J.; Sarel-Imber, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1968, 7, 577.

²⁰⁶ Roberts, D. D.; Mazur, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 2509.

²⁰⁷ См. Roberts, D. D.; Snyder, Jr., R. C. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 2860 и ссылки, приведенные там же.

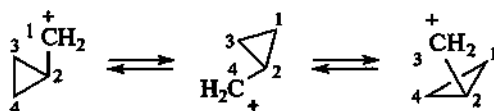
²⁰⁸ Wiberg, K. B.; Ashe III, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 63.

фенильная группа. Один из способов изображения структуры этого катиона (65):



Доказательством в пользу того, что ион 65 представляет собой симметричный ион, служит увеличение скорости сольволиза циклопропилкарбинил 3,5-динитробензоатов при введении одной или более метильных групп в положения 3 и 4 с фактором ~10 на *каждую* метильную группу²⁰⁹. Если в стабилизации катиона участвует только одна из σ -связей (например 2,3-связь), то введение метильной группы в положение 3 приведет к увеличению скорости, введение второй метильной группы в положение 3 ускорит реакцию еще более, а вторая метильная группа в положении 4 должна оказывать незначительное влияние²¹⁰.

- II. Наиболее устойчивая структура простых циклопропилметильных катионов — это бисекторная, изображенная в т. 1, разд. 5.2. Существует немало доказательств того, что в системах, где такая геометрия невозможна, сольволиз значительно замедляется²¹¹.
- III. После образования циклопропилметил-катион может перегруппироваться с образованием двух других структур:



Такая перегруппировка, которая объясняет перераспределение метки, полностью стереоспецифична²¹². Эти перегруппировки, возможно, происходят вследствие образования непланарного интермедиата циклобутил-катиона или переходного состояния. Образование циклобутильных и гомоаллильных продуктов из циклопропилметил-катиона также полностью стереоспецифично. Эти продукты могут возникать в результате непосредственной атаки нуклеофила либо на 65, либо на циклобутильный катионный интермедиат²¹³. Планарный циклобутил-катион можно исключить из рассмотрения в обоих случаях, так как он симметричен и стереоспецифичность реакции была бы утрачена.

²⁰⁹ Schleyer, P. v. R.; Van Dine, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 2321. См. также Kevill, D. N.; Abduljaber, M. H. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 2548.

²¹⁰ См. в Olah, G. A.; Schleyer, P. v. R. *Carbonium Ions*, Vol. 3, Wiley, NY, 1972 статью Wiberg, K. B.; Hess, Jr., B. A.; Ashe III, A. J. (pp. 1300–1303).

²¹¹ См. Rhodes, Y. E.; DiFate, V. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 7582. См., однако, Brown, H. C.; Peters, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 1927.

²¹² Majerski, Z.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 665.

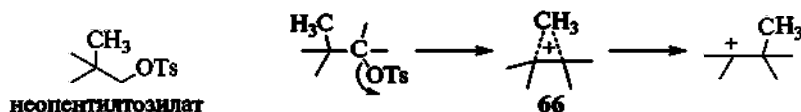
²¹³ Koch, W.; Liu, B.; DeFrees, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 7325; Saunders, M.; Laidig, K. E.; Wiberg, K. B.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 7652.

IV. Увеличение скорости сольволиза вторичных циклобутильных субстратов, вероятно, обусловлено анхимерным содействием σ -связи, приводящим непосредственно к **65**. Это также объясняет и тот факт, что сольволиз циклобутильных и циклопропилметильных субстратов дает сходные смеси продуктов. Нет данных, согласно которым циклобутил-катионы должны обязательно участвовать в качестве интермедиатов в реакциях большинства вторичных циклобутильных субстратов, хотя третичные циклобутил-катионы могут быть интермедиатами сольволиза.



V. Незамещенный циклопропилметил-катион был получен в растворах суперкислот при низких температурах; данные ЯМР ^{13}C позволяют сделать вывод о том, что в растворе присутствует равновесная смесь бисекторного циклопропилметил-катиона **65**, строение которого показано резонансными структурами, и бициклобутилиевого иона **32**²¹⁴. Расчеты методом МО показывали, что эти две частицы наделены минимальной энергией, причем одного уровня значимости²⁰⁰.

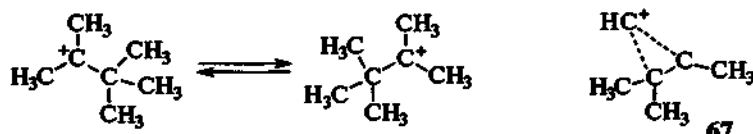
в) *Метильная группа в качестве соседней.* Как в 2-норборнильной, так и в циклопропилметильной системах имеется σ -связь, положение которой фиксировано благоприятным образом для участия в реакции в качестве соседней группы. Проведен также ряд исследований с целью установить, может ли связь C—C оказывать анхимерное содействие в простых соединениях с открытой цепью, таких, как неопентилтозилат.



При сольволизе неопентильные системы претерпевают почти полную перегруппировку, поэтому ион **66** должен лежать на координате этой реакции, но внимание было сосредоточено на двух проблемах: (1) осуществляется ли уход нуклеофутной группы согласованно с образованием связи $\text{CH}_3\text{—C}$ (т. е. участвует ли в механизме метильная группа); (2) является ли **66** интермедиатом или только переходным состоянием?

²¹⁴ Staral, J. S.; Yavari, I.; Roberts, J. D.; Prakash, G. K. S.; Donovan, D. J.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 8016. См. также Prakash, G. K. S.; Arvanaghi, M.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 6017; Myhre, P. C.; Webb, G. G.; Yannoni, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8992.

Что касается первого вопроса, имеются доказательства, основанные главным образом на исследованиях изотопного эффекта, того, что метильная группа на самом деле принимает участие в реакции неопентильной системы²¹⁵, хотя такое участие может и не приводить к значительному ускорению реакции. По второму вопросу доказательства того, что ион 66 — это интермедиат, связаны с выделением в этих реакциях небольших количеств циклопропанов (10–15%)²¹⁶. Катион 66 представляет собой протонированный циклопропан и при потере протона превращается в сам циклопропан²¹⁷. Была предпринята попытка выделить частицы, имеющие структуры типа 66. С этой целью был получен раствор 2,3,3-триметил-2-бутил-катиона в суперкислоте при низкой температуре²¹⁸. Однако спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , а также спектры КР показывают, что на самом деле в этом растворе присутствует пара раскрытых ионов, находящихся в быстром равновесии.



Конечно, ион (67) может лежать на реакционном пути образования двух раскрытых ионов, но очевидно, что это переходное состояние, а не интермедиат. Тем не менее данные, полученные с помощью РФЭС, показывают, что 2-бутил-катион прочно соединен мостиковой связью с метилом²¹⁹.

г) *Силилалкильная группа в качестве соседней.* Скорость сольволиза увеличивается в молекулах, содержащих силилалкильные или силиларильные группы в β -положении к углероду, от которого должна отщепиться уходящая группа. Это связано с образованием циклического переходного состояния с участием кремния²²⁰.

5. *Водород в качестве соседней группы.* При исследовании анхимерного содействия водорода возникают те же вопросы, что и при изучении эффекта от метильной группы. В том, что водород может мигрировать, не существует никаких сомнений, но вот два вопроса: (1) участвует ли водород в отщеплении уходящей группы; (2) является ли структура 68

²¹⁵ Yamataka, H.; Ando, T.; Nagase, S.; Hanamura, M.; Morokuma, K. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 631. Противоположная точка зрения: Zamashchikov, V. V.; Rudakov, E. S.; Bezbozhnaya, T. V.; Matveev, A. A. *J. Org. Chem. USSR* 1984, 20, 11.

²¹⁶ Silver, M. S.; Meek, A. G. *Tetrahedron Lett.* 1971, 3579; Dupuy, W. E.; Hudson, H. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1972, 1715.

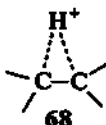
²¹⁷ Дальнейшее обсуждение протонированных циклопропанов см. в разд. 15.2.4 (т. 3) и 18.1.2 (т. 4).

²¹⁸ Olah, G. A.; DeMember, J. R.; Commeyras, A.; Bribes, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 459.

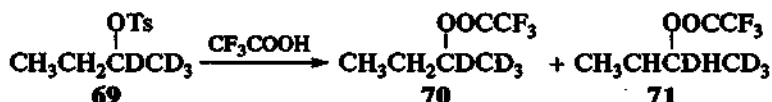
²¹⁹ Johnson, S. A.; Clark, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4112. См. также Carneiro, J. W.; Schleyer, P. v. R.; Koch, W.; Raghavachari, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4064.

²²⁰ Fujiyama, R.; Munechika, T. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 5907.

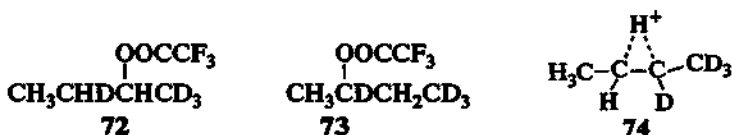
интермедиатом или только переходным состоянием? Имеются доказательства, что атом водорода в β -положении может принимать участие в реакции как соседняя группа²²¹.



Доказательства того, что 68 может быть интермедиатом в реакциях сольволиза, основаны на результатах исследования сольволиза дейтерированного *втор*-бутилтозилата (69) в трифторуксусной кислоте:



В этом растворителе с очень низкой нуклеофильностью образовывалась эквимольная смесь соединений 70 и 71²²², но не было обнаружено продуктов 72 и 73.



С одной стороны, если бы эта реакция не включала участие соседнего водорода совсем (т. е. проходила бы по несмешанному механизму S_N2 или S_N1), то продуктом ее был бы только 70. С другой стороны, если водород мигрирует, но при этом возникают только раскрытые катионы, тогда должно установиться равновесие между четырьмя катионами:



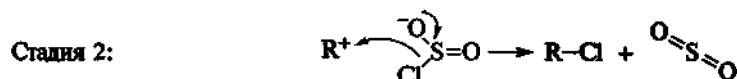
что привело бы не только к образованию соединений 70 и 71, но и к 72 и 73. Поэтому полученные результаты легче всего объясняются участием мостикового иона 74, который затем с равной вероятностью атакуется растворителем по положениям 2 и 3. Попытки получить 68 в виде стабильного иона в растворах суперкислот при низких температурах не увенчались успехом²²¹.

²²¹ См. Buzek, P.; Schleyer, P. v. R.; Sieber, S.; Koch, W.; Carneiro, J. W. de M.; Vancik, H.; Sunko, D. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 671; Imhoff, M. A.; Ragain, R. M.; Moore, K.; Shiner, V. J. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 3542.

²²² Dannenberg, J. J.; Barton, J. K.; Bunch, B.; Goldberg, B. J.; Kowalski, T. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4524; Allen, A. D.; Ambidge, I. C.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4527.

10.4. МЕХАНИЗМ S_Ni

Некоторые реакции нуклеофильного замещения протекают с сохранением конфигурации, даже когда проявление эффекта соседней группы невозможно. При реализации механизма S_Ni (замещение нуклеофильное внутримолекулярное) часть уходящей группы должна быть способна атаковать субстрат, отщепляясь в этом процессе от оставшейся части уходящей группы. Обозначение по ИЮПАК — $D_N + A_N D_e$. Первая стадия идентична первой стадии механизма S_N1 — диссоциация с образованием тесной ионной пары²²³. Но на второй стадии происходит атака фрагментом уходящей группы, причем эта атака обязательно происходит с фронтальной стороны, так как этот фрагмент не может подойти с тыла. В результате реакция протекает с сохранением конфигурации.



В качестве примера здесь приведен наиболее важный случай реализации этого механизма из обнаруженных до сих пор — реакция спиртов с тионилхлоридом, приводящая к алкилгалогенидам, первой стадией в которой будет $\text{ROH} + \text{SOCl}_2 \rightarrow \text{ROSOCl}$ (такие алкилхлорсульфиты можно выделить).

Доказательство осуществления этого механизма заключается в следующем: добавление пиридина к смеси спирта с тионилхлоридом приводит к образованию алкилгалогенида с *обращенной* конфигурацией. Инверсия объясняется тем, что, прежде чем сможет произойти любой другой процесс, пиридин взаимодействует с ROSOCl , образуя $\text{ROSONC}_5\text{H}_5$. Освободившийся в результате этого Cl^- теперь атакует с тыла. Реакция спиртов с тионилхлоридом — реакция второго порядка, что и предсказывается в соответствии с этим механизмом, а разложение при простом нагревании ROSOCl относится к реакциям первого порядка²²⁴.

Механизм S_Ni встречается относительно редко. Другим примером может служить разложение ROCOCl (алкилхлорформиатов) на RCl и CO_2 ²²⁵.

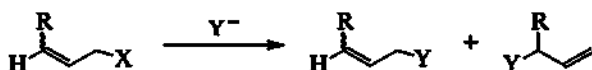
²²³ Lee, C. C.; Clayton, J. W.; Lee, C. C.; Finlayson, A. J. *Tetrahedron* 1962, 18, 1395.

²²⁴ Lewis, E. S.; Boozer, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 308.

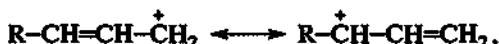
²²⁵ Lewis, E. S.; Witte, K. J. *Chem. Soc. B* 1968, 1198. См. также Kice, J. L.; Hanson, G. C. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 1410; Cohen, T.; Solash, J. *Tetrahedron Lett.* 1973, 2513; Verrinder, D. J.; Hourigan, M. J.; Prokipcak, J. M. *Can. J. Chem.* 1978, 56, 2582.

10.5. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ У АЛЛИЛЬНОГО АТОМА УГЛЕРОДА. АЛЛИЛЬНЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ

Аллильные субстраты особенно легко вступают в реакции нуклеофильного замещения (см. разд. 10.7.1, п. 3), однако их обсуждению посвящен специальный раздел, поскольку эти реакции, как правило, сопровождаются перегруппировкой, известной под названием *аллильной перегруппировки*²²⁶. При взаимодействии аллильных субстратов с нуклеофилами в условиях проведения реакций S_N1 обычно получают два продукта — продукт нормального замещения и продукт перегруппировки:

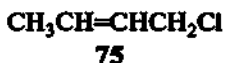


Образование продуктов двух типов обусловлено тем, что карбокатион аллильного типа представляет собой резонансный гибрид



поэтому атомы C(1) и C(3) несут на себе частичный положительный заряд и оба могут подвергаться атаке Y. Конечно, аллильную перегруппировку невозможно обнаружить в случае симметричных аллильных катионов (например, R = H), если не использовать изотопную метку. Такой механизм обозначается S_N1' . Обозначением по ИЮПАК является $1/D_N + 3/A_N$, цифры «1» и «3» обозначают *взаимное* расположение, при котором нуклеофил атакует, а нуклеофуг уходит.

Как и для других реакций S_N1 , имеются четкие доказательства того, что процессы S_N1' могут идти с участием ионных пар. Если интермедиат, атакуемый нуклеофилом, представляет собой свободный карбокатион, то, например, субстраты **75** и **76** должны давать одинаковую смесь спиртов в реакции с гидроксид-ионом, так как оба они дают один и тот же карбокатион.



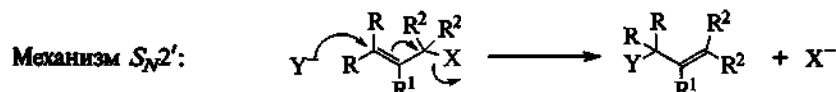
При обработке **75** 0,8 н. водным NaOH при 25°C образуется 60% $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$ и 40% $\text{CH}_3\text{CHONCH}=\text{CH}_2$, в то время как для **76** выходы этих продуктов составляют 38% и 62% соответственно²²⁷. Такое различие в выходе изомеров называют *разбросом выхода продуктов*. В данном случае, как и в большинстве других, смесь продуктов обогащена

²²⁶ См. DeWolfe, R. H. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 9, Elsevier, NY, 1973, pp. 417–437. Всеобъемлющие ранние обзоры: DeWolfe, R. H.; Young, W. G. *Chem. Rev.* 1956, 56, 753; в Patai, S. *The Chemistry of Alkenes*, Wiley, NY, 1964 разделы Mackenzie, K., pp. 436–453 и DeWolfe, R. H.; Young, W. G. (pp. 681–738).

²²⁷ В работе DeWolfe, R. H.; Young, W. G. *Chem. Rev.* 1956, 56, 753 содержится несколько десятков таких примеров.

изомером, строение которого соответствует строению субстрата. По мере увеличения полярности растворителя²²⁸ различие в распределении продуктов снижается, а иногда и исчезает совсем. Ясно, что в таких случаях увеличение полярности растворителя способствует образованию свободных карбокатионов. Имеются и другие доказательства участия ионных пар во многих из этих реакций. При обработке $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCMe}_2\text{Cl}$ уксусной кислотой были получены оба изомерных ацетата, а также некоторое количество $\text{ClCH}_2\text{CH}=\text{CMe}_2$ ²²⁹, причем изомеризация происходила быстрее, чем образование ацетата. Это не может быть результатом возврата к атому углерода совершенно свободного хлорид-иона, так как добавки Cl^- извне не оказывают влияния на скорость образования перегруппированного хлорида. Все эти факты указывают на то, что первой стадией обсуждаемых реакций является образование несимметричной тесной ионной пары, в которой весьма значительна доля внутреннего возврата и в которой противоион остается недалеко от того атома углерода, от которого он отщепился. Так, из субстратов **75** и **76**, например, образуются две различные тесные ионные пары. Поле аниона поляризует аллильный катион, делая тем самым ближайший атом углерода более электрофильным, поэтому вероятность атаки его нуклеофилом становится выше²³⁰.

Нуклеофильное замещение у аллильного атома углерода может происходить и по механизму S_N2 , при котором аллильная перегруппировка обычно не наблюдается. Но и в условиях осуществления реакции по механизму S_N2 аллильная перегруппировка возможна. Был предложен S_N2' -механизм, согласно которому нуклеофил атакует γ -атом углерода, а не атом в обычном положении²³¹:



Обозначение согласно ИЮПАК: $3/1/A_ND_N$. Этот механизм представляет собой аллильную перегруппировку второго порядка; он реализуется в условиях, обычных для условий S_N2 , но замещение в α -положении стерически затрудняет течение реакции по обычному механизму S_N2 ²³². Поэтому лишь в нескольких случаях твердо установлено, что реакции субстратов типа $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2\text{X}$ идут по механизму S_N2' , тогда как соединения типа $\text{C}=\text{C}-\text{CR}_2\text{X}$, вступая в бимолекулярные реакции, приводят почти исключительно к S_N2' -перегруппировке²³³. В определенных случаях на ход перегруппировки может также оказывать влияние уходящая группа.

²²⁸ Katritzky, A. R.; Fara, D. C.; Yang, H.; Tamm, K.; Tamm, T.; Karelson, M. *Chem. Rev.* 2004, 104, 175.

²²⁹ Young, W. G.; Winstein, S.; Goering, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 1958.

²³⁰ См. Kantner, S. S.; Humski, K.; Goering, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 1693; Thibblin, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1986, 313; ссылка 77.

²³¹ См. Magid, R. M. *Tetrahedron* 1980, 36, 1901, pp. 1901–1910.

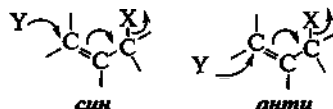
²³² Streitwieser, A.; Jayasree, E. G.; Leung, S. S.-H.; Choy, G. S.-C. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 8486.

²³³ Bordwell, F. G.; Clemens, A. H.; Cheng, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 1773. См. также Young, J.-j.; Jung, L.-j.; Cheng, K.-m. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3411.

Так, обработка $\text{PhCH}=\text{CHCH}_2\text{X}$ реактивом LiAlH_4 приводит к 100%-й S_N2 -реакции (и никаких перегруппировок) при $\text{X} = \text{Br}$ или Cl , но 100% S_N2' при $\text{X} = \text{RPh}_3\text{Br}^-$ ²³⁴. В некоторых случаях значительную роль также играет среда, когда растворители с большей степенью полярности скорее приводят к S_N2' -продукту²³⁵.

Как показано выше, механизм S_N2' включает одновременное смещение трех пар электронов. Однако Бордуэл с сотрудниками утверждают, что не существует причин для такого согласованного²³⁶ разрыва и образования связей и что механизм S_N2' в чистом виде — это миф. Имеются данные как в поддержку²³⁷ такой точки зрения, так и против²³⁸. Есть еще обзор S_N' -реакций²³⁹.

Была исследована стереохимия реакции S_N2' . Установлено, что в зависимости от природы X и Y ²⁴⁰ возможны как *син*-реакции²⁴¹ (нуклеофил подходит с той стороны, с которой отщепляется уходящая группа), так и *анти*-реакции²⁴², хотя в большинстве случаев доминирующим является *син*-путь.



Если в аллильном положении молекулы имеется нуклеофуг, способный реагировать по механизму S_Ni , то нуклеофил вместо α -положения может атаковать γ -положение. Этот процесс был назван S_Ni' -механизмом и продемонстрирован на примере 2-бутен-1-ола и 3-бутен-2-ола. Оба субстрата при обработке тионилхлоридом в простом эфире давали 100% аллильной перегруппировки²⁴³.



Нельзя ожидать, что обычные аллильные перегруппировки по механизмам S_N1' или S_N2' пройдут на 100% в обоих случаях. В показанных примерах нуклеофил является не всей уходящей группой, а лишь ее частью. Но возможны также и реакции, в которых простая уходящая группа, такая

²³⁴ Hirab, T.; Nojima, M.; Kusabayashi, S. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 4084.

²³⁵ Hirashita, T.; Hayashi, Y.; Mitsui, K.; Araki, S. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3225.

²³⁶ Bordwell, F. G.; Mecca, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 5829. См. также Dewar, M. J. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 209.

²³⁷ См. Uebel, J. J.; Milaszewski, R. F.; Arit, R. E. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 585.

²³⁸ См. Fry, A. *Pure Appl. Chem.* 1964, 8, 409; Georgoulis, C.; Ville, G. *J. Chem. Res. (S)* 1978, 248; *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1985, 485; Meislich, H.; Jasne, S. J. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 2517.

²³⁹ Paquette, L. A.; Stirling, C. J. M. *Tetrahedron* 1992, 48, 7383.

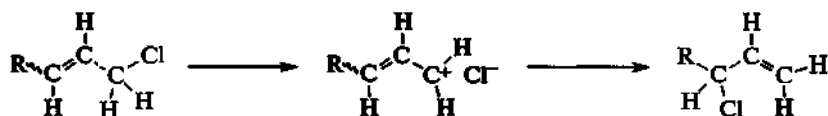
²⁴⁰ Bach, R. D.; Wolber, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 1352; Stohrer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1983, 22, 613.

²⁴¹ См. Magid, R. M.; Fruchey, O. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 2107; Backvall, J. E.; Vagberg, J. O.; Genet, J. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 159.

²⁴² См. Stork, G.; Schoofs, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 5081.

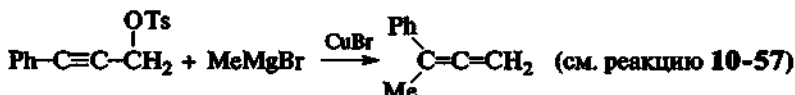
²⁴³ Young, W. G. *J. Chem. Educ.* 1962, 39, 456; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3055.

как Cl, отщепляется, образуя ионную пару²⁴⁴, а затем возвращается, но не в положение, из которого она отщепилась, а в аллильное к нему:

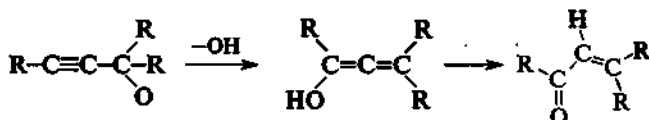


Большинство реакций S_Ni' относится именно к такому типу.

Было показано, что аллильные перегруппировки происходят и в пропаргильных системах, например²⁴⁵:



В этом случае образуется аллен²⁴⁶, но подобные сдвиги могут приводить и к соединениям с тройной связью или, если $\text{Y} = \text{OH}$, к сенолам, таутомеризующимся в α,β -ненасыщенные альдегиды или кетоны.



Если $\text{X} = \text{OH}$, то такое превращение ацетиленовых спиртов в ненасыщенные альдегиды или кетоны носит название *перегруппировки Мейера—Шустера*²⁴⁷. Пропаргильная перегруппировка может также идти по другому пути; так, 1-галогеналкены, обработанные медьорганическими соединениями, дают алкины²⁴⁸.

В реакциях смешанных купратов (10-58) с аллильными мезилатами²⁴⁹ наблюдается преобладание S_N2' -механизма, как и в реакциях азиридинов с раскрытием цикла²⁵⁰. Родственной этим процессам является реакция раскрытия циклопропилкарбинилгалогенидов органокупратами, где кольцо циклопропана взаимодействует подобно связи $\text{C}=\text{C}$ в алкенах, при этом образуется гомоаллилзамещенный продукт²⁵¹. Последняя реакция интересна тем, что реакция 77 с пиперидином приводит к продукту S_N2' (78) с выходом ~87%, но с образованием ~8% продукта прямого замещения 79.

²⁴⁴ Теоретическое изучение см. в Streitwieser, A.; Jayasree, E. G.; Hasanayn, F.; Leung, S. S.-H. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 9426.

²⁴⁵ Vermeer, P.; Meijer, J.; Brandsma, L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1975, 94, 112.

²⁴⁶ См. Schuster, H. F.; Coppola, G. M. *Allenenes in Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1984, pp. 12–19, 26–30; Taylor, D. R. *Chem. Rev.* 1967, 67, 317, pp. 324–328. См. Larock, R. C.; Reddy, Ch. K. *Org. Lett.* 2000, 2, 3325.

²⁴⁷ См. Swaminathan, S.; Narayanan, K. V. *Chem. Rev.* 1971, 71, 429; Andres, J.; Cardenas, R.; Silla, E.; Tapi, O. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 666.

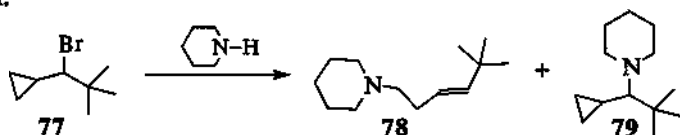
²⁴⁸ Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3059, 3063.

²⁴⁹ Ibuka, T.; Taga, T.; Habashita, H.; Nakai, K.; Tamamura, H.; Fujii, N.; Chounan, Y.; Nemoto, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1207.

²⁵⁰ Wipf, P.; Fritch, P. C. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 4875.

²⁵¹ Smith, M. B.; Hrubiec, R. T. *Tetrahedron* 1984, 40, 1457; Hrubiec, R. T.; Smith, M. B. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 385

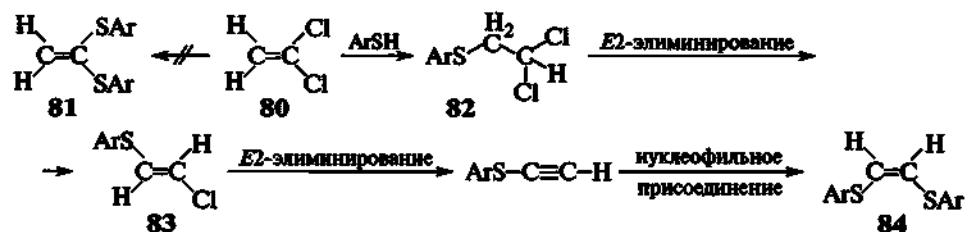
Поскольку подход к углероду, к которому присоединен бром, сильно затруднен, образование 72 в этих условиях несколько необычно. Как и предполагал Бордуэли (см. выше), это не может быть истинным S_N2 -процессом.



10.6. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ У АЛИФАТИЧЕСКОГО ТРИГОНАЛЬНОГО АТОМА УГЛЕРОДА. ТЕТРАЗДРИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ

Все обсуждавшиеся до сих пор механизмы могут осуществляться у насыщенного атома углерода. Не менее важным представляется нуклеофильное замещение у тригонального атома углерода, особенно в тех случаях, когда этот атом углерода соединен двойной связью с атомом кислорода, серы или азота. Нуклеофильное замещение у винильных атомов углерода рассматривается в т. 3, гл. 16, а нуклеофильное замещение у ароматических атомов углерода — в этом томе, гл. 13.

Нуклеофильное замещение у винильного атома углерода затруднено²⁵², но тем не менее известно много примеров таких реакций (см. разд. 10.2.5). Наиболее часто эти реакции идут по тетраэдрическому механизму или по родственному ему механизму присоединения—отщепления. В насыщенных субстратах реализация обоих механизмов невозможна.



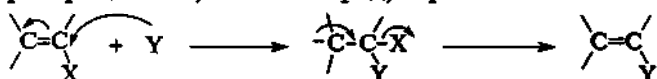
Механизм присоединения—отщепления был продемонстрирован для реакции между 1,1-дихлорэтиленом (80) и ArS^- , катализируемой этилатионами (OEt^-)²⁵³. В результате реакции было получено не 1,1-дитиофенокси-производное, а «перегруппированное» соединение 84. Выделение в чистом виде соединений 82 и 83 показало, что реакция происходит по механизму присоединения—отщепления. На первой стадии ArSH присоединяется

²⁵² См. Rappoport, Z. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. 1986, 104, 309; Shainyan, B. A. *Russ. Chem. Rev.* 1986, 55, 511; Modena, G. *Acc. Chem. Res.* 1971, 4, 73.

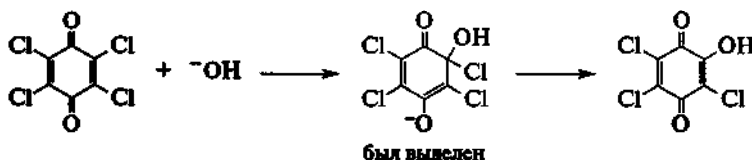
²⁵³ Truce, W. E.; Boudakian, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 2748.

по двойной связи (нуклеофильное присоединение, см. т. 3, разд. 15.1.2, приводящее к насыщенному продукту 82). Вторая стадия представляет собой реакцию *E2*-элиминирования (см. т. 4, разд. 17.1.1), приводящую к алкену 83. Повторное присоединение—отщепление дает 84.

Тетраэдрический механизм, который часто также называют присоединением—отщеплением (*Ad_N-E*), реализуется со значительно большим трудом, чем в случае карбонильных групп, так как здесь отрицательный заряд интермедиата должен быть локализован на атоме углерода, который менее электроотрицателен, чем кислород, сера или азот:



Такой интермедиат может стабилизироваться вследствие взаимодействия с положительно заряженными частицами. Если это происходит, реакция представляет собой нуклеофильное присоединение по двойной связи C=C (см. т. 3, гл. 15). Поэтому неудивительно, что в случае субстратов винильного типа процессы присоединения и замещения часто конкурируют. Для перхлорхинонов, где заряд делокализован вследствие резонанса, были выделены тетраэдрические интермедиаты²⁵⁴:



В случае $\text{Ph}(\text{MeO})\text{C}=\text{C}(\text{NO}_2)\text{Ph} + \text{RS}^-$ интермедиат удалось зарегистрировать с помощью УФ-спектроскопии²⁵⁵.

Поскольку и тетраэдрический механизм, и механизм присоединения—отщепления начинаются одинаково, их обычно бывает трудно различить, и часто этого и не пытаются делать. Наиболее веским доказательством в пользу механизма присоединения—отщепления служит обнаружение «перегруппировки», но, конечно, реакция все же может идти по этому механизму, даже если перегруппировка не обнаруживается. Доказательством²⁵⁶ того, что в конкретных случаях действует тетраэдрический механизм или механизм присоединения—отщепления (а не *S_N1* или *S_N2*, например), служит тот факт, что при замене уходящей группы с Br на Cl или F скорость реакции возрастает (это называется *эффектом элемента*)²⁵⁷. Такой результат свидетельствует о том, что на лимитирующей стадии не происходит разрыва связи углерод—галоген (как это было бы в механизмах *S_N1* и *S_N2*), так как фтор — самая плохая уходящая группа из всех галогенов как в *S_N1*-, так и в *S_N2*-реакциях (см. разд. 10.7.3). В упомянутых выше реакциях фторидов скорость выше по причине того,

²⁵⁴ Hancock, J. W.; Morrell, C. E.; Rhom, D. *Tetrahedron Lett.* 1962, 987.

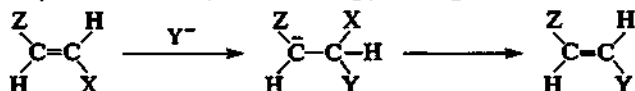
²⁵⁵ Bernasconi, C. F.; Fassberg, J.; Killion, Jr., R. B.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4568.

²⁵⁶ См. Rappoport, Z.; Peled, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 2682 и ссылки, приведенные там же.

²⁵⁷ Avramovitch, B.; Weyerstahl, P.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 6687.

что более электроноакцепторный характер атома фтора делает атом углерода связи C—F более положительным, и поэтому он легче подвергается атаке нуклеофила.

Обычные винильные субстраты, если и взаимодействуют по этим механизмам, то очень слабо, но замещение существенно облегчается в субстратах типа $ZCH=CHX$, где Z — электроноакцепторная группа, такая как HCO , RCO^{258} , $EtOOC$, $ArSO_2$, NC , F и др., поскольку эти группы, находящиеся в β -положении, стабилизируют карбанион:



Известно много таких примеров. В большинстве реакций, для которых была исследована стереохимия, конфигурация сохранялась²⁵⁹, хотя в отдельных случаях наблюдалось стереопревращение [в той же самой смеси продуктов из субстрата (*E*) или (*Z*)]²⁶⁰, особенно в тех случаях, когда карбанионный центр несет две электроноакцепторные группы. Также сообщалось, хотя и редко, о нуклеофильном замещении с обращением конфигурации как при внутримолекулярном замещении связи C—Br в 2-бромбут-2-ениламинатах атомами азота с образованием 2-этиленазиридинов²⁶¹ путем стереохимической инверсии. Не сразу становится ясно, почему тетраэдрический механизм должен приводить к сохранению конфигурации, но такое поведение на основании расчетов методом молекулярных орбиталей было приписано гиперконъюгации, включающей карбанионную пару электронов и заместителей на соседнем атоме углерода²⁶².

Субстраты винильного типа, как правило, с трудом вступают в реакции S_N1 , но они протекают легко в следующих двух случаях²⁶³:

- 1) использование α -заместителя, стабилизирующего винильный катион. Например, установлено, что α -арилвинилгалогениды $ArBrC=CR'_2$ довольно часто вступают в реакции S_N1 ²⁶⁴. Протекание S_N1 -реакции было продемонстрировано и при наличии других стабилизирующих групп: циклопропильной²⁶⁵, винильной²⁶⁶, алкинильной²⁶⁷ и с аллельной двойной связью ($R_2C=C=CR'X$)²⁶⁸;

²⁵⁸ См. Rybinskaya, M. I.; Nesmeyanov, A. N.; Kochetkov, N. K. *Russ. Chem. Rev.* 1969, 38, 433.

²⁵⁹ Rappoport, Z. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1969, 7, pp. 31–62; Shainyan, B. A. *Russ. Chem. Rev.* 1986, 55, 516. См. также Rappoport, Z.; Gazit, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 6698.

²⁶⁰ См. Rappoport, Z.; Gazit, A. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3184, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 4112; Park, K. P.; Ha, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1990, 63, 3006.

²⁶¹ Shiers, J. J.; Shipman, M.; Hayes, J.-F.; Slawin, A. M. Z. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 6868.

²⁶² Apeloig, Y.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 5095.

²⁶³ См. Stang, P. J.; Rappoport, Z.; Hanack, H.; Subramanian, L. R. *Vinyl Cations*, Chapt. 6, Academic Press, NY, 1979.

²⁶⁴ См. Stang, P. J.; Rappoport, Z.; Hanack, H.; Subramanian, L. R. *Vinyl Cations*, Chap. 6, Academic Press, NY, 1979.

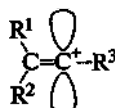
²⁶⁵ Hanack, M.; Bassler, T.; Eymann, W.; Heyd, W. E.; Kopp, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 6686.

²⁶⁶ Grob, C. A.; Spaar, R. *Helv. Chim. Acta* 1970, 53, 2119.

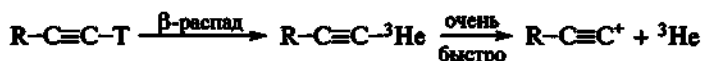
²⁶⁷ Hassdenteufel, J. R.; Hanack, M. *Tetrahedron Lett.* 1980, 503. См. также Kobayashi, S.; Nishi, T.; Koyama, I.; Taniguchi, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 103.

²⁶⁸ Schiavelli, M. D.; Gilbert, R. P.; Boynton, W. A.; Boswell, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 5061.

2) использование очень хорошей уходящей группы, например OSO_2CF_3 (трифлатной), даже без α -стабилизации²⁶⁹. Стереохимическим результатом S_N1 -реакций винильных субстратов чаще всего служит *рандомизация*²⁷⁰, т.е. и *цис*-, и *транс*-субстраты дают эквимолярную смесь *цис*- и *транс*-продуктов, что указывает на линейное строение винильного катиона. Геометрия винильного катиона подтверждается также снижением реакционной способности циклоалкенильных систем при уменьшении размера цикла²⁷¹. Однако линейный винильный катион необязательно должен приводить к рандомизации²⁷². Свободная p -орбиталь лежит в плоскости двойной связи, поэтому на подход нуклеофила могут оказывать, и часто оказывают, влияние относительные размеры R^1 и R^2 ²⁷³. Следует подчеркнуть, что даже в тех случаях, когда винильные субстраты вступают в реакции S_N1 , скорости их протекания обычно ниже, чем для соответствующих насыщенных соединений.



Алкенильные катионы настолько нестабильны, что их нельзя получить даже с очень хорошей уходящей группой. Однако существует один путь их образования с помощью обработанного тритием субстрата:



Тритий при распаде (период полураспада 12,26 лет) преобразуется в изотоп гелия-3, который, конечно, не образует ковалентных связей и поэтому немедленно удаляется, оставляя алкинил-катион. Когда это происходит в присутствии бензола, выделяется $\text{RC}\equiv\text{CC}_6\text{H}_5$ ²⁷⁴. Процесс распада трития также используется при образовании винил- и арил-катионов²⁷⁵.

Помимо уже обсуждавшихся механизмов известен и другой путь реакции, включающий *отщепление—присоединение*, рассмотренный ранее для винильных систем (похожий механизм известен для ароматических субстратов, см. разд. 13.1.3). Примером этого механизма может служить

²⁶⁹ Hanack, M.; Märkl, R.; Martinez, A. G. *Chem. Ber.* 1982, 115, 772.

²⁷⁰ Kelsey, D. R.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1941.

²⁷¹ Pfeiffer, W. D.; Bahn, C. A.; Schleyer, P. v. R.; Bocher, S.; Harding, C. E.; Hummel, K.; Hanack, M.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1513.

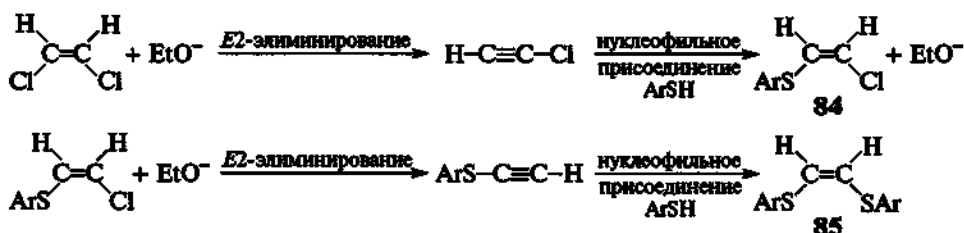
²⁷² См. Clarke, T. C.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 3627; 1974, 96, 7934; Summerville, R. H.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 3629; 1974, 96, 1110.

²⁷³ Maroni, R.; Melloni, G.; Modena, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 857.

²⁷⁴ Angelini, G.; Hanack, M.; Vermehren, J.; Speranza, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 1298.

²⁷⁵ См. Cacace, F. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1970, 8, 79. См. также Fornarini, S.; Speranza, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 5358.

реакция 1,2-дихлорэтана с анионами ArS^- и OEt^- с образованием **84**. Механизм может быть сформулирован следующим образом:

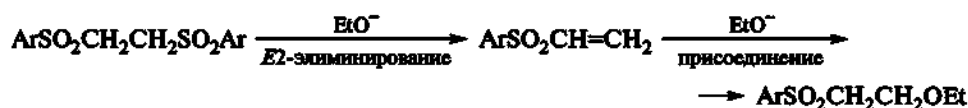


Стадии здесь те же, что и в механизме присоединения—элиминирования, но осуществляются они в обратном порядке. Доказательство протекания этой последовательности стадий²⁷⁶ заключается в следующем:

- 1) реакция не идет в отсутствие этилат-иона и скорость ее зависит от концентрации этого иона, а не от концентрации ArS^- ;
- 2) в тех же реакционных условиях хлорацетилен дает продукты **85** и **84**;
- 3) при обработке ионами ArS^- соединение **85** не вступает в реакцию, но при добавлении EtO^- был получен продукт **84**.

Интересно, что механизм отщепления—присоединения реализуется даже в случае пяти- и шестичленных циклических систем, где тройные связи обладают значительным напряжением²⁷⁷. Отметим, что и механизм присоединения—отщепления, и механизм отщепления—присоединения, как показано выше, приводят к общему сохранению конфигурации, поскольку в каждом случае и присоединение, и элиминирование происходят в *анти*-направлении.

Механизм отщепления—присоединения осуществляется и для определенных реакций насыщенных субстратов, например для $\text{ArSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ar}$ ²⁷⁸. Взаимодействие этого субстрата с этилат-ионом происходит следующим образом:



Аналогичным образом по механизму отщепления—присоединения²⁷⁹ реакциям нуклеофильного замещения подвергаются основания Манниха (см. реакцию 16-19) типа $\text{RCOCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$. Нуклеофил замещает группу NR_2 .

Простой механизм $\text{S}_{\text{N}}2$ для субстратов винильного типа не был убедительно доказан ни разу²⁸⁰.

²⁷⁶ Flynn, Jr., J.; Badiger, V. V.; Truce, W. E. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 2298. См. также Shainyan, B. A.; Mirskova, A. N. *J. Org. Chem. USSR* 1984, 20, 885, 1989; 1985, 21, 283.

²⁷⁷ Bottini, A. T.; Corson, F. P.; Fitzgerald, R.; Frost II, K. A. *Tetrahedron* 1972, 28, 4883.

²⁷⁸ См. Popov, A. F.; Piskunova, Z.; Matvienko, V. N. *J. Org. Chem. USSR* 1986, 22, 1299.

²⁷⁹ См. Andrisano, R.; Angeloni, A. S.; De Maria, P.; Tramontini, M. *J. Chem. Soc. C* 1967, 2307.

²⁸⁰ См. Rappoport, Z. *Acc. Chem. Res.* 1981, 14, 7; Rappoport, Z.; Avramovitch, B. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 1397.

В некоторых случаях винильные галогениды могут реагировать по механизму $S_{RN}1$ (см. разд. 13.1.4). Примером является катализируемая $FeCl_2$ реакция 1-бром-2-фенилэтилена с энолят-анионом пинаколиина ($t-BuCOCH_2^-$), дающая, наряду с алкинами, низкий выход продуктов замещения²⁸¹.

10.7. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

Изучению реакционной способности посвящено большое число работ. Исследовано множество даже малых эффектов. Однако все еще остается много неясного, многие результаты аномальны или труднообъяснимы. В настоящем разделе предпринята попытка дать лишь приблизительное обобщение. Обсуждаемые здесь работы и сделанные выводы относятся к реакциям, которые происходят в растворе. Некоторые исследования выполнены также в газовой фазе²⁸².

10.7.1. Влияние структуры субстрата

Влияние изменения структуры субстрата на его реакционную способность зависит от механизма реакции.

1. *Разветвление в α - и β -положениях атомов углерода.* Для реакций, протекающих по механизму S_N2 , разветвление как в α -, так и в β -положениях атомов углерода снижает их скорость. Третичные системы редко²⁸³ взаимодействуют по механизму S_N2 , а неопентильные системы взаимодействуют так медленно, что эти реакции не представляют синтетической ценности²⁸⁴. Эксперименты показывают, что метилгалогениды реагируют в 30 раз быстрее, чем этилгалогениды, тогда как изопропилгалогениды реагируют в 40 раз медленнее, чем этилгалогениды²⁸⁵. Наличие π -связи ускоряет процесс; например известно, что аллилгалогениды реагируют в 40 раз быстрее, чем этилгалогениды, а бензилгалогениды — в 120 раз быстрее. Причиной низких скоростей вторичных и особенно третичных субстратов служат, как правило, стерические факторы; так, первичные неопентилгалогениды реагируют в 20 000 раз медленнее этильных производных²⁸⁶. Переходное состояние 1 более

²⁸¹ Galli, C.; Gentili, P.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 6786.

²⁸² См. DePuy, C. H.; Gronert, S.; Mullin, A.; Bierbaum, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8650.

²⁸³ Сообщение о примере этого см. в Edwards, O. E.; Grieco, C. *Can. J. Chem.* 1974, 52, 3561.

²⁸⁴ См. Anderson, P. H.; Stephenson, B.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 3171.

²⁸⁵ См. Streitwieser, A. *Solvolytic Displacement Reactions*, McGraw-Hill, NY, 1962, p. 13.

²⁸⁶ Есть доказательства: Caldwell, G.; Magnera, T. F.; Kebarle, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 959.

перегружено, когда вблизи центрального атома находятся более объемистые группы²⁸⁷.



По таким же причинам замедляется или совсем не идет замещение по тетраэдрическому механизму у атома углерода карбонильной группы (т. 3, гл. 16) при разветвлении в α - или β -положении. Сольволиз в таких системах связан с уменьшением В-напряжения, но эффект растворителя может сойти на нет из-за стерических факторов²⁸⁸. Сильное пространственное напряжение может быть причиной искажений компланарности в интермедиатах карбокатионов²⁸⁹, хотя похоже, что резонансная устойчивость при этом не нарушается²⁹⁰. Присоединение электронодонорных заместителей к таким молекулам улучшает компланарность в катионе²⁹¹. Например, сложные эфиры с формулой R_3CCOOR' обычно не удается гидролизовать по тетраэдрическому механизму (см. реакцию 16-59); также не просто этерифицировать кислоты типа R_3CCOOH ²⁹². Этот факт можно использовать в синтезе: если, например, в молекуле имеются две группы сложного эфира, то можно гидролизовать только одну — наименее блокированную.

Для реакций, протекающих по механизму S_N1 , разветвление в α -положении приводит к увеличению скорости, как показано для алкилбромидов²⁹³. Вторичный бромид — изопропилбромид — реагирует в 11,6 раз быстрее, чем бромэтан в воде при 50 °C, а *трет*-бутилбромид (третичный галогенид) реагирует в $1,2 \cdot 10^6$ быстрее²⁹⁴. Этот результат можно объяснить порядком стабильности алкильных катионов (третичный > вторичный > первичный). Конечно же, скорость зависит не от стабильности самих ионов, а от разности свободной энергии между исходными соединениями и переходными состояниями. На основании постулата Хэммонда (см. т. 1, разд. 6.7), можно предположить, что переходные состояния по структуре напоминают катион, и любое уменьшение свободной энергии иона (например, α -разветвление) снижает свободную энергию переходного состояния. Для простых алкильных групп механизм S_N1 является основным реакционным путем при всех условиях только для третичных субстратов²⁹⁴. Вторичные субстраты обычно взаимодействуют по механизму S_N2 ²⁹⁵ (см. разд. 10.1.4), но при

²⁸⁷ Обсуждение взаимосвязи между стерическими и электронными эффектами см. в Fernandez, I.; Frenking, G.; Uggerud, E. *Chemistry: Eur. J.* 2009, 15, 2166.

²⁸⁸ Liu, K.-T.; Hou, S.-J.; Tsao, K.-L. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 1360.

²⁸⁹ Fujio, M.; Nomura, H.; Nakata, K.; Saeki, Y.; Mishima, M.; Kobayashi, S.; Matsushita, T.; Nishimoto, K.; Tsuno, Y. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5005.

²⁹⁰ Fujio, M.; Nakata, K.; Kurawamura, T.; Nakamura, H.; Saeki, Y.; Mishima, M.; Kobayashi, S.; Tsuno, Y. *Tetrahedron Lett.* 1992, 34, 8309.

²⁹¹ Liu, K. T.; Tsao, M.-L.; Chao, I. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4173.

²⁹² DeTar, D. F.; Binzet, S.; Darba, P. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2074.

²⁹³ Streitwieser, A. *Solvolytic Displacement Reactions*, McGraw-Hill, NY, 1962, p. 43.

²⁹⁴ Zamashchikov, V. V.; Bezbozhnaya, T. V.; Charysheva, I. R. *J. Org. Chem. USSR* 1986, 22, 1029.

²⁹⁵ Dietze, P. E.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 4549; Dietze, P. E.; Hariri, R.; Khat-tak, J. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3317.

использовании растворителей высокой полярности может преобладать механизм S_N1 . Изопропилбромид взаимодействует почти в 2 раза быстрее, чем этилбромид в относительно малополярном 60%-м этаноле (ср. с отношением 10^4 для *трет*-бутилбромида, для которого механизм S_N1 точно установлен), но в более полярной воде это отношение составляет 11,6. 2-Адамантильная система представляет собой исключение — это вторичная система, реагирующая по механизму S_N1 , так как атака с тыла затруднена по стерическим причинам²⁹⁶. Ввиду того что эта система не проявляет признаков S_N2 , можно легко сравнивать реакционную способность S_N1 вторичных и третичных субстратов. Установлено, что замещение α -водорода на метильную группу в 2-адамантильных субстратах (т. е. переход от вторичной системы к третичной) приводит к увеличению скорости сольволиза примерно в 10^8 раз²⁹⁷. Простые первичные субстраты взаимодействуют по механизму S_N2 (с участием либо соседней метильной группы, либо водорода), а не по механизму S_N1 , если даже сольволиз проводят в растворителях с очень низкой нуклеофильностью²⁹⁸ (например, в трифторуксусной кислоте или трифторэтаноле²⁹⁹) и субстрат содержит очень хорошие уходящие группы³⁰⁰ (например, OSO_2F) (см., однако, разд. 10.7.3).

Скорость S_N1 -реакций некоторых третичных субстратов сильно возрастает при снятии В-напряжения при образовании карбокатиона (см. т. 1, разд. 9.2). Не считая таких случаев, разветвление в β -положении не оказывает значительного влияния на механизм S_N1 , за исключением того, что карбокатионы с такой особенностью легко подвергаются перегруппировкам. Как известно, изобутильные и неопентильные системы, представляющие собой первичные субстраты, медленно взаимодействуют по механизму S_N1 , однако не медленнее, чем соответствующие этильные и пропильные производные.

Подводя итоги, можно сделать вывод, что первичные и вторичные субстраты обычно взаимодействуют по механизму S_N2 , а третичные — по S_N1 . Третичные субстраты вообще редко вступают в реакции нуклеофильного замещения. В качестве побочной реакции при нуклеофильном замещении всегда возможно элиминирование (когда в β -положении имеется водород), а в случае третичных субстратов оно обычно и преобладает. За редким исключением нуклеофильное замещение у третичного атома углерода вообще не представляет

²⁹⁶ Fry, J. L.; Harris, J. M.; Bingham, R. C.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 2540; Schleyer, P. v. R.; Fry, J. L.; Lam, L. K. M.; Lancelot, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 2542. См. также Dutler, R.; Rauk, A.; Sorensen, T. S.; Whitworth, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 9024.

²⁹⁷ Fry, J. L.; Engler, E. M.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 4628. См. также Gassman, P. G.; Pascone, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 7801.

²⁹⁸ См. Minegishi, S.; Kobayashi, S.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 5174; Kevill, D. N. в Charton, M. *Advances in Quantitative Structure-Property Relationships*, Vol. 1, JAI Press, Greenwich, CT, 1996, pp. 81–115; Schadt, F. L.; Bentley, T. W.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 7667.

²⁹⁹ Dafforn, G. A.; Streitwieser, Jr., A. *Tetrahedron Lett.* 1970, 3159.

³⁰⁰ Cafferata, L. F. R.; Desvard, O. E.; Sicre, J. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1981, 940.

препаративной ценности, однако третичные субстраты, которые могут реагировать по *SET*-механизму (например, $n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CMe}_2\text{Cl}$), дают очень хорошие выходы продуктов замещения при действии различных нуклеофилов³⁰¹.

2. *Ненасыщенность α -углерода*. Субстраты винильного, ацетиленового³⁰² и арильного типов характеризуются очень низкой реакционной способностью в реакциях нуклеофильного замещения. Для таких систем реакции по механизмам S_N1 и S_N2 сильно замедлены или вовсе не идут. Одной из причин, по которой это происходит, является то, что атом углерода в состоянии sp^2 -гибридизации (и еще больше в состоянии sp -гибридизации) обладает более высокой электроотрицательностью, чем sp^3 -гибридизированный атом, и поэтому сильнее притягивает электроны связи. Как мы уже убедились в т. 1, разд. 8.6, п. 7, кислотность связи $sp\text{-C-H}$ выше, чем кислотность связи $sp^3\text{-C-H}$, а кислотность связи $sp^2\text{-C-H}$ имеет среднее между ними значение. Это вполне объяснимо: при потере протона электроны остаются у атома углерода, поэтому sp -атом углерода, притягивающий электроны сильнее других, легче теряет протон. Но при нуклеофильном замещении уходящая группа *уносит* электронную пару с собой, таким образом, ситуация становится обратной: уходящая группа и электронная пара легче всего отщепляются от sp^3 -гибридизированного углерода. Здесь уместно вспомнить (см. т. 1, разд. 1.10), что по мере увеличения s -характера длина связи уменьшается. Так, длина связи C-Cl в винильных или арильных системах равна 1,73 Å, что соизмеримо со значением 1,78 Å для связи C-Cl в насыщенных системах. При прочих равных условиях более короткая связь является более прочной.

Конечно, как было показано в разд. 10.6, S_N1 -реакции винильных субстратов можно ускорить введением α -заместителей, стабилизирующих катион, а реакции, протекающие по тетраэдрическому механизму, — β -заместителями, стабилизирующими карбанион. Кроме того, реакции субстратов винильного типа могут иногда идти по механизмам присоединения—отщепления и отщепления—присоединения.

В отличие от таких систем субстраты типа RCOX обычно *более* реакционноспособны, чем RCH_2X . Конечно, механизм здесь почти всегда тетраэдрический. Повышенная реакционная способность RCOX объясняется тремя причинами:

- 1) атом углерода карбонильной группы несет вполне ощутимый частичный положительный заряд, что делает его весьма привлекательным для нуклеофилов;
- 2) в механизме S_N2 на лимитирующей стадии должна разрываться σ -связь, что требует больше энергии, чем смещение пары π -электронов, происходящее при тетраэдрическом механизме;

³⁰¹ Kornblum, N.; Cheng, L.; Davies, T. M.; Earl, G. W.; Holy, N. L.; Kerber, R. C.; Kestner, M. M.; Manthey, J. W.; Musser, M. T.; Pinnick, H. W.; Snow, D. H.; Stuchal, F. W.; Swiger, R. T. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 196.

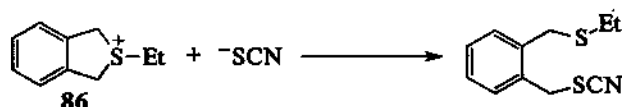
³⁰² См. Miller, S. I.; Dickstein, J. I. *Acc. Chem. Res.* 1976, 9, 358.

3) тригональный атом углерода создает меньшие стерические препятствия нуклеофилу, чем тетраэдрический.

Реакционная способность ароматических систем рассмотрена в гл. 13.

3. **Ненасыщенность β -углерода.** Скорости реакций S_N1 возрастают в тех случаях, когда в β -положении имеется двойная связь, поэтому аллильные и бензильные субстраты взаимодействуют быстро (аллильные тозилаты реагируют более чем в 30 раз быстрее, чем этильные)³⁰³. Причина этого заключается в том, что аллильные и бензильные³⁰⁴ (см. т. 1, разд. 5.1.2) катионы стабилизированы вследствие резонанса. Присутствие второй и третьей фенильных групп увеличивает скорость еще больше, потому что эти карбокатионы являются еще более стабильными³⁰³. Следует помнить, что для аллильных систем возможны аллильные перегруппировки.

В целом скорости S_N1 -реакций аллильных субстратов возрастают при введении в положения 1 и 3 любых заместителей, которые стабилизируют карбокатион вследствие резонанса или гиперконъюгации³⁰⁵. К их числу относятся алкильные и арильные группы, а также галогены.



S_N2 -реакции аллильных и бензильных систем также протекают с более высокими скоростями (см. выше), вероятно, благодаря возможности возникновения резонанса в переходном состоянии. Доказательством этого для бензильных систем служит тот факт, что скорость реакции 86 в 8000 раз ниже, чем скорость реакции $(\text{PhCH}_2)_2\text{SEt}^+$ ³⁰⁶. Геометрия циклического субстрата 86 препятствует сопряжению в переходном состоянии.

Тройные связи в β -положении (в пропаргильных системах) оказывают примерно такое же влияние, как и двойные связи³⁰⁷. Алкильные и арильные группы, а также галогены и цианогруппы в положении 3 аллильных субстратов ускоряют реакции S_N2 вследствие резонанса в переходном состоянии, но алкильные группы и галогены в положении 1 снижают скорость этих реакций из-за стерических препятствий.

4. **α -Замещение.** Соединения с общей формулой ZCH_2X , где $\text{Z} = \text{RO}$, RS или R_2N , очень быстро взаимодействуют по механизму S_N1 ³⁰⁸, что обусловлено возможностью резонанса в переходном состоянии.

³⁰³ Streitwieser, A. *Solvolytic Displacement Reactions*, McGraw-Hill, NY, 1962, p. 75.

³⁰⁴ Анализ корреляции Грюнвальда-Винштейна для сольволиза бензилбромидов проведен в Liu, K.-T.; Hou, I.-J. *Tetrahedron* 2001, 57, 3343.

³⁰⁵ См. DeWolfe, R. H.; Young, W. G. в Patai, S. *The Chemistry of Alkenes*, Wiley, NY, 1964, pp. 683–688, 695–697.

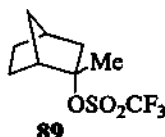
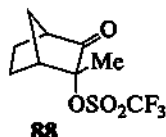
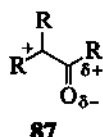
³⁰⁶ King, J. F.; Tsang, G. T. Y.; Abdel-Malik, M. M.; Payne, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 3224.

³⁰⁷ Jacobs, T. L.; Brill, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 1314.

³⁰⁸ См. Gross, H.; Hoft, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1967, 6, 335.

В этих группах неподеленная пара электронов находится на атоме, непосредственно соединенном с положительно заряженным атомом углерода, что в значительной мере стабилизирует карбокатион (см. т. 1, разд. 5.2). Можно ожидать, что эффекты поля этих групп будут снижать скорость реакции по механизму S_N1 (см. ниже п. 6), следовательно, мезомерный эффект здесь существенно более важен.

Когда в ZCH_2X $Z = RCO^{309}$, HCO , $ROCO$, NH_2CO , NC или CF_3^{310} , скорость S_N1 -реакций меньше по сравнению со скоростью реакции CH_3X из-за действия эффектов поля этих электроноакцепторных групп. Более того, карбокатионы³¹¹, имеющие группы CO или CN , в значительной мере дестабилизированы частичным положительным зарядом на соседнем атоме углерода (87). Реакции S_N1 проходят и в таких соединениях³¹², но с очень невысокой скоростью. Например, при сравнении³¹³ скорости сольволиза в 88 и 89 эффект падения скорости под влиянием $C=O$ -групп составляет 10^{76} .



Однако при сравнении разными методами $RCOCR'_2X$ и HCR'_2X (где X — уходящая группа) оказалось, что RCO -фрагмент оказывает малое или совсем незначительное влияние на падение скорости, что указывает на то, что резонансная стабилизация³¹⁴ может быть компенсирована индуктивной дестабилизацией этой группы³¹⁵. Именно из-за этого вида резонанса³¹⁶ эффект падения скорости ниже и для CN -группы. Был выделен карбокатион с группой COR^{317} . При взаимодействии этих субстратов по механизму S_N2 для некоторых нуклеофилов (например, для галогенид-ионов и им подобных) наблюдается значительное увеличение скорости, в то время как для других нуклеофилов она практически

³⁰⁹ De Kimpe, N.; Verhé, R. *The Chemistry of α -Haloketones, α -Haloaldehydes, and α -Haloimines*, Wiley, NY, 1988, pp. 225–368.

³¹⁰ Allen, A. D.; Kanagasabapathy, V. M.; Richard, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 1455.

³¹¹ Обзоры по таким карбокатионам: Bégué, J.; Charpentier-Morize, M. *Acc. Chem. Res.* 1980, 13, 207; Charpentier-Morize, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1974, 343.

³¹² Обзоры по теме: Creary, X. *Acc. Chem. Res.* 1985, 18, 3; Creary, X.; Hopkinson, A. C.; Lee-Ruff, E. *Adv. Carbocation Chem.* 1989, 1, 45; Charpentier-Morize, M.; Bonnet-Delpon, D. *Adv. Carbocation Chem.* 1989, 1, 219.

³¹³ Creary, X. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3938.

³¹⁴ Резонансная структура, в которой положительный заряд сосредоточен на более электроотрицательном атоме, менее стабильна, согласно правилу в разд. 2.5, но тем не менее вносит свой вклад.

³¹⁵ Creary, X. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 5568. См., однако, Takeuchi, K.; Yoshida, M.; Ohga, Y.; Tugeno, A.; Kitagawa, T. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 6063.

³¹⁶ Gassman, P. G.; Saito, K.; Talley, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 7613.

³¹⁷ Takeuchi, K.; Kitagawa, T.; Okamoto, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 7. См. также Dao, L. H.; Maleki, M.; Hopkinson, A. C.; Lee-Ruff, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5237.

остается без изменений или снижается³¹⁸. Например, α -хлорацетофенон (PhCOCH_2Cl) реагирует с иодидом калия в ацетоне при 75°C примерно в 32 000 раз быстрее, чем 1-хлорбутан³¹⁹, но скорость реакции α -бромацетофенона с триэтиламиноом составляет 0,14 от скорости взаимодействия иодметана с тем же нуклеофилом³¹⁸. Причины такого различия в поведении не вполне ясны, но те нуклеофилы, которые образуют «тесное» переходное состояние (состояние, в котором образование и разрыв связи произошли примерно в одинаковой степени), будут, по-видимому, ускорять взаимодействие³²⁰.

Если $Z = \text{SOR}$ или SO_2R (например, α -галогенсульфиды и α -галогенсульфоны), нуклеофильное замещение затруднено³²¹. Взаимодействие по механизму S_N1 замедляется в результате электроноакцепторного действия группы SOR или SO_2R ³²², а по механизму S_N2 — вероятно, из-за стерических препятствий.

5. **β -Замещение.** Для соединений типа $\text{ZCH}_2\text{CH}_2\text{X}$, где Z — любая из групп, упомянутых в предыдущем разделе, а также галоген³²³ или фенил, скорости S_N1 -реакций ниже, чем скорости S_N1 -реакций для незамещенных систем, так как резонансные эффекты, рассмотренные в п. 4, здесь отсутствуют, а остаются лишь эффекты поля, хотя их действие слабее. На S_N2 -реакции эти же группы в β -положении не оказывают значительного влияния, если не могут выступать как соседние, и не увеличивают скорость путем анхимерного содействия³²⁴ или же их объем не вызывает снижения скорости по стерическим причинам³²⁵. Было показано, что кремний оказывает β -эффект, а олово — γ -эффект³²⁶. Кремний также оказывает и γ -эффект³²⁷.
6. **Влияние электронодонорных и электроноакцепторных групп.** Измеряя скорости замещения для соединений типа $p\text{-ZC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{X}$, можно исследовать электронные эффекты групп Z в данной реакции. Стерическое влияние Z при этом минимально или отсутствует вообще, поскольку эта группа удалена от реакционного центра. Для реакции S_N1 электроноакцепторные заместители Z снижают скорость, а электронодонорные увеличивают ее³²⁸, так как последние понижают

³¹⁸ Halvorsen, A.; Songstad, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 327.

³¹⁹ Bordwell, F. G.; Brannen, Jr., W. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 4645; Sisti, A. J.; Lowell, S. *Can. J. Chem.* 1964, 42, 1896.

³²⁰ См. McLee, I.; Shim, C. S.; Chung, S. Y.; Lee, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1988, 975; Yoh, S.; Lee, H. W. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4431.

³²¹ Cinquini, M.; Colonna, S.; Landini, D.; Maia, A. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1976, 996.

³²² Creary, X.; Mehrsheikh-Mohammadi, M. E.; Eggers, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2435.

³²³ См. Gronert, S.; Pratt, L. M.; Mogali, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3081.

³²⁴ См. Sedaghat-Herati, M. R.; McManus, S. P.; Harris, J. M. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2539.

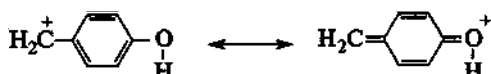
³²⁵ См., например, Okamoto, K.; Kita, T.; Araki, K.; Shingu, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1967, 40, 1913.

³²⁶ Sugawara, M.; Yoshida, J.-i. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2000, 73, 1253.

³²⁷ Nakashima, T.; Fujiyama, R.; Kim, H.-J.; Fujio, M.; Tsuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2000, 73, 429.

³²⁸ Jorge, J. A. L.; Klyan, N. Z.; Miyata, Y.; Miller, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1981, 100; Vitullo, V. P.; Grabowski, J.; Sridharan, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 737.

энергию переходного состояния (и карбокатиона) путем делокализации положительного заряда, например:

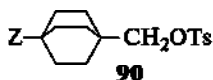


в то время как электроноакцепторные заместители концентрируют заряд. Довольно успешной корреляции скоростей многих из этих реакций можно достичь с помощью уравнения Гамметта³²⁹ $\sigma-\rho$ (см. т. 1, разд. 9.3). (При использовании σ^+ вместо σ .) Для реакции, в переходном состоянии которой возникает положительный заряд, $\rho \approx -4$.

Для S_N2 -реакций таких простых корреляций не обнаружено³³⁰. На лимитирующей стадии этого механизма разрыв связи имеет примерно такое же значение, как и образование связи, а заместители оказывают влияние на оба процесса, причем часто в противоположных направлениях. Сольволиз незамещенных бензилхлорида и бензилбромид протекать по механизму S_N2 ³²².

В том случае когда Z = алкил, как для S_N1 -, так и для S_N2 -реакций обычно наблюдается порядок Бейкера–Натана (см. т. 1, гл. 2, разд. 2.13).

В *пара*-замещенных бензильных системах стерические эффекты исчезают, но остаются резонансные эффекты и эффекты поля. Холц и Шток исследовали систему, в которой были устранены не только стерические, но и резонансные эффекты. Этого можно достичь, применяя 4-замещенную бицикло[2.2.2]октилметилтозилатную систему (90)³³¹. В этой системе стерические эффекты отсутствуют полностью, что обусловлено жесткостью молекулы, и, следовательно, действуют только эффекты поля. Было показано, что скорость реакций S_N2 увеличивают электроноакцепторные группы. Это можно объяснить стабилизацией переходного состояния частичным оттягиванием электронной плотности.



Для субстратов, реагирующих по тетраэдрическому механизму, электроноакцепторные группы ускоряют взаимодействие, а электронодонорные замедляют.

7. **Циклические субстраты.** Циклопропильные субстраты чрезвычайно устойчивы к нуклеофильной атаке³³². Например, сольволиз циклопропилтозилата в уксусной кислоте при 60 °C протекает примерно в 10^6 раз медленнее, чем сольволиз циклобутилтозилата³³³. Когда подобная атака

³²⁹ См. Fernández, I.; Frenking, G. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 2251.

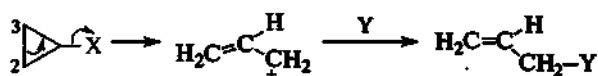
³³⁰ Sugden, S.; Willis, J. B. *J. Chem. Soc.* 1951, 1360; Baker, J. W.; Nathan, W. S. *J. Chem. Soc.* 1935, 1840; Lee, I.; Sohn, S. C.; Oh, Y. J.; Lee, B. C. *Tetrahedron* 1986, 42, 4713.

³³¹ Holtz, H. D.; Stock, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 2404.

³³² См. Friedrich, E. C. в Rappoport, Z. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, pt. 1, Wiley, NY, 1987, pp. 633–700; Aksenov, V. S.; Terent'eva, G. A.; Savinykh, Yu. V. *Russ. Chem. Rev.* 1980, 49, 549.

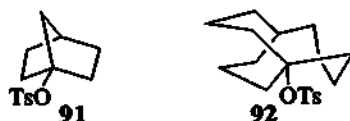
³³³ Roberts, J. D.; Chambers, V. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 5034.

все же происходит, то результатом, как правило (хотя известны и исключения³³⁴, особенно в присутствии такой стабилизирующей группы в α -положении, как арильная), является не нормальное замещение, а раскрытие цикла³²⁶:



Получено много доказательств того, что раскрытие цикла обычно происходит согласованно с отщеплением уходящей группы³³⁵ (так же как и в аналогичном случае циклобутильных субстратов, см. разд. 10.3.1, п. 46, IV). На основании этого можно сделать вывод о том, что в отсутствие содействия 2,3-связи циклопропанового кольца скорость была бы еще ниже. На процессы раскрытия цикла оказывает влияние напряжение³³⁶. По оценке³³⁷, без анхимерного содействия скорости этих и так медленных реакций были бы еще примерно в 10^{12} раз ниже. Обсуждение стереохимии раскрытия цикла проведено в реакции 18-27. Из-за I-напряжения, характерного для циклов большого размера (см. т. 1, разд. 9.2), циклогексильные субстраты подвергаются сольволизу медленнее, чем подобные соединения, в которых уходящая группа соединена с кольцом, содержащим 5 или 7-11 атомов углерода.

8. *Положения в голове моста*¹¹. Для большинства мостиковых соединений реализация S_N2 -механизма невозможна (см. разд. 10.1.1). Сообщалось, однако, об атаке нуклеофила [1.1.1]пропеллана³³⁸. В целом для протекания реакций S_N1 необходимы циклы относительно большого размера (см. разд. 10.1.2)³³⁹. Утверждение, что S_N1 -реакции совершаются в случае 1-иодбицикло[1.1.1]пентана через образование бицикло[1.1.1]пентилкатиона³⁴⁰, было оспорено и истинным интермедиатом был признан бицикло[1.1.0]бутилкарбинилкатион³⁴¹.



Активность сольволиза по положению атома в голове моста меняется в довольно широком диапазоне, например от $k = 4 \cdot 10^{-17} \text{ c}^{-1}$ для 91

³³⁴ См. Banert, K. *Chem. Ber.* 1985, 118, 1564; Vilsmaier, E.; Weber, S.; Weidner, J. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 4921.

³³⁵ См. Jefford, C. W.; Wojnarowski, W. *Tetrahedron* 1969, 25, 2089; Hausser, J. W.; Uchic, J. T. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 4087.

³³⁶ См. Wolk, J. L.; Hoz, T.; Basch, H.; Hoz, S. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 915.

³³⁷ Brown, H. C.; Rao, C. G.; Ravindranathan, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 7946.

³³⁸ Sella, A.; Basch, H.; Hoz, S. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 5573.

³³⁹ Kraus, G. A.; Hon, Y.; Thomas, P. J.; Laramay, S.; Liras, S.; Hanson, J. *Chem. Rev.* 1989, 89, 1591.

³⁴⁰ Adcock, J. L.; Gakh, A. A. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4875.

³⁴¹ Wiberg, K. B.; McMurdie, N. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 5603.

(очень медленно) до $3 \cdot 10^6 \text{ с}^{-1}$ для [3.3.3]-соединения 92 (очень быстро)³⁴² — разница по величине составляет 22 порядка. Квантово-механические расчеты показали, что S_N1 -реакционная способность положения атома в голове моста определяется изменениями напряжения в субстрате и карбокатионном интермедиате³⁴³.

9. *Замещение на дейтерий*. Вторичные изотопные α - и β -эффекты оказывают разнообразное влияние на реакционную способность (см. т. 1, разд. 6.10.7). Измерение вторичного изотопного эффекта в α -положении дает возможность различать механизмы S_N1 и S_N2 , так как его значения для реакции S_N2 изменяются в диапазоне 0,95–1,06 на каждый атом дейтерия в α -положении, тогда как для реакции S_N1 эти значения выше³⁴⁴. Этот метод особенно хорош тем, что в исследуемую систему вносится минимум изменений — замена α -H на α -D практически не оказывает влияния на реакцию, тогда как другие тесты, такие как замена заместителя или изменение полярности растворителя, могут оказывать более сложное действие.

В табл. 10.3 дан список групп в примерном порядке снижения их активности по механизмам S_N1 и S_N2 . В табл. 10.4 приведены основные реакции, которые идут по механизму S_N2 (если R = первичный или вторичный (часто) алкил).

10.7.2. Влияние атакующего нуклеофила³⁴⁵

Любая нейтральная или отрицательно заряженная частица, имеющая неподеленную пару электронов (т. е. любое основание Льюиса), может быть нуклеофилом. Скорости S_N1 -реакций не зависят от природы нуклеофила, так как он не принимает участия в лимитирующей стадии³⁴⁶. Для первичных и третичных субстратов это можно проиллюстрировать на примере замены нуклеофила H_2O на OH^- . Для метилбромида, реагирующего по механизму S_N2 , при переходе к более сильному нуклеофилу OH^- скорость реакции возрастает более чем в 5000 раз, но в случае *трет*-бутилбромида, для которого реализуется механизм S_N1 , никакого изменения скорости не наблюдается³⁴⁷. Однако изменение природы нуклеофила может привести к изменению *продукта* реакции S_N1 . Так, сольволиз бензилтозилата

³⁴² Bingham, R. C.; Schleyer, P. v. R. *J. Chem. Am. Soc.* 1971, 93, 3198; Muller, P.; Blanc, J.; Mareda, J. *Chimia* 1987, 41, 399; Muller, P.; Mareda, J. *Helv. Chim. Acta* 1987, 70, 1017; Bentley, T. W.; Roberts, K. *J. Org. Chem.* 1988, 50, 5852.

³⁴³ Bentley, T. W.; Roberts, K. *J. Org. Chem.* 1988, 50, 5852.

³⁴⁴ Shiner, Jr., V. J.; Fisher, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 2553. Обзор по вторичным изотопным эффектам в реакциях S_N2 см. в Westaway, K. C. *Isot. Org. Chem.* 1987, 7, 275.

³⁴⁵ Harris, J. M.; McManus, S. P. *Nucleophilicity*, American Chemical Society, Washington, DC, 1987. Обзоры по теме: Klumpp, G. W. *Reactivity in Organic Chemistry*; Wiley, NY, 1982, pp. 145–167, 181–186; Hudson, R. F. в Klopman, G. *Chemical Reactivity and Reaction Paths*; Wiley, NY, 1974, pp. 167–252.

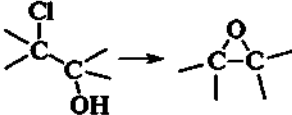
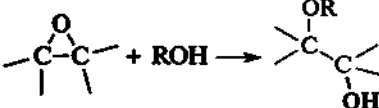
³⁴⁶ См. Ritchie, C. D.; Minasz, R. J.; Kamego, A. A.; Sawada, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 3747; McClelland, R. A.; Banait, N.; Steenken, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 7023.

³⁴⁷ Bateman, L. C.; Cooper, K. A.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.* 1940, 925.

Таблица 10.3. Список групп в порядке снижения их реакционной способности в реакциях S_N1 и S_N2 (порядок приближительный)^a

Активность в реакциях по механизму	
S_N1	S_N2
Ar_3CX	Ar_3CX
Ar_2CHX	Ar_2CHX
$ROCH_2X, RSCH_2X, R_2NCH_2X$	$ArCH_2X$
R_3CX	ZCH_2X
$ArCH_2X$	$-C=C-CH_2X$
$-C=C-CH_2X$	$RCH_2X \approx RCHDX \approx RCHDCH_2X$
R_2CHX	R_2CHX
$RCH_2X \approx R_3CCH_2X$	R_3CX
$RCHDX$	ZCH_2CH_2X
$RCHDCH_2X$	R_3CCH_2X
$-C=C-C-X$	$-C=C-C-X$
ZCH_2X	
ZCH_2CH_2X	ArX
ArX	
	

^a Z = RCO, HCO, ROCO, NH₂CO, NC или аналогичная группа.Таблица 10.4. Важнейшие синтетические реакции, рассматриваемые в главе 10 и протекающие по механизму S_N2 ^{a, б}

Реакция	Уравнение реакции
10-1	$RX + OH^- \rightarrow ROH$
10-8	$RX + OR' \rightarrow ROR'$
10-9	
10-10	$R-OSO_2OR'' + OR' \rightarrow ROR'$
10-12	$2ROH \rightarrow ROR$
10-14	
10-15	$R_3O^+ + R'OH \rightarrow ROR'$
10-17	$RX + R'COO^- \rightarrow R'COOR$
10-21	$RX + OOH^- \rightarrow ROOH$

Окончание табл. 10.4

Реакция	Уравнение реакции
10-25	$RX + SH^- \rightarrow RSH$
10-26	$RX + R'S^- \rightarrow RSR'$
10-27	$RX + S_2^{2-} \rightarrow RSSR$
10-30	$RX + SCN^- \rightarrow RSCN$
10-31	$RX + R_2NH \rightarrow RR_2N$
10-31	$RX + R_3N \rightarrow RR_3N^+X^-$
10-35	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ -C-C- \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} + RHN_2 \rightarrow \begin{array}{c} \text{NHR} \\ \\ -C-C- \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OH} \end{array} $
10-41	$RX + R'CONH^- \rightarrow RNHCOR'$
10-42	$RX + NO_2^- \rightarrow RNO_2 + RONO$
10-43	$RX + N_3^- \rightarrow RN_3$
10-44	$RX + NCO^- \rightarrow RNCO$
10-46	$RX + X'^- \rightarrow RX'$
10-47	$R-OSO_2OR' + X^- \rightarrow RX$
10-48	$ROH + PCI_5 \rightarrow RCl$
10-49	$ROR' + 2HI \rightarrow RI + R'I$
10-50	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ -C-C- \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} + HX \rightarrow \begin{array}{c} \text{X} \\ \\ -C-C- \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OH} \end{array} $
10-51	$R-O-COR' + LiI \rightarrow RI + R'COO^-$
10-57	$RX + R'_2CuLi \rightarrow RR'$
10-65	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ -C-C- \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} + RMgX \rightarrow \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ -C-C- \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OH} \end{array} $
10-67	$RX + H\bar{C}(CO_2R')_2 \rightarrow RCH(CO_2R')_2$
10-68	$RX + R''CH-COR' \rightarrow RCR''-COR'$
10-70	$RX + R'CHCOO^- \rightarrow RR'CHCOO^-$
10-71	$ RX + H-\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{S} \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} \text{R} \quad \text{S} \\ \quad / \\ \text{H}-\text{C} \end{array} \begin{array}{c} \backslash \\ \text{S} \end{array} $
10-74	$RX + R'C\equiv C^- \rightarrow RC\equiv CR'$
10-75	$RX + CN^- \rightarrow RCN$

^a R — первичный или вторичный (часто) алкил.

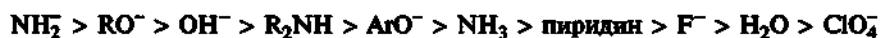
^b Катализаторы не указаны. Список является схематичным. Некоторые из приведенных реакций могут идти по другим механизмам, и диапазон их применимости весьма различен. Подробности можно найти в разделах, посвященных обсуждению каждой реакции.

в метаноле приводит к бензилметиловому эфиру (в этом случае нуклеофил — растворитель метанол). При добавлении более сильного нуклеофила Br^- скорость не изменяется, но продуктом теперь является бензилбромид.

Заметим, что для измерения способности катиона взаимодействовать с электронодонорными группами используется так называемое *сродство к катиону*. Хотя для описания реакций S_N1 этот параметр не используется, такие эксперименты важны для оценки каталитической активности, обусловленной природой разных лигандов³⁴⁸.

Известны четыре закономерности, определяющие влияние нуклеофила на скорость реакций S_N2 в растворе. Составить точный ряд нуклеофильности не представляется возможным, так как многое определяется природой субстрата, растворителя, уходящей группы и т. д.

1. Нуклеофил, несущий отрицательный заряд, всегда сильнее своей сопряженной кислоты (при условии, что она тоже проявляет нуклеофильные свойства). Так, OH^- сильнее, чем H_2O , а NH_2^- сильнее, чем NH_3 , и т. д.
2. При сравнении нуклеофилов, атакующие атомы которых находятся в одном периоде Периодической системы, нуклеофильность приблизительно совпадает с порядком основности³⁴⁹, хотя *основность контролируется термодинамически, а нуклеофильность — кинетически*. Поэтому примерный порядок нуклеофильности следующий:



Известен и другой ряд: $\text{R}_3\text{C}^- > \text{R}_2\text{N}^- > \text{RO}^- > \text{F}^-$ (см. т. 1, табл. 8.1). Корреляции такого типа лучше работают при сравнении нуклеофилов похожей структуры, как, например, в случае серии замещенных фенолятов. В пределах такой серии линейные соотношения часто зависят от реакционной способности нуклеофилов и значений pK ³⁵⁰.

3. Сверху вниз в группах Периодической системы нуклеофильность возрастает, хотя основность падает. Так, обычный порядок нуклеофильности галогенидов выглядит следующим образом: $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$ (хотя, как будет показано ниже, многое определяется природой растворителя). Аналогично любой содержащий серу нуклеофил сильнее соответствующего кислородсодержащего аналога, и то же справедливо для фосфора по отношению к азоту. Главная причина различий между основностью и нуклеофильностью заключается в следующем: меньшие по размеру отрицательно заряженные нуклеофилы лучше сольватированы обычными полярными протонными растворителями, т. е. из-за того, что отрицательный заряд Cl^- по сравнению с I^- более сконцентрирован, первый более плотно окружен оболочкой молекул растворителя, которая образует барьер между ним и субстратом. Это особенно важно для полярных протонных растворителей, молекулы которых могут образовывать водородные связи с нуклеофилами

³⁴⁸ См. Wei, Y.; Sastry, G. N.; Zipse, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 3473.

³⁴⁹ Uggerud, E. *Chem. Eur. J.* 2006, 12, 1127.

³⁵⁰ См. Bordwell, F. G.; Hughes, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 3234.

небольшого размера. В качестве доказательств можно привести следующие факты: многие реакции нуклеофильного замещения с участием небольших отрицательно заряженных нуклеофилов значительно быстрее протекают в полярных апротонных, чем в протонных растворителях³⁵¹, и в ДМФА, апротонном растворителе, порядок нуклеофильности галогенид-ионов следующий: $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$ ³⁵². В другом эксперименте, проведенном в ацетоне, в качестве нуклеофилов были использованы $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{X}^-$ и LiX , где X^- — галогенид-ион. Ассоциация галогенид-иона в первой соли значительно ниже, чем в LiX . Относительные скорости реакций с участием LiX составили для Cl^- — 1, для Br^- — 5,7 и для I^- — 6,2; это нормальный порядок, тогда как в случае $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{X}^-$, где X^- — значительно более свободен, относительные значения скорости были равны для Cl^- — 68, для Br^- — 18 и для I^- — 3,7³⁵³. Еще в одном опыте галогенид-ионы реагировали с расплавленной солью $(n\text{-C}_5\text{H}_{11})_4\text{N}^+\text{X}^-$ при 180 °C в отсутствие растворителя³⁵⁴, и в этих условиях, когда ионы не сольватированы и не ассоциированы, величины относительных скоростей оказались следующими: для Cl^- — 620, для Br^- — 7,7 и для I^- — 1. Установлено, что в газовой фазе в отсутствие растворителя примерный порядок нуклеофильности следующий:



Это служит еще одним доказательством того, что в растворах сольватация³⁵⁶ нуклеофилов играет важную роль.

Однако вряд ли сольватация — единственная причина закономерного изменения свойств нуклеофилов, так как даже для незаряженных нуклеофилов нуклеофильность возрастает при переходе сверху вниз в группе Периодической системы. Такие нуклеофилы не столь сильно сольватированы, а изменение природы растворителя не оказывает на их нуклеофильность такого большого влияния³⁵⁷. Для объяснения можно использовать принцип жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО, см. т. 1, разд. 8.5)³⁵⁸. Протон представляет собой жесткую кислоту, а алкильный субстрат (который можно рассматривать как кислоту Льюиса по отношению к нуклеофилу, рассматриваемому как

³⁵¹ Parker, A. J. *J. Chem. Soc.* 1961, 1328 приводит примерно 20 таких реакций.

³⁵² Weaver, W. M.; Hutchison, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 261; См. также Bordwell, F. G.; Hughes, D. L. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 3570. В жидком SO_2 получен противоположный результат, см. Lichtin, N. N.; Puar, M. S.; Wasserman, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 6677.
³⁵³ Winstein, S.; Savedoff, L. G.; Smith, S. G.; Stevens, I. D. R.; Gall, J. S. *Tetrahedron Lett.* 1960, 9, 24.

³⁵⁴ Gordon, J. E.; Varughese, P. *Chem. Commun.* 1971, 1160. См. также Ford, W. T.; Hauri, R. J.; Smith, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 4316.

³⁵⁵ Olmstead, W. N.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 4219. См. также Tanaka, K.; Mackay, G. I.; Payzant, J. D.; Bohme, D. K. *Can. J. Chem.* 1976, 54, 1643.

³⁵⁶ См. Kornos, B. L.; Cramer, C. J. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6375.

³⁵⁷ Parker, A. J. *J. Chem. Soc.* 1961, 4398.

³⁵⁸ Pearson, R. G. *Surv. Prog. Chem.* 1969, 5, 1, pp. 21–38.

основание) намного мягче. Тогда в соответствии с принципом ЖМКО следует ожидать, что алкильная группа будет взаимодействовать предпочтительно с более мягкими нуклеофилами. Поэтому большие по размеру, легче поляризуемые (более мягкие) нуклеофилы с большей силой (относительной) притягиваются к атому углерода алкильной группы, чем к протону.

4. Чем свободнее нуклеофил, тем больше скорость³⁵⁹. Выше уже был рассмотрен один пример такой закономерности³⁵³. Другой пример заключается в том, что в бензоле скорость атаки $(EtOOC)_2C_6H_4Na^+$ увеличивается при введении добавок веществ, специфически сольватирующих катионы натрия [например, 1,2-диметоксиэтана (ДМФА), адипамида], что делает анион более свободным³⁶⁰. В таком неполярном растворителе, как бензол, соли типа $(EtOOC)_2C_6H_4Na^+$ обычно существуют в виде ион-парных агрегатов с большой молекулярной массой³⁶¹. Аналогично было показано, что полупериод реакции для взаимодействия $C_6H_5COSNe^+$ с этилбромидом меняется в зависимости от природы противоиона следующим образом: для $K^+ - 4,5 \cdot 10^{-3}$, для $Na^+ - 3,9 \cdot 10^{-5}$ и для $Li^+ - 3,1 \cdot 10^{-7}$ с³⁶². По-видимому, при использовании иона калия отрицательный ион оказывается наиболее свободным и атакует быстрее всего. Дополнительным доказательством служит то, что в газовой фазе³⁶³, где нуклеофильные ионы совершенно свободны (от растворителя и противоиона), взаимодействие протекает на несколько порядков быстрее, чем те же реакции в растворах³⁶⁴. Удалось измерить скорости взаимодействия в газовой фазе метилбромида с несольватированным гидроксид-ионом (OH^-), а также с гидроксид-ионом, сольватированным одной, двумя и тремя молекулами воды³⁶⁵. Значения скоростей этих реакций, где в скобках указано число сольватирующих молекул воды: (0) $1,0 \cdot 10^{-9}$; (1) $6,3 \cdot 10^{-10}$; (2) $2 \cdot 10^{-12}$; (3) $2 \cdot 10^{-13}$ см³/молекула, наглядно свидетельствует о том, что сольватация нуклеофила снижает скорость. В водном растворе скорость этой реакции составляет $2,3 \cdot 10^{-25}$ см³/молекула. Подобные результаты были найдены для других нуклеофилов и других растворителей³⁶⁶. Исследования, проведенные в растворе, прояснили эффект сольватации нуклеофила определенным

³⁵⁹ См. Guibe, F.; Bram, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1975, 933.

³⁶⁰ Zaugg, H. E.; Leonard, J. E. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 2253. См. также Solov'yanov, A. A.; Ahmed, E. A. A.; Beletskaya, I. P.; Reutov, O. A. *J. Org. Chem. USSR* 1987, 23, 1243; Jackman, L. M.; Lange, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 4494.

³⁶¹ См., например, Williard, P. G.; Carpenter, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 462.

³⁶² Zook, H. D.; Gumbly, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 1386. См. также Cacciapaglia, R.; Mandolini, L. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2579.

³⁶³ См. Barlow, S. E.; Van Doren, J. M.; Bierbaum, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 7240; Merkel, A.; Havlas, Z.; Zahradnik, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 8355.

³⁶⁴ Olmstead, W. N.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 4219.

³⁶⁵ Bohme, D. K.; Raksit, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 3447. См. также Hierl, P. M.; Ahrens, A. F.; Henchman, M.; Viggiano, A. A.; Paulson, J. F.; Clary, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 3142.

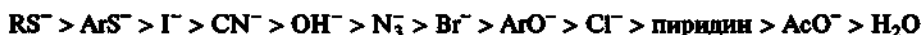
³⁶⁶ Bohme, D. K.; Raksit, A. B. *Can. J. Chem.* 1985, 63, 3007.

числом молекул воды³⁶⁷. При реакции соли $(n-C_6H_{13})_4N^+F^-$ с *n*-октил-метансульфонатом относительная скорость падает от 822 для безводных молекул до 96 для сольватированных 1,5 молекулами воды и до 1 для сольватированных 6 молекулами³⁶⁸.

В гл. 3 (т. 1) указывалось, что криптанды специфически сольватируют катионы щелочного металла из таких солей, как KF, KOAc и т. д. Этот факт может быть использован в синтетических целях для увеличения скоростей реакций нуклеофильного замещения и других реакций путем изменения степени свободы аниона (см. разд. 10.7.5).

Однако приведенные выше четыре закономерности соблюдаются не всегда. Одна из причин — стерические препятствия. Например, *трет*-бутилат-ион (Me_3CO^-) — более сильное основание, чем OH^- или OEt^- , но значительно более слабый нуклеофил, потому что его большой стерический объем препятствует подходу к субстрату.

Эдвардс и Пирсон³⁶⁹ приводят следующий порядок общей нуклеофильности для реакции S_N2 (в протонных растворителях):



Количественное отношение³⁷⁰, которое было выведено Свейном и Скоттом, аналогично линейным уравнениям для свободной энергии, рассмотренным в гл. 9 (т. 1)³⁷¹:

$$\lg \left(\frac{k}{k_0} \right) = sn,$$

где n — нуклеофильность данной группы; s — чувствительность субстрата к нуклеофильной атаке; k_0 — скорость для H_2O , которая принимается за стандарт и для которой значение n равно нулю. Считают также, что $s = 1$ для бромметана. В табл. 10.5 приведены значения n для некоторых распространенных нуклеофилов³⁷². Этот порядок аналогичен порядку нуклеофильности, приведенному Эдвардсом и Пирсоном. Уравнение Свейна—Скотта выведено на основе теории Маркуса^{373, 374}.

³⁶⁷ Chen, X.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 15038.

³⁶⁸ Landini, D.; Maia, A.; Rampoldi, A. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 328.

³⁶⁹ Edwards, J. O.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 16.

³⁷⁰ Swain, C. G.; Scott, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 141.

³⁷¹ Также см. Ritchie, C. D. *Pure Appl. Chem.* 1978, 50, 1281; Duboc, C. в Chapman, N. B.; Shorter, J. *Correlation Analysis in Chemistry: Recent Advances*, Plenum, NY, 1978, pp. 313–355; Ibne-Rasa, K. M. *J. Chem. Educ.* 1967, 44, 89. См. также Kawazoe, Y.; Ninomiya, S.; Kohda, K.; Kimoto, H. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 2897; Kevill, D. N.; Fujimoto, E. K. *J. Chem. Res. (S)* 1988, 408.

³⁷² Взято из Wells, P. R. *Chem. Rev.* 1963, 63, 171, p. 212. См. также Koskikallio, J. *Acta Chem. Scand.* 1969, 23, 1477, 1490.

³⁷³ Albery, W. J.; Kreevoy, M. M. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1978, 16, 87, pp. 113–115.

³⁷⁴ См. Pellerite, M. J.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 2672.

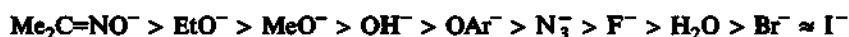
Таблица 10.5. Нуклеофильность некоторых распространенных реагентов^a

Нуклеофил	n	Нуклеофил	n
SH ⁻	5,1	Br ⁻	3,5
CN ⁻	5,1	PhO ⁻	3,5
I ⁻	5,0	AcO ⁻	2,7
PhNH ₂	4,5	Cl ⁻	2,7
OH ⁻	4,2	F ⁻	2,0
N ₃ ⁻	4,0	NO ₃ ⁻	1,0
Пиридин	3,6	H ₂ O	0,0

^a См. ссылку 373.С разрешения Wells, P. R. *Chem. Rev.* 1963, 63, 171. Copyright © 1963, American Chemical Society.

Становится очевидным, что абсолютного порядка ни нуклеофильности³⁷⁵, ни нуклеофутности даже в газовой фазе, где отсутствует фактор сольватации, не существует, так как эти свойства зависят друг от друга. Когда и нуклеофил, и уходящая группа оба либо жесткие, либо мягкие, скорость реакций относительно высока, но если один из них мягкий, а другой жесткий, скорость снижается³⁶³. И хотя этот эффект играет меньшую роль, чем эффекты, рассмотренные выше в пп. 1 и 4, все же он не позволяет построить абсолютную шкалу ни для нуклеофильности, ни для нуклеофутности³⁵⁵. До сих пор не утихают споры по поводу того, должна ли селективность реакции возрастать при уменьшении нуклеофильности или наоборот³⁷⁶.

При замещении у карбонильного углерода порядок нуклеофильности отличается от порядка для насыщенного атома углерода — он точнее коррелирует с основностью. По-видимому, это обусловлено тем, что атом углерода карбонильной группы обладает частичным положительным зарядом. Другими словами, карбонильный углерод — намного более жесткая кислота, чем насыщенный атом углерода. Установлен следующий порядок нуклеофильности для таких субстратов³⁷⁷:



Мягкие основания практически не действуют на карбонильный углерод³⁷⁸. Для реакции, проведенной в газовой фазе с алкоксильными нуклеофилами

³⁷⁵ Эталонные шкалы характеристик катионных электрофилов и нейтральных нуклеофилов см. в Mayr, H.; Bug, T.; Gotta, M. F.; Hering, N.; Irrgang, B.; Janker, B.; Kempf, B.; Loos, R.; Ofial, A. R.; Remennikov, G.; Schimmel, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9500.

³⁷⁶ Обсуждение см. в Dietze, P.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 5880.

³⁷⁷ Jencks, W. P.; Gilchrist, M. J. *Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 2622.

³⁷⁸ Теоретическое рассмотрение нуклеофильности карбонильного углерода см. в Bunce, E.; Shaik, S. S.; Um, I.; Wolfe, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 1275 и ссылки, приведенные там же.

(OR⁻), сольватированными только одной молекулой спирта R'OH, было обнаружено, что RO⁻ и R'O⁻ примерно одинаково действуют на субстрат формиата (HCOOR''); однако, когда сольватация не происходит, алколяты с большей основностью являются лучшими нуклеофилами³⁷⁹. В этом исследовании образующийся ион R²O⁻ был также сольватирован одной молекулой ROH или R'OH.

Если в положении, соседнем с атакующим атомом нуклеофила, находится атом с одной или более неподеленной парой электронов, нуклеофильность возрастает³⁸⁰. Примерами таких нуклеофилов являются HO₂⁻, Me₂C=NO⁻, NH₂NH₂ и т. д. Это явление называется *альфа-эффектом* (α-эффектом)³⁸¹, и оно проявляется в положительном отклонении от величины нуклеофильности по Брэнстеду³⁸² референсного (нормального) нуклеофила, проявляющего ту же основность. Есть несколько обзоров по α-эффекту, опубликованные ранее^{72, 383}, и даже предложено несколько возможных объяснений³⁸⁴. Первое из них состоит в том, что основное состояние нуклеофила дестабилизировано вследствие отталкивания между соседними парами электронов³⁸⁵, второе — в том, что дополнительная пара электронов стабилизирует переходное состояние³⁸⁶, а согласно третьему соседняя электронная пара снижает степень сольватации нуклеофила³⁸⁷. Доказательство в поддержку третьего объяснения состоит в том, что α-эффект не проявляется в реакции HO₂⁻ с метилформиатом в газовой фазе³⁸⁸, хотя в растворе α-эффект HO₂⁻ весьма велик. Была продемонстрирована сильная зависимость α-эффекта от природы растворителя³⁸⁹. α-Эффект играет существенную роль при замещении у карбонильного или другого ненасыщенного атома углерода, у некоторых неорганических

³⁷⁹ Bacr, S.; Stoutland, P. O.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 4097.

³⁸⁰ Определено в *Glossary of Terms used in Physical Organic Chemistry, Pure & Appl. Chem.* 1979, 51, 1731.

³⁸¹ См. Ren, Y.; Yamataka, H. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5660; *Org. Lett.* 2006, 8, 119; *Chemistry: European J.* 2007, 13, 677.

³⁸² Hoz, S.; Buncl, E. *Israel J. Chem.* 1985, 26, 313.

³⁸³ Grekov, A. P.; Veselov, V. Ya. *Russ. Chem. Rev.* 1978, 47, 631; Fina, N. J.; Edwards, J. O. *Int. J. Chem. Kinet.* 1973, 5, 1; Jencks, W. P. *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw-Hill, New York, 1969; pp. 107–111.

³⁸⁴ См. Ho, S.; Buncl, E. *Isr. J. Chem.* 1985, 26, 313.

³⁸⁵ Buncl, E.; Hoz, S. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4777. Доказательство того, что это не единственная причина, см. в Oae, S.; Kadoma, Y. *Can. J. Chem.* 1986, 64, 1184.

³⁸⁶ См. Hoz, S. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3545; Laloi-Diard, M.; Verchere, J.; Gosselin, P.; Terrier, F. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1267.

³⁸⁷ См. также Hudson, R. F.; Hansell, D. P.; Wolfe, S.; Mitchell, D. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1406; Shustov, G. V. *Doklad. Chem.* 1985, 280, 80. Обсуждение: Herschlag, D.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 1951.

³⁸⁸ Buncl, E.; Um, I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 595; Terrier, F.; Degorre, F.; Kiffer, D.; Laloi, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1988, 415. Некоторые доказательства против этого объяснения см. в Moss, R. A.; Swarup, S.; Ganguli, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 860.

³⁸⁹ Buncl, E.; Um, I.-H. *Tetrahedron* 2004, 60, 7801.

атомов³⁹⁰ и в реакции нуклеофилов с карбокатионами³⁹¹. При замещении у насыщенного атома углерода обычно α -эффект проявляется слабее или отсутствует вовсе³⁹².

Были сделаны попытки установить общую шкалу нуклеофильности³⁹³; определена нуклеофильность различных классов соединений, включая спирты и алкоксиды³⁹⁴, карбанионы³⁹⁵, амины³⁹⁶, пиридины³⁹⁷, пирролы³⁹⁸, индолы³⁹⁹, имиды и амиды⁴⁰⁰, аминокислоты и пептиды⁴⁰¹ и илиды серы⁴⁰².

10.7.3. Влияние уходящей группы

Уходящая группа отщепляется тем легче, чем стабильнее она как свободная частица. Это обычно находится в обратной зависимости от ее основности, поэтому наилучшие уходящие группы — это самые слабые основания. Так, среди галогенидов иодид — наилучшая уходящая группа, а фторид — наихудшая. Поскольку XH — более слабое основание, чем X^- , нуклеофильное замещение всегда легче происходит в субстратах типа RXH^+ , чем в RX . Примером этого эффекта служит то, что OH и OR не являются уходящими группами у обычных спиртов и простых эфиров, но могут отщепляться при протонировании этих групп, т.е. во время превращения их в ROH_2^+ или RORH^+ ⁴⁰³. Реакции, в которых уходящая группа не отщепляется до тех пор, пока не произойдет ее протонирование, называют S_N1cA или S_N2cA (cA — сокр. от *conjugate acid*, сопряженная кислота, так как замещение происходит в сопряженной кислоте субстрата) в зависимости от того, идет ли реакция после протонирования по механизму S_N1 или S_N2 (иногда эти обозначения сокращают до $A1$ и $A2$). Обозначения согласно ИЮПАК этих механизмов соответственно

³⁹⁰ См., например, Kice, J. L.; Legan, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 3912.

³⁹¹ Dixon, J. E.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 3248, 6592.

³⁹² McIsaac, Jr., J. E.; Subbaraman, L. R.; Subbaraman, J.; Mulhausen, H. A.; Behrman, E. J. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 1037. См., однако, Bunce, E.; Wilson, H.; Chuaqui, C. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 4896; *Int. J. Chem. Kinet.* 1982, 14, 823.

³⁹³ Phan, T. B.; Breugst, M.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 3869.

³⁹⁴ Phan, T. B.; Mayr, H. *Can. J. Chem.* 2005, 83, 1554.

³⁹⁵ Phan, T. B.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 2530.

³⁹⁶ Brotzel, F.; Chu, Y. C.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 3679; Korzhenevskaya, N. G. *Russ. J. Org. Chem.* 2008, 44, 1255.

³⁹⁷ Brotzel, F.; Kempf, B.; Singer, T.; Zipse, H.; Mayr, H. *Chemistry: European J.* 2007, 13, 336.

³⁹⁸ Nigst, T. A.; Westermaier, M.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 2369.

³⁹⁹ Lakhdar, S.; Westermaier, M.; Terrier, F.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9088.

⁴⁰⁰ Breugst, M.; Tokuyasu, T.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* 2010, 75, 5250.

⁴⁰¹ Brotzel, F.; Mayr, H. *Org. Biomol. Chem.* 2007, 5, 3814.

⁴⁰² Appel, R.; Mayr, H. *Chemistry: Eur. J.* 2010, 16, 8610.

⁴⁰³ См. Stauder, E.; Patat, F. в Patai, S. *The Chemistry of the Ether Linkage*, Wiley, NY, 1967, pp. 22–46.

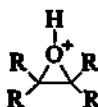
$A_h + D_N + A_N$ и $A_h + A_N D_N$, т.е. те же обозначения, что и $S1$ и $S2$, но с добавлением A , чтобы указать на предварительную стадию. Когда роль протона берет на себя другой электрофил, используется сокращение A_g . Ионы $RONH_2^+$ и $RORH^+$ могут существовать в виде стабильных частиц при низких температурах в растворах суперкислот⁴⁰⁴. При более высоких температурах они распадаются с образованием карбокатионов.

Ясно, что наилучшие нуклеофилы (например, NH_2 , OH^-) не могут принимать участия в реакциях S_N1cA и S_N2cA , так как в кислотных условиях, необходимых для протонирования уходящих групп, они превращаются в соответствующие сопряженные кислоты⁴⁰⁵. Поскольку для реакций S_N1 не требуются сильные нуклеофилы, но необходимо, чтобы субстраты имели хорошие уходящие группы, большинство реакций по этому механизму протекает в кислой среде. Наоборот, реакции S_N2 , которые требуют участия сильных нуклеофилов (обычно они представляют собой сильные основания), чаще всего протекают в нейтральных или основных условиях.

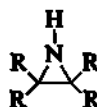
Другое обстоятельство, которое усиливает нуклеофугные свойства уходящих групп, — это напряженность цикла. Непротонированные простые эфиры не расщепляются вовсе, а протонированные — только в жестких условиях; в то же время эпоксиды⁴⁰⁶ (93) расщепляются довольно легко, а протонированные эпоксиды (94) — еще легче. Азиридины (95)⁴⁰⁷ и эписульфиды (96) раскрываются также легко (см. разд. 10.7.8)⁴⁰⁸.



93



94



95



96

В синтетических целях в качестве уходящих групп в нуклеофильном замещении часто применяют галогены, хотя нередко удобнее использовать спирты, а так как от обычных спиртов группа OH не отщепляется, ее следует превратить в более нуклеофугную группу. С этой целью используют либо протонирование, рассмотренное ранее, либо превращение в реакционноспособный сложный эфир, чаще всего в эфир сульфоновой кислоты. Сложноэфирные группы (тозилаты, брозилаты, нозилаты и мезилаты) в качестве уходящих групп лучше, чем галогениды,

⁴⁰⁴ Olah, G. A.; O'Brien, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 1725; Olah, G. A.; Sommer, J.; Namanworth, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 3576; Olah, J. A.; Olah, G. A. в Olah, G. A.; Schleyer, P. v. R. *Carbonium Ions*, Vol. 2, Wiley, NY, 1970, pp. 743–747.

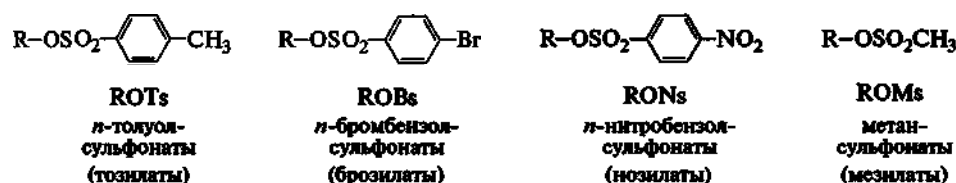
⁴⁰⁵ См. Okada, S.; Abe, Y.; Taniguchi, S.; Yamabe, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 610.

⁴⁰⁶ См. Smith, J. G. *Synthesis* 1984, 629; Bartók, M.; Láng, K. L. в Patai, S. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E*, Wiley, NY, 1980, pp. 609–681.

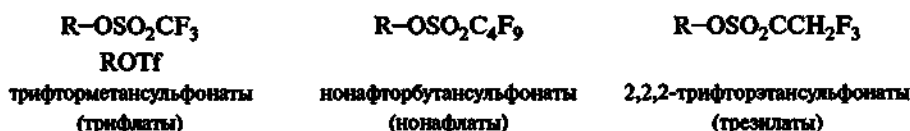
⁴⁰⁷ См. Hu, X. E. *Tetrahedron* 2004, 60, 2701.

⁴⁰⁸ См. Di Vona, M. L.; Illuminati, G.; Lillocci, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1985, 1943; Bury, A.; Earl, H. A.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 393.

и поэтому шире используются⁴⁰⁹; соединения, содержащие такие группы, оказались сильными алкилирующими агентами.



К их числу относятся также оксониевые ионы (ROR_2^+)⁴¹⁰ и фторированные соединения — трифлаты и нонафлаты⁴¹¹.



Трезилаты примерно в 400 раз менее реакционноспособны, чем трифлаты, но все же почти в 100 раз более активны, чем тозилаты⁴¹². Галогенониевые ионы ($RCiR^+$, $RBrR^+$, RIR^+), которые можно получить в растворах суперкислот (см. т. 1, разд. 5.1.2) и выделить в виде твердых солей SbF_6^- , также чрезвычайно реакционноспособны в реакциях нуклеофильного замещения⁴¹³. Из перечисленных соединений в органическом синтезе наиболее важное место занимают тозилаты, мезилаты, оксониевые ионы и трифлаты. Остальные применяются в основном для изучения механизмов реакций.

Группы NH_2 , NHR и NR_2 представляют собой чрезвычайно слабые уходящие группы⁴¹⁴, но нуклеофугность группы NH_2 можно значительно усилить превращением первичного амина (RNH_2) в дитозилат ($RNTs_2$). Группа NTs_2 была успешно замещена на ряд нуклеофилов⁴¹⁵. Другой путь преобразования NH_2 в хорошую уходящую группу был тщательно продуман Катрицким с сотрудниками⁴¹⁶. Согласно этому методу, амин превращают в пиридиниевое соединение (98) при обработке пирилиевой

⁴⁰⁹ Bentley, T. W.; Christl, M.; Kemmer, R.; Llewellyn, G.; Oakley, J. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1994, 2531.

⁴¹⁰ См. монографию Perst, H. *Oxonium Ions in Organic Chemistry*; Verlag Chemie: Deerfield Beach, FL, 1971, pp. 100–127. Обзоры по теме: Perst, H. в Olah, G. A.; Schleyer, P. v. R. *Carbonium Ions*, Vol. 5, Wiley, NY, 1976, pp. 1961–2047; Granik, V. G.; Pyatin, B. M.; Ghushkov, R. G. *Russ. Chem. Rev.* 1971, 40, 747. См. Curphey, T. J. *Org. Synth.* VI, 1021.

⁴¹¹ Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Synthesis* 1982, 85; Howells, R. D.; McCown, J. D. *Chem. Rev.* 1977, 77, 69, pp. 85–87.

⁴¹² Crossland, R. K.; Wells, W. E.; Shiner, Jr., V. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 4217.

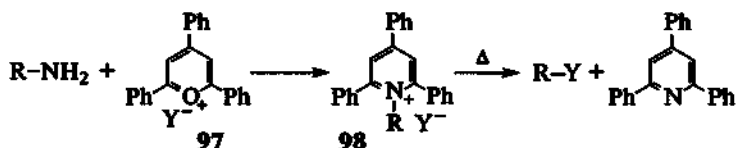
⁴¹³ Olah, G. A.; Mo, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 3560.

⁴¹⁴ См. Baumgarten, R. J.; Curtis, V. A. в Patai, S. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement F*, pt. 2, Wiley, NY, 1982, pp. 929–997.

⁴¹⁵ См. Muller, P.; Thi, M. P. N. *Helv. Chim. Acta* 1980, 63, 2168; Curtis, V. A.; Knutson, F. J.; Baumgarten, R. J. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 199.

⁴¹⁶ См. Katritzky, A. R.; Marson, C. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1984, 23, 420; Katritzky, A. R.; Sakizadeh, K.; Musumarra, G. *Heterocycles* 1985, 23, 1765; Katritzky, A. R.; Musumarra, G. *Chem. Soc. Rev.* 1984, 13, 47.

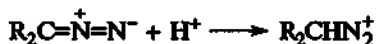
солью [часто 2,4,6-трифенилпиридиевой солью (97)]⁴¹⁷. При нагревании этой соли противоион выступает в роли нуклеофила. В некоторых случаях для превращения 97 → 98 в качестве противоиона используется ненуклеофильный ион BF_4^- , и затем к 98 добавляют Y^- . К числу успешно использованных в этой реакции нуклеофилов относятся: I^- , Br^- , Cl^- , F^- , OAc^- , N_3^- , NHR_2 и H^- . Обычные группы NR_2 проявляют себя хорошими уходящими группами, когда субстрат представляет собой основание Манниха (соединения с формулой $\text{RCOCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$; см. реакцию 16-19)⁴¹⁸. В этом случае реализуется механизм отщепления—присоединения.



По-видимому, наилучшей уходящей группой является N_2 , отщепляющейся от частиц RN_2^+ , которые можно получить различными путями⁴¹⁹. Наиболее важные из них — обработка первичных аминов азотистой кислотой (см. реакцию 13-19):



и протонирование диазосоединений⁴²⁰:



Независимо от способа получения RN_2^+ слишком неустойчиво, чтобы его можно было выделить⁴²¹, и реагирует, вероятно, по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$ или $\text{S}_{\text{N}}2$ ⁴²². Простейший алифатический диазониевый ион (CH_2N_2^+) был получен при -120°C в суперкислой среде, время его жизни было достаточным для регистрации спектра ЯМР⁴²³. На самом деле механизм точно не установлен, так как данные, полученные при изучении показателей скорости, стереохимии и продуктов, трудно интерпре-

⁴¹⁷ См. Katrikzy, A. R.; Brycki, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 7295 и другие работы в этой серии.

⁴¹⁸ Обзор по основаниям Манниха приведен в Tramontini, M. *Synthesis* 1973, 703.

⁴¹⁹ См. Kirmse, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, 15, 251; Collins, C. J. *Acc. Chem. Res.* 1971, 4, 315.

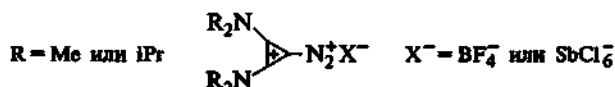
⁴²⁰ См. Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds*, Academic Press, NY, 1986; Hegarty, A. F. в Patai, S. *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, pt. 2, Wiley, NY, 1978, pp. 511–591, 571–575; More O'Ferrall, R. A. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1967, 5, 331; Studzinski, O. P.; Korobitsyna, I. K. *Russ. Chem. Rev.* 1970, 39, 834.

⁴²¹ Об ароматических солях диазония см. Weiss, R.; Wagner, K.; Priesner, C.; Macheleid, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 4491; Laali, K.; Olah, G. A. *Rev. Chem. Intermed.* 1985, 6, 237; Bott, K. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 1, Wiley, NY, 1983, pp. 671–697.

⁴²² См. Mohrig, J. R.; Keegstra, K.; Maverick, A.; Roberts, R.; Wells, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 780.

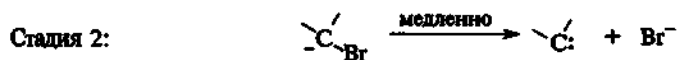
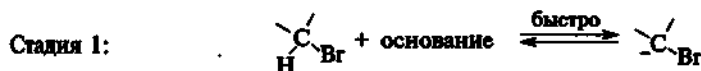
⁴²³ Berner, D.; McGarrity, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 3135.

тировать⁴²⁴. Если образуются свободные карбокатионы, они должны давать то же соотношение продуктов замещения, элиминирования и перегруппировок и т. п., что и карбокатионы, генерированные в других реакциях S_N1 , но часто этого не наблюдается. Постулировано⁴²⁵, что «горячие» карбокатионы (несольватированные и (или) химически активированные), которые могут сохранять свою конфигурацию, образуют ионные пары, в которых противоионом является OH^- (или OAc^- и т. д. в зависимости от метода генерирования диазониевого иона)⁴²⁶. Один из классов алифатических диазониевых солей, часть из которых были выделены в виде устойчивых солей, — это циклопропениумилдизазониевые соли⁴²⁷:



Диазониевые ионы, полученные из простых алифатических первичных аминов, обычно не представляют синтетической ценности, так как приводят к смеси продуктов, поскольку происходят не только замещение с участием присутствующего нуклеофила, но в зависимости от структуры субстрата также элиминирование и перегруппировки. Например, диазотирование *n*-бутиламина дает 25% 1-бутанола, 5,2% 1-хлорбутана, 13,2% 2-бутанола, 36,5% смеси бутенов (состоящей на 71% из 1-бутена, на 20% из *транс*-2-бутена и на 9% из *цис*-2-бутена) и следы бутилнитритов⁴²⁸.

Реакции, протекающие по механизмам S_N1cA и S_N2cA (см. выше), включают предварительную стадию — присоединение протона, происходящую до процессов S_N1 и S_N2 . Известны также и реакции, в которых на предварительной стадии субстрат *теряет* протон. В таких реакциях образуется интермедиат карбенового типа.



Образовавшийся в результате такого процесса карбен может вступать в любые характерные для него реакции (см. т. 1, разд. 5.4.2). Если общим результатом является замещение, то механизм можно назвать S_N1cB (*cB* — сокр. от *conjugate base* — сопряженное основание)⁴²⁹. И хотя медленная

⁴²⁴ См. Manuilov, A. V.; Barkhash, V. A. *Russ. Chem. Rev.* 1990, 59, 179; Saunders, Jr., W. H.; Cockerill, A. F. *Mechanisms of Elimination Reactions*, Wiley, NY, 1973, pp. 280–317.

⁴²⁵ Semenow, D.; Shih, C.; Young, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 5472. См. в Olah, G. A.; Schleyer, P. v. R. *Carbonium Ions*, Vol. 2, Wiley, NY, 1970 статью Keating, J. T.; Skell, P. S. (pp. 573–653).

⁴²⁶ Maskill, H.; Thompson, J. T.; Wilson, A. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1984, 1693; Connor, J. K.; Maskill, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1988, 342.

⁴²⁷ Weiss, R.; Wagner, K.; Priesner, C.; Macheleid, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 4491.

⁴²⁸ Streitwieser, Jr., A.; Schaeffer, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 2888.

⁴²⁹ Pearson, R. G.; Edgington, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 4607.

Таблица 10.6. Уходящие группы, перечисленные в примерном порядке снижения нуклеофугности^а

Субстрат RX	Распространенные уходящие группы	
	от насыщенного атома углерода	от карбонильного атома углерода
RN ₂ ⁺	x	
ROR' ₂ ⁺		
ROSO ₂ C ₄ F ₉		
ROSO ₂ CF ₃	x	
ROSO ₂ F		
ROTs и т. п. ^б	x	
RI	x	
RBr	x	
ROH ₂ ⁺	x (сопряженная кислота спирта)	
RCI	x	x (ацилгалогениды)
RORH ⁺	x (сопряженная кислота простого эфира)	
RONO ₂ и т. п. ^б		
RSR' ₂ ⁺ ^в		
RNR' ₂ ⁺	x	
RF		
ROCOR' ^д	x	x (ангидриды)
RNH ₃ ⁺		
ROAr ^д		x (арилловые эфиры)
ROH		x (карбоновые кислоты)
ROR		x (алкиловые эфиры)
RH		
RNH ₂		x (амиды)
RAr		
RR		

^а Крестиком отмечены группы, которые широко применяются как уходящие группы от насыщенного и карбонильного атомов углерода.

^б OTs обозначает эфиры серной и сульфоновых кислот вообще, например ROSO₂OH, ROSO₂OR, ROSO₂R и т.д.

RONO₂ включает неорганические сложноэфирные группы, такие как ROPO(OH)₂ и ROB(OH)₂ и т.п.

^в См. ссылку 430.

^д См. ссылку 431.

^д См. ссылку 432.

стадия здесь — это стадия механизма S_N1 , реакция имеет второй порядок: первый порядок по субстрату и первый по основанию.

В табл. 10.6 приведены некоторые уходящие группы в примерном порядке легкости их отщепления^{430,431,432}. Порядок способности уходящих групп для S_N1 - и S_N2 -реакций практически одинаков.

10.7.4. Влияние реакционной среды⁴³³

Влияние полярности растворителя⁴³⁴ на скорость реакций S_N1 зависит от того, нейтрален ли субстрат или заряжен положительно⁴³⁵. Для нейтральных субстратов, а их большинство, наблюдается закономерность: чем выше полярность растворителя, тем быстрее идет реакция, так как в этом случае в переходном состоянии заряд больше, чем в исходном соединении (табл. 10.7⁴³⁶), а энергия ионного переходного состояния понижается полярными растворителями. Однако если субстрат несет положительный заряд, тогда в переходном состоянии этот заряд более рассредоточен, чем в исходном соединении, и большая полярность растворителя замедляет реакцию. Далее, между протонными и апротонными растворителями даже примерно одинаковой полярности существуют различия⁴³⁷. S_N1 -Реакции неионизированных субстратов быстрее идут в протонных растворителях, которые могут образовывать водородную связь с уходящей группой. Примерами протонных растворителей могут служить вода⁴³⁸, спирты и карбоновые кислоты, а к полярным апротонным растворителям относятся диметилформаид (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО)⁴³⁹, ацетонитрил, ацетон, диоксид серы и гексаметилфосфорамида (ГМФА)⁴⁴⁰. Был разработан алгоритм точного вычисления влияния

⁴³⁰ См. Kripe, A. C. в Stirling, C. J. M. *The Chemistry of the Sulphonium Group*, pt. 1, Wiley, NY, 1981, pp. 313–385. См. также Badet, B.; Julia, M.; Lefebvre, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1984, II–431.

⁴³¹ См. McMurry, J. E. *Org. React.* 1976, 24, 187.

⁴³² О эффекте нитрозамещения см. Sinnott, M. L.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc. B* 1971, 965. См. также Page, I. D.; Pritt, J. R.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1972, 906.

⁴³³ См. Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2nd ed., VCH, NY, 1988. Обзоры по теме: Klumpp, G. W. *Reactivity in Organic Chemistry*, Wiley, NY, 1982, pp. 186–203; Bentley, T. W.; Schleyer, P. v. R. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1977, 14, 1.

⁴³⁴ Mu, L.; Drago, R. S.; Richardson, D. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1998, 159; Fujio, M.; Saeki, Y.; Nakamoto, K.; Kim, S. H.; Rappoport, Z.; Tsuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1996, 69, 751.

⁴³⁵ Bentley, T. W.; Llewellyn, G.; Ryu, Z. H. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 4654.

⁴³⁶ Этот анализ выполнен Ингольдом в работе: Ingold, C. K. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd ed., Cornell University Press, Ithaca, NY, 1969, pp. 457–463.

⁴³⁷ См. Ponomareva, E. A.; Dvorko, G. F.; Kulik, N. I.; Evtushenko, N. Yu. *Doklady Chem.* 1983, 272, 291.

⁴³⁸ См. Bug, T.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 12980; Brinchi, L.; DiProfio, P.; Germani, R.; Savelli, G.; Sprei, N.; Bunton, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 3849.

⁴³⁹ См. Buncel, E.; Wilson, H. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1977, 14, 133; Martin, D.; Weise, A.; Niclas, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1967, 6, 318.

⁴⁴⁰ См. Normant, H. *Russ. Chem. Rev.* 1970, 39, 457; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1967, 6, 1046.

Таблица 10.7. Переходные состояния в S_N1 -реакциях для заряженных и незаряженных субстратов и в S_N2 -реакциях четырех типов ^a

Реакция	Реагенты и переходные состояния	Заряд в переходном состоянии в сравнении с исходным веществом	Влияние увеличения полярности растворителя на скорость реакции
S_N2	Тип I: $RX + Y^- \rightarrow Y^{\delta-} \cdots R \cdots X^{\delta-}$	Рассредоточен	Небольшое снижение
	Тип II: $RX + Y \rightarrow Y^{\delta+} \cdots R \cdots X^{\delta-}$	Повышен	Большое увеличение
	Тип III: $RX^+ + Y^- \rightarrow Y^{\delta-} \cdots R \cdots X^{\delta+}$	Рассредоточен	Большое снижение
	Тип IV: $RX^+ + Y \rightarrow Y^{\delta+} \cdots R \cdots X^{\delta+}$	Рассредоточен	Небольшое снижение
S_N1	$RX \rightarrow R^{\delta+} \cdots X^{\delta-}$	Повышен	Большое увеличение
	$RX^- \rightarrow R^{\delta-} \cdots X^{\delta-}$	Рассредоточен	Небольшое снижение

^a См. ссылку 436.

Адаптированный материал из *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd ed., Cornell University Press, Ithaca, NY, 1969, pp. 457–463, edited by Ingold, C. K. Copyright © 1969, Cornell University. Перепечатано с разрешения.

диэлектрического экранирования растворителя⁴⁴¹. Реакции S_N2 проводили в ионных жидкостях (см. т. 1, разд. 9.4.3)⁴⁴² и в сверхкритическом диоксиде углерода (см. т. 1, разд. 9.4.2)⁴⁴³.

Как уже было сказано в начале гл. 10, в реакциях S_N2 влияние растворителя⁴⁴⁴ зависит от того, к какому из четырех зарядовых типов принадлежит реакция. Для типов I и IV первоначальный заряд рассеивается в переходном состоянии, поэтому полярные растворители затрудняют реакцию. Для типа III в переходном состоянии первоначальные заряды уменьшаются, поэтому полярные растворители еще более затрудняют эту реакцию. И только реакции типа II, где реагенты не заряжены, а заряд возникает в переходном состоянии, ускоряются полярными растворителями. Эти эффекты сведены в табл. 10.7⁴³⁶. Уэстауэй предложил «правило сольватации» для S_N2 -реакций, где утверждается, что изменение растворителя не изменяет структуру переходного состояния для реакций типа I, но изменяет для реакций типа II⁴⁴⁵. Кроме того, для реакций S_N2 также необходимо рассматривать различия между протонными и апротонными растворителями⁴⁴⁶. В реакциях типов I и III переходное состояние лучше сольватируется полярными апротонными, чем протонными раст-

⁴⁴¹ Klamt, A.; Schuurmann, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1993, 799.⁴⁴² Kim, D. W.; Song, C. E.; Chi, D. Y. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4281; Chiappe, C.; Pieraccini, D.; Saullo, P. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6710.⁴⁴³ DeSimone, J.; Selva, M.; Tundo, P. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4047.⁴⁴⁴ См. Craig, S. L.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 6690.⁴⁴⁵ Westaway, K. C.; Lai, Z. *Can. J. Chem.* 1989, 67, 345.⁴⁴⁶ Обзоры влияния протонных и апротонных растворителей: Parker, A. J. *Chem. Rev.* 1969, 69, 1; Madaule-Aubry, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1966, 1456.

ворителями⁴⁴⁷, тогда как исходный заряженный нуклеофил апротонными растворителями сольватируется хуже (см. разд. 10.7.2)⁴⁴⁸. (Второй фактор обычно играет значительно большую роль, чем первый⁴⁴⁹.) Таким образом, замена, скажем, метанола на ДМСО должна сильно ускорять реакцию. В качестве примера можно привести относительные скорости взаимодействия метилиодида с Cl^- при 25°C ³⁵¹: в MeOH — 1, в HCONH_2 (растворитель протонный, но менее кислый) — 12,5, в HCONHMe — 45,3 и в HCONMe_2 — $1,2 \cdot 10^6$. Изменение скорости при переходе от протонного к апротонному растворителю связано также с размером атакующего атома. Небольшие ионы лучше всего сольватированы в протонных растворителях, так как в этом случае возможно образование водородной связи; апротонные же растворители лучше всего сольватируют большие ионы (протонные растворители характеризуются развитой структурой, основой которой служат водородные связи; структура апротонных растворителей более рыхлая и в ней легче размещается большой анион). Поэтому скорость атаки небольших анионов сильнее всего возрастает при переходе от протонного к апротонному растворителю. Это может иметь практическое синтетическое значение. В обзорах (см. ссылку 446) даются перечни реакций зарядовых типов I и III, в которых переход к полярным апротонным растворителям приводит к ускорению реакции и улучшению выхода. Реакции типов II и IV значительно менее чувствительны к различиям между протонными и апротонными растворителями.

Поскольку при увеличении полярности растворителя скорость большинства реакций S_N1 увеличивается, а скорость реакций S_N2 уменьшается, то вполне возможно, что одна и та же реакция в одном и том же растворителе идет по механизму S_N1 , а в другом — по S_N2 . В табл. 10.8 приведен ряд растворителей в порядке понижения их ионизирующей способности⁴⁵⁰. Чем выше расположен растворитель в этом списке, тем более он пригоден для проведения реакции по механизму S_N1 . Трифторуксусная кислота, не исследованная Смитом, Файнбергом и Уинстейном, характеризуется большей ионизирующей способностью, чем любой из приведенных в табл. 10.8⁴⁵¹ растворителей, а так как она к тому же обладает очень низкой нуклеофильностью, то представляет собой прекрасный растворитель для реакций сольволиза по механизму S_N1 . Другие хорошие растворители для этой цели — это 1,1,1-трифторэтанол $[\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}]$ и 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол $[(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}]$ ⁴⁵².

Выше рассмотрено, как полярность растворителя влияет на скорость реакций S_N1 и S_N2 . Ионная сила среды оказывает аналогичное влияние. В целом добавки солей оказывают такое же влияние на скорость реак-

⁴⁴⁷ Magnera, T. F.; Caldwell, G.; Sunner, J.; Ikuta, S.; Kebarle, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 6140.

⁴⁴⁸ См., например, Fuchs, R.; Cole, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 3194.

⁴⁴⁹ См., однако, Haberfield, P.; Clayman, L.; Cooper, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 787.

⁴⁵⁰ Smith, S. G.; Fainberg, A. H.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 618.

⁴⁵¹ Capon, B.; McManus, S. *Neighboring Group Participation*, Vol. 1; Plenum, NY, 1976; Haywood-Farmer, J. *Chem. Rev.* 1974, 74, 315.

⁴⁵² Schadt, F. L.; Schleyer, P. v. R.; Bentley, T. W. *Tetrahedron Lett.* 1974, 2335.

Таблица 10.8. Относительная скорость ионизации *n*-метоксифиллолуол-сульфоната в различных растворителях^a

Растворитель	Относительная скорость ионизации	Растворитель	Относительная скорость ионизации
HCOOH	153	Ac ₂ O	0,020
H ₂ O	39	Пиридин	0,013
80% EtOH—H ₂ O	1,85	Ацетон	0,0051
AcOH	1,00	EtOAc	$6,7 \cdot 10^{-4}$
MeOH	0,947	ТГФ	$5,0 \cdot 10^{-4}$
EtOH	0,370	Et ₂ O	$3 \cdot 10^{-5}$
Me ₂ SO	0,108	CHCl ₃	еще ниже
Октановая кислота	0,043	Бензол	еще ниже
MeCN	0,036	Алканы	еще ниже
HCONMe ₂	0,029		

^a См. ссылку 450.Взято с разрешения из Smith, S. G.; Fainberg, A. H.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 618. Copyright © 1961, American Chemical Society.

ций S_N1 и S_N2 , как и увеличение полярности растворителя, хотя эта закономерность не носит количественного характера (эффект различных солей неодинаков)⁴⁵³. Существуют и исключения: хотя скорости реакций S_N1 обычно возрастают при добавлении солей (так называемый *солевой эффект*), добавки иона уходящей группы часто приводят к снижению скорости (*эффект общего иона*, см. разд. 10.1.2). Известен также и специальный солевой эффект LiClO₄, упомянутый в разд. 10.1.3, п. 2. Помимо указанных эффектов значительное ускоряющее воздействие на реакции S_N1 оказывает присутствие ионов, которые специфическим образом способствуют удалению уходящей группы⁴⁵⁴. Особенно важны среди таких ионов Ag⁺, Hg²⁺ и Hg₂²⁺, а H⁺ способствует удалению фтора (в результате образования водородных связей)⁴⁵⁵. Сообщается, что даже первичные галогениды вступают в реакции S_N1 при содействии ионов металлов⁴⁵⁶. Это не означает, однако, что реакции в присутствии ионов металлов непременно протекают по механизму S_N1 . Было показано, что алкилгалогениды могут взаимодействовать с нитратом или нитритом

⁴⁵³ См. Bunton, C. A.; Robinson, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5965.⁴⁵⁴ См. Kevill, D. N. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement D*, pt. 2, Wiley, NY, 1983, pp. 933–984.⁴⁵⁵ См. Rudakov, E. S.; Kozhevnikov, I. V.; Zamashchikov, V. V. *Russ. Chem. Rev.* 1974, 43, 305. Пример содействия H⁺ для ухода F: Coverdale, A. K.; Kohnstam, G. *J. Chem. Soc.* 1960, 3906.⁴⁵⁶ Zamashchikov, V. V.; Rudakov, E. S.; Bezbozhnaya, T. V.; Matveev, A. A. *J. Org. Chem. USSR* 1984, 20, 424. См., однако, Kevill, D. N.; Fujimoto, E. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1149.

серебра по механизмам S_N1 или S_N2 в зависимости от условий проведения реакции⁴⁵⁷.

Влияние растворителя (для механизма S_N1 , в котором растворитель оттягивает уходящую группу) было количественно охарактеризовано с помощью линейного соотношения свободных энергий⁴⁵⁸:

$$\lg \left(\frac{k}{k_0} \right) = mY,$$

где m — параметр для конкретного субстрата (принимается равным 1,00 для *трет*-бутилхлорида), обычно имеет порядок единицы; Y — параметр, относящийся к растворителю, характеризует его «ионизирующую способность»; k_0 — константа скорости в стандартном растворителе (80%-м водном этаноле) при 25 °C. Это отношение известно под названием *уравнения Грюнвальда—Уинштейна* (Grunwald—Winstein), а его применимость в лучшем случае ограничена. Значения Y , конечно, можно измерить и для *смесей* растворителей, и это составляет одно из главных преимуществ такого подхода, поскольку иным путем охарактеризовать полярность конкретной смеси растворителей нелегко⁴⁵⁹. Наиболее удовлетворительные результаты получаются для заданной пары растворителей, взятых в различных соотношениях. Для более широких сравнений метод теряет количественную точность, хотя значения Y дают достаточно хорошее представление о растворяющей силе⁴⁶⁰. В табл. 10.9 приведены значения Y для ряда растворителей⁴⁶¹.

В идеальном случае параметр Y должен определять только ионизирующую силу растворителя и никак не учитывать атаку с тыла молекулы растворителя, помогающую нуклеофиту отщепиться (содействие нуклеофила k_s , см. разд. 10.3.1, п. 3). В действительности есть свидетельства, что многие растворители оказывают некоторое нуклеофильное содействие⁴⁶² даже

⁴⁵⁷ Kornblum, N.; Jones, W. J.; Hardies, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 1704; Kornblum, N.; Hardies, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 1707.

⁴⁵⁸ Grunwald, E.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, 70, 846.

⁴⁵⁹ См. Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2nd ed., VCH, NY, 1988, pp. 339–405; Långhals, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1982, 21, 724.

⁴⁶⁰ Критику шкалы Y см. в Abraham, M. H.; Doherty, R. M.; Kamlet, M. J.; Harris, J. M.; Taft, R. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1987, 1097.

⁴⁶¹ Значения Y взяты из Fainberg, A. H.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 2770, кроме величины для CF_3CH_2OH , которая заимствована из Shiner, Jr., V. J.; Dowd, W.; Fisher, R. D.; Hartshorn, S. R.; Kessick, M. A.; Milakofsky, L.; Rapp, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 4838. Значения Y_{OT} взяты из Bentley, T. W.; Llewellyn, G. *Prog. Phys. Org. Chem.* 1990, 17, 143–144. Значения Z взяты из Kosower, E. M.; Wu, G.; Sorensen, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 3147. См. также Larsen, J. W.; Edwards, A. G.; Dobi, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 6780. Значения $E_T(30)$ взяты из Reichardt, C.; Dimroth, K. *Fortschr. Chem. Forsch.* 1969, 11, 1; Reichardt, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1979, 18, 98; Laurence, C.; Nicolet, P.; Reichardt, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1987, 125; Laurence, C.; Nicolet, P.; Lucon, M.; Reichardt, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1987, 1001; Reichardt, C.; Eschner, M.; Schafer, G. *Liebigs Ann. Chem.* 1990, 57. Значения для многих других растворителей приведены в последних пяти статьях. Многие значения из всех этих шкал приведены в Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2nd ed.; VCH, NY, 1988.

⁴⁶² Была разработана шкала нуклеофильности растворителя (в отличие от ионизирующей способности) — шкала N_T ; Kevill, D. N.; Anderson, S. W. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1845.

Таблица 10.9. Значения Y , Y_{OTB} , Z и $E_T(30)$ для некоторых растворителей^a

Растворитель	Y	Y_{OTB}	Z	$E_T(30)$
CF ₃ COOH		4,57		
H ₂ O	3,5	4,1	94,6	63,1
(CF ₃) ₂ CHOH		3,82		65,3
HCOOH	2,1	3,04		
H ₂ O—EtOH (1 : 1)	1,7	1,29	90	55,6
CF ₃ CH ₂ OH	1,0	1,77		59,8
HCONH ₂	0,6		83,3	56,6
80%-й EtOH	0,0	0,0	84,8	53,7
MeOH	-1,1	-0,92	83,6	55,4
AcOH	-1,6	-0,9	79,2	51,7
EtOH	-2,0	-1,96	79,6	51,9
90%-й диоксан	-2,0	-2,41	76,7	46,7
iPrOH	-2,7	-2,83	76,3	48,4
95%-й ацетон	-2,8	-2,95	72,9	48,3
t-BuOH	-3,3	-3,74	71,3	43,9
MeCN		-3,21	71,3	45,6
Me ₂ SO			71,1	45,1
HCONMe ₂		-4,14	68,5	43,8
Ацетон			65,7	42,2
ГМФА				40,9
CH ₂ Cl ₂				40,7
Пиридин			64,0	40,5
CHCl ₃			63,2	39,1
PhCl				37,5
ТГФ				37,4
Диоксан				36,0
Et ₂ O				34,5
C ₆ H ₆			54	34,3
PhMe				33,9
CCl ₄				32,4
n-Октан				31,1
n-Гексан				31,0
Циклогексан				30,9

^a См. ссылку 461.Публикуется с разрешения из Fainberg, A. H.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 2770.
Copyright ©1956, American Chemical Society.

в третичных субстратах⁴⁶³. Предполагалось, что лучшим показателем «ионизирующей силы» растворителя может быть соотношение, основанное на субстратах 2-адамантила (а не на *t*-BuCl), так как структура этой системы полностью предотвращает нуклеофильное содействие с тыла (см. разд. 10.7.1). В основе такой шкалы показатель *m* для 2-адамантилтозилата определен как 1,00⁴⁶⁴. Некоторые значения Y_{OTs} даны в табл. 10.9. Эти значения, которые на самом деле основаны как на 1-, так и 2-адамантилтозилатах (и те и другие, в равной степени невосприимчивые к содействию нуклеофила, показывают практически одинаковое ответное действие на ионизирующую силу растворителя⁴⁶⁵) и применимы только к тозилатам. Было найдено, что ионизирующая сила растворителя зависит от уходящей группы, поэтому существуют отдельные шкалы⁴⁶⁶ для OTf⁴⁶⁷, Cl⁴³³, Br⁴⁶⁸, I⁴⁶⁹ и других нуклеофугов⁴⁷⁰ — все они основаны на соответствующих производных адамантила. Новая шкала *Y* создана на основе бензилбромидов⁴⁷¹, в частности, потому, что бензильные тозилаты не дают линейной корреляции с Y_{OTs} -параметрами 2-адамантила⁴⁷². Это зависит от субстрата, так как сольволиз 2,2-диметил-1-фенил-1-пропанолтозилата не выявил влияния нуклеофильного растворителя⁴⁷³.

Для более широкого охвата растворителей (т. е. таких растворителей, для которых значения *Y* не могут быть измерены обычными методами) предприняты другие попытки корреляции параметров полярности⁴⁷⁴. Косовер с сотрудниками обнаружили, что положение пика, соответствующего переносу заряда (см. т. 1, разд. 3.3.1), в УФ-спектре комплекса иодид-иона с 1-метил- или 1-этил-4-карбометоксипиридиновым ионом

⁴⁶³ См. Kevill, D. N.; Anderson, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 1579; McManus, S. P.; Neamati-Mazreah, N.; Karaman, R.; Harris, J. M. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4876; Abraham, M. H.; Doherty, R. M.; Kamlet, M. J.; Harris, J. M.; Taft, R. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1987, 913.

⁴⁶⁴ Schadt, F. L.; Bentley, T. W.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 7667.

⁴⁶⁵ Bentley, T. W.; Carter, G. E. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 579.

⁴⁶⁶ Подробнее об этих шкалах: Bentley, T. W.; Llewellyn, G. *Prog. Phys. Org. Chem.* 1990, 17, 121.

⁴⁶⁷ Kevill, D. N.; Anderson, S. W. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3330. См. также Creary, X.; McDonald, S. R. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 474.

⁴⁶⁸ Bentley, T. W.; Carter, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 5741. См. также Liu, K.; Sheu, H. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 3021.

⁴⁶⁹ Bentley, T. W.; Carter, G. E.; Roberts, K. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 5183.

⁴⁷⁰ См. Kevill, D. N.; Hawkinson, D. C. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5394 и ссылки, приведенные там же.

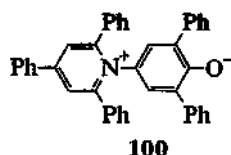
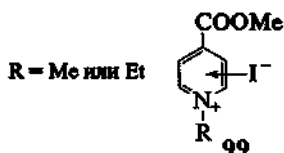
⁴⁷¹ Fujio, M.; Saeki, Y.; Nakamoto, K.; Yatsugi, K.-i.; Goto, N.; Kim, S. H.; Tsuji, Y.; Rappoport, Z.; Tsuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1995, 68, 2603; Liu, K.-T.; Chin, C.-P.; Lin, Y.-S.; Tsao, M.-L. *J. Chem. Res. (S)* 1997, 18.

⁴⁷² Fujio, M.; Suzuki, T.; Goto, M.; Tsuji, Y.; Yatsugi, K.; Saeki, Y.; Kim, S. H.; Tsuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1994, 67, 2233.

⁴⁷³ Tsuji, Y.; Fujio, M.; Tsuno, Y. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 349.

⁴⁷⁴ См. Abraham, M. H.; Grellier, P. L.; Abboud, J. M.; Doherty, R. M.; Taft, R. W. *Can. J. Chem.* 1988, 66, 2673; Shorter, J. *Correlation Analysis of Organic Reactivity*, Wiley, NY, 1982, pp. 127–172; Reichardt, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1979, 18, 98; Abraham, M. H. *Prog. Phys. Org. Chem.* 1974, 11, 1; см. также Chastrette, M.; Rajzmann, M.; Chanon, M.; Purcell, K. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 1.

(99) зависит от полярности растворителя⁴⁷⁵. По этим пикам, которые очень легко измерить, Косовер рассчитал энергию переноса заряда, которую он назвал *Z*-параметром. Значения *Z*-параметра, таким образом, являются характеристикой полярности растворителя, подобной значениям *Y*.



Другая шкала основана на положении пиков в электронном спектре пиридиний-N-фенолбетаина (100) в различных растворителях⁴⁷⁶. В этой шкале полярность растворителя обозначается значениями $E_T(30)$ ⁴⁷⁷, которые связаны с *Z*-параметром следующим выражением⁴⁷⁸:

$$Z = 1,41E_T(30) + 6,92.$$

Из данных табл. 10.9 видно, что величины *Z* и $E_T(30)$, как правило, имеют тот же порядок, что и величины *Y*. Разработаны и другие шкалы — π^* -шкала⁴⁷⁹, π_{330}^* -шкала⁴⁸⁰, шкала P_y ⁴⁸¹, — также основанные на спектральных данных⁴⁸².

Диоксид углерода может быть сжижен под высоким давлением (так называемый *сверхкритический* CO₂). Применение сверхкритического CO₂ в качестве среды дает много преимуществ⁴⁸³; при этом есть и недостатки, но тем не менее это новая достаточно интересная область для исследований. Отметим, что для проведения реакций со сверхкритическим CO₂ требуется специальное оборудование.

Влияние растворителя на нуклеофильность уже обсуждалось в разд. 10.7.2.

⁴⁷⁵ Kosower, E. M.; Wu, G.; Sorensen, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 3147. См. также Larsen, J. W.; Edwards, A. G.; Dobi, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 6780.

⁴⁷⁶ Dimroth, K.; Reichardt, C. *Liebigs Ann. Chem.* 1969, 727, 93. См. также Naak, J. R.; Engberts, J. B. F. N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1986, 105, 307.

⁴⁷⁷ Обозначение « E_T » происходит от сокр. *энергия и переход*. «(30)» осталось при обозначении иона 100 в работе в Dimroth, K.; Reichardt, C. *Liebigs Ann. Chem.* 1969, 727, 93. Также сообщались значения для других ионов. См., например, Reichardt, C.; Harbusch-Görnert, E.; Schäfer, G. *Liebigs Ann. Chem.* 1988, 839.

⁴⁷⁸ Reichardt, C.; Dimroth, K. *Fortschr. Chem. Forsch.* 1969, 11, p. 32.

⁴⁷⁹ Doherty, R. M.; Abraham, M. H.; Harris, J. M.; Taft, R. W.; Kamlet, M. J. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4872. См. также Bekárek, V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1986, 1425; Abe, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1990, 63, 2328.

⁴⁸⁰ Buncel, E.; Rajagopal, S. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 798.

⁴⁸¹ Dong, D. C.; Winnik, M. A. *Can. J. Chem.* 1984, 62, 2560.

⁴⁸² Подробнее см. Buncel, E.; Rajagopal, S. *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 226.

⁴⁸³ Кайрп, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1994, 33, 1452.

10.7.5. Межфазный катализ

Одна из трудностей, иногда возникающая при проведении реакций нуклеофильного замещения, заключается в том, что реагенты не смешиваются. Для осуществления реакции реагирующие молекулы должны столкнуться. В реакциях нуклеофильного замещения субстрат обычно нерастворим в воде и других полярных растворителях, тогда как нуклеофил чаще всего представляет собой анион, который растворим в воде, но нерастворим в субстрате и других органических растворителях. Следовательно, при смешении двух реагентов их концентрация в одной фазе оказывается слишком низка для проведения реакции с удобными скоростями. Один из способов преодоления этой трудности — применение растворителя, подходящего для обоих реагентов. Как обсуждалось в разд. 10.7.4, для этой цели подходит диполярный апротонный растворитель. Другой способ, который в последние годы получил большое распространение, — это межфазный катализ⁴⁸⁴.

В этом подходе для переноса нуклеофила из водной фазы в органическую используется катализатор. Например, простое нагревание и перемешивание двухфазной смеси 1-хлороктана с водным раствором цианида натрия в течение нескольких дней практически не приводит к получению 1-цианооктана. Однако при добавлении небольшого количества подходящей четвертичной соли аммония продукт количественно образуется примерно за два часа⁴⁸⁵. Существуют два основных типа катализаторов межфазного переноса. Хотя механизмы их действия несколько различаются, результат получается одинаковым. Оба типа катализаторов переносят анион в органическую фазу и в то же время оставляют его достаточно свободным для реакции с субстратом.

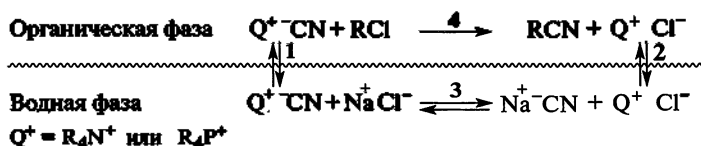
1. **Четвертичные аммониевые или фосфониевые соли.** В приведенном выше примере с применением цианида натрия (NaCN) реакция в отсутствие катализатора не идет, так как ионы CN^- практически не могут пересечь границу раздела фаз и вследствие этого их концентрация в органической фазе очень мала. Причина заключается в том, что ионы натрия сольватированы водой, а в органической фазе энергии этой сольватации не будет. Ионы CN^- не могут пересекать границу раздела фаз без катионов Na^+ , так как в противном случае нарушится электронейтральность каждой фазы. В отличие от катионов натрия четвертичные аммониевые (R_4N^+)⁴⁸⁶ и фосфониевые (R_4P^+) ионы с достаточно большими группами R плохо сольватируются в во-

⁴⁸⁴ Dehmlow, E. V.; Dehmlow, S. S. *Phase Transfer Catalysis*, 2nd ed., Verlag Chemie, Deerfield Beach, FL, 1983; Starks, C. M.; Liotta, C. *Phase Transfer Catalysis*, Academic Press, NY, 1978; Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1977; Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* 2000, 72, 1399; Montanari, F.; Landini, D.; Rolla, F. *Top. Curr. Chem.* 1982, 101, 147; Alper, H. *Adv. Organomet. Chem.* 1981, 19, 183; Sjöberg, K. *Aldrichimica Acta* 1980, 13, 55.

⁴⁸⁵ Starks, C. M.; Liotta, C. *Phase Transfer Catalysis*, Academic Press, NY, 1978, p. 2.

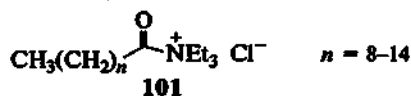
⁴⁸⁶ Cm. Lissel, M.; Feldman, D.; Nir, M.; Rabinovitz, M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1683.

де и предпочтительно растворяются в органических растворителях. При добавлении в систему небольшого количества такой соли устанавливаются следующие три равновесия:



Катионы натрия остаются в водной фазе — они не могут переходить границу раздела фаз. Ионы Q^+ пересекают эту границу и переносят с собой анион. В начале реакции в водной фазе присутствуют в основном ионы CN^- , которые переносятся в органическую фазу (равновесие 1), где они взаимодействуют с RCI с образованием RCN и Cl^- . Затем хлорид-ионы переносятся в водную фазу (равновесие 2). Равновесие 3, устанавливающееся в водной фазе, позволяет $Q^+ \text{CN}^-$ восстановиться. Все равновесия достигаются, как правило, значительно быстрее, чем сама реакция $\text{RCI} \rightarrow \text{RCN}$, так что это превращение и является лимитирующей стадией.

В некоторых случаях растворимость ионов Q^+ в воде настолько низка, что они практически полностью остаются в органической фазе⁴⁸⁷. В таких случаях ионный обмен (равновесие 3) происходит на границе раздела фаз. Еще один механизм, *межфазный механизм (interfacial mechanism)*, может приводиться в действие в тех случаях, когда OH^- отбирает протон от органического субстрата⁴⁸⁸. По этому механизму ион OH^- остается в водной фазе, а субстрат — в органической фазе; депротонирование происходит на границе фаз⁴⁸⁹. Проблемой является термическая стабильность четвертичной соли аммония, ограничивающая применение некоторых катализаторов. Тем не менее галогенид триалкилациламмония (101) термически стабилен даже при высоких температурах реакции⁴⁹⁰. Сообщалось также об применении расплавленной четвертичной соли аммония в качестве ионной реакционной среды для реакций замещения⁴⁹¹.



2. *Краун-эфиры и другие криптанды*⁴⁹². В гл. 3 (т. 1) указывалось, что определенные криптанды могут окружать определенные катионы.

⁴⁸⁷ Landini, D.; Maia, A.; Montanari, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 2796.

⁴⁸⁸ Обзоры см. Rabinovitz, M.; Cohen, Y.; Halpern, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1986, 25, 960.

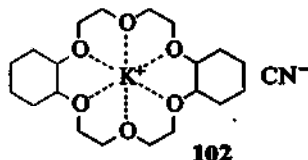
⁴⁸⁹ См. Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* 1975, 43, 439. См. также Dehmow, E. V.; Thieser, R.; Sasson, Y.; Pross, E. *Tetrahedron* 1985, 41, 2927; Mason, D.; Magdassi, S.; Sasson, Y. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 2714.

⁴⁹⁰ Bhalerao, U. T.; Mathur, S. N.; Rao, S. N. *Synth. Commun.* 1992, 22, 1645.

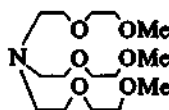
⁴⁹¹ Badri, M.; Brunet, J.-J.; Perron, R. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4435.

⁴⁹² См. Liotta, C. в Patai, S. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E*, Wiley, NY, 1980, pp. 157–174.

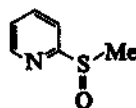
Такая соль, как цианид калия (KCN) при взаимодействии с дициклогексано-18-краун-6 превращается в новую соль (102) с тем же анионом, но катионом в которой будет намного более крупная частица с положительным зарядом, равномерно распределенным по большому объему и, следовательно, менее концентрированным. Такой катион в значительно меньшей степени, чем катион калия, растворен в воде и в большей степени склонен растворяться в органических растворителях. И хотя цианид калия обычно нерастворим в органических растворителях, криптанная соль растворима в большинстве из них. В этих случаях нет необходимости в водной фазе, соль просто добавляют к органической раствору. Применение подходящих криптанов сильно ускоряет реакции с участием в качестве нуклеофилов F^- , Br^- , I^- , OAc^- и CN^- ⁴⁹³. Похожим образом могут действовать некоторые соединения, не являющиеся криптандами, например, трис(3,6-диоксагептил)амин (103)⁴⁹⁴ или пиридилсульфоксид (104)⁴⁹⁵.



102



103



104

Катализаторы обоих рассмотренных типов переводят анионы в органическую фазу, но существует и еще один фактор. Имеются доказательства того, что натриевые и калиевые соли многих анионов, даже если их можно растворить в органическом растворителе, взаимодействуют очень медленно (исключение составляют диполярные апротонные растворители), так как в этих растворителях анионы существуют в виде ионных пар с Na^+ или K^+ и не обладают достаточной свободой для атаки на субстрат (см. разд. 10.7.2, п. 4). К счастью, склонность к образованию ионных пар у четвертичных и положительно заряженных криптаных ионов существенно понижена, поэтому анионы в этих случаях достаточно свободны для атаки. Такие анионы иногда называют «голыми».

Не все четвертичные соли и криптанды одинаково хорошо работают во всех ситуациях. Для нахождения оптимального катализатора часто необходимо провести ряд экспериментов.

Хотя межфазный катализ чаще всего используют в реакциях нуклеофильного замещения, его применение этим не ограничивается. Любая реакция, в которой необходимо перевести в органическую фазу нерастворимый анион, может быть ускорена добавлением подходящего

⁴⁹³ См. Liotta, C.; Harris, H. P.; McDermott, M.; Gonzalez, T.; Smith, K. *Tetrahedron Lett.* 1974, 2417; Sam, D. J.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 2252; Durst, H. D. *Tetrahedron Lett.* 1974, 2421.

⁴⁹⁴ Soula, G. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3717.

⁴⁹⁵ Furukawa, N.; Ogawa, S.; Kawai, T.; Oae, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 1833. См. также Fujihara, H.; Imaoka, K.; Furukawa, N.; Oae, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1986, 333.

межфазного катализатора. В последующих главах будут приведены некоторые примеры. Фактически метод межфазного катализа не ограничивается применением к анионам; встречаются работы по переносу катионов⁴⁹⁶, радикалов и молекул⁴⁹⁷. Также сообщалось о реверсивном типе межфазного катализа: перенос в водной фазе реагента, растворимого в органических растворителях⁴⁹⁸. Есть работы, посвященные микроволновой активации межфазного катализа⁴⁹⁹.

Рассмотренные выше катализаторы растворимы. В качестве нерастворимых катализаторов межфазного переноса используют определенные виды сшитых полистирольных смол, а также оксид алюминия⁵⁰⁰ и силикагель. Такие катализаторы называются *трехфазными*⁵⁰¹, и они имеют определенные преимущества, заключающиеся в простоте выделения продукта и легкой и количественной регенерации катализатора, так как его можно отделить простым фильтрованием.

10.7.6. Воздействие на реакционную способность с помощью ультразвука, микроволнового излучения и давления

Часто реакции протекают очень медленно. Иногда это является следствием плохого смешивания или агрегированного состояния одного или более реагентов. Мощный инструмент для ускорения реакции — это *ультразвук* (см. т. 1, разд. 7.2). Реагирующая система подвергается воздействию высокоэнергетических звуковых волн частотой, как правило, около 20 кГц, но иногда и выше (20 кГц находится около верхнего порога человеческого слухового восприятия). Когда эти волны проходят через смесь, образуются маленькие пузырьки (это явление называется *кавитацией*; от англ. *cavitation* — образование пустот). Разрыв пузырьков создает мощные ударные волны, что значительно повышает температуру и давление на этом маленьком участке, — в результате скорость реакции возрастает⁵⁰². В том случае, когда металл в качестве реагента или катализатора находится в контакте с жидкой фазой, наблюдается дополнительный эффект: под действием ультразвука поверхность металла очищается и (или) разрушается, что позволяет молекулам в жидкой фазе войти в более тесный контакт с атомами металла. Преимуществами ультразвуковой технологии являются увеличение выхода продуктов реакции, снижение побочных реакций и возможность применения более низких температур

⁴⁹⁶ См. Iwamoto, H.; Yoshimura, M.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1983, 56, 796.

⁴⁹⁷ См., например, Dehmlow, E. V.; Slopianka, M. *Chem. Ber.* 1979, 112, 2765.

⁴⁹⁸ Fife, W. K.; Xin, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 1278.

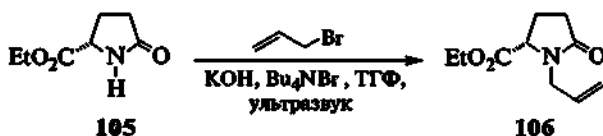
⁴⁹⁹ Deshayes, S.; Liagre, M.; Loupy, A.; Lucche, J.-L.; Petit, A. *Tetrahedron* 1999, 55, 10851.

⁵⁰⁰ Quici, S.; Regen, S. L. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3436.

⁵⁰¹ См. Regen, S. L. *Nouv. J. Chim.* 1982, 6, 629; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1979, 18, 421; Luk'yanenko, N. G.; Pastushok, V. N.; Parfenova, M. N. *Doklady. Chem.* 1985, 283, 210; Puglia, M. J.; Czech, B. P.; Czech, B. P.; Bartsch, R. A. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2945.

⁵⁰² См. Migos, D. M. P.; Baghurst, D. R. *Chem. Soc. Rev.* 1991, 20, 1; Giguere, R. *J. Org. Synth. Theory Appl.* 1989, 1, 103.

и давлений. В реакции пирролидинона (105) с аллилбромидом в условиях фазового переноса образование N-аллильного продукта 106 не превышает 10%. В тех же условиях реакции, но под воздействием ультразвука (в ультразвуковой ванне), выход продукта 106 составил 78%⁵⁰³. Было установлено, что эффект от ультразвука выше в тех реакциях, которые по крайней мере частично проходят через образование свободнорадикальных интермедиатов⁵⁰⁴.



Как отмечалось в разд. 7.3 (т. 1), также широко применяется микроволновое излучение. Многие реакции сильно ускоряются, и те, на завершение которых требовались часы в кипящих растворителях, под воздействием микроволнового излучения завершаются в течение минут: например, бензиловый спирт превращался в бензилбромид (650 Вт) всего лишь за 9 мин на глиняном носителе монтмориллоните K10⁵⁰⁵. Это развивающаяся и очень полезная технология.

Многие реакции можно ускорить с применением высокого давления⁵⁰⁶. В растворе скорость реакции может быть выражена с помощью объема активации $\Delta V^\ddagger$, величина которого представляет собой разность парциальных молярных объемов системы в переходном и исходном состоянии и которую можно принять примерно равной молярному объему⁵⁰⁷.

$$\frac{\delta \ln k}{\delta p} = \frac{\Delta V^\ddagger}{RT}$$

Поскольку увеличение давления понижает величину $\Delta V^\ddagger$ ($\Delta V^\ddagger$ — отрицательно), скорость реакции возрастает. Это уравнение справедливо при $p > 10$ кбар. Если переходное состояние реакции включает в себя образование связи, концентрирование заряда или ионизацию, то зачастую объем активации получается отрицательным. Разрыв связи, распределение заряда или нейтрализация в переходном состоянии и диффузионный контроль, наоборот, приводят к положительному объему активации.

Реакции, для которых при повышении давления ожидается увеличение скорости, включают⁵⁰⁷:

- 1) реакции, в ходе которых при превращении исходных веществ в продукты число молекул уменьшается [циклоприсоединение Дильса—Альдера (15–60), конденсация Кнёвенагеля (16–38) и др.];

⁵⁰³ Keusenkothen, P. F.; Smith, M. B. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 3369.

⁵⁰⁴ См. Einhorn, C.; Einhorn, J.; Dickens, M. J.; Luche, J. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 4129.

⁵⁰⁵ Kad, G.-L.; Singh, V.; Kuar, K. P.; Singh, J. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 1079.

⁵⁰⁶ Matsumoto, K.; Morris, A. R. *Organic Synthesis at High Pressure*, Wiley, NY, 1991; Matsumoto, K.; Sera, A.; Uchida, T. *Syntheses* 1985, 1, 999.

⁵⁰⁷ Isaacs, N. S. *Liquid Phase High Pressure Chemistry*, Wiley, Chichester, 1981; Asano, T.; le Noble, W. J. *Chem. Rev.* 1978, 78, 407.

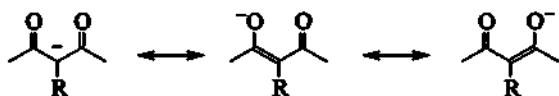
- 2) реакции, протекающие через образование циклических переходных состояний: перегруппировки Кляйзена (18-33) и Коупа (18-32);
- 3) реакции, протекающие через образование диполярных переходных состояний: реакция Меншуткина (10-31), электрофильное ароматическое замещение;
- 4) реакции со стерическими затруднениями.

Многие реакции под высоким давлением протекают гладко, но если задействован растворитель, очень важно учитывать воздействие давления на этот растворитель. При повышении давления температура плавления обычно возрастает и это сказывается на вязкости среды (при возрастании давления на 1 кбар вязкость жидкости увеличивается приблизительно в два раза). Также очень важно контролировать скорость диффузии реагентов в среде⁵⁰⁸. В большинстве случаев начальное давление (5–20 кбар) устанавливают при комнатной температуре, а затем температуру реакционной системы повышают.

10.7.7. Амбидентные (бидентантные) нуклеофилы. Региоселективность

Некоторые нуклеофилы могут содержать электронную пару на каждом из двух или более атомов или могут иметь каноническую форму, где каждый из двух или более атомов несет неподеленную пару. В этих случаях нуклеофил может атаковать двумя или более различными путями с образованием при этом различных же продуктов. Такие реагенты называются *амбидентными нуклеофилами*⁵⁰⁹. В большинстве случаев нуклеофилы, содержащие два потенциально способных к атаке атома, могут атаковать в зависимости от условий любым из них, и часто (но не всегда) получается смесь продуктов. Например, алкилирование нуклеофила NCO^- дает обычно только изоцианаты RNCO , а не изомерные цианаты ROCNCN ⁵¹⁰. Реакция, которая потенциально может приводить к двум или более изомерам (ROCNCN или RNCO), но в действительности дает только один из них, называется *региоселективной*⁵¹¹ [ср. с определением стереоселективности в разд. 4.14 (т. 1) и энантиоселективности (разд. 4.8, п. 2)]. К наиболее важным амбидентным нуклеофилам относят следующие:

1. Ионы типа $-\text{CO}^--\text{CR}-\text{CO}-$. Эти ионы можно получить отщеплением протона от малоновых эфиров, β -кетоэфиров, β -дикетонов и т. д.; они представляют собой резонансные гибриды:



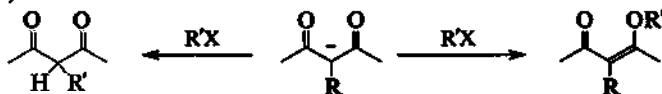
⁵⁰⁸ Firestone, R. A.; Vitale, M. A. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2160.

⁵⁰⁹ См. Reutov, O. A.; Beletskaya, I. P.; Kurts, A. L. *Ambident Anions*, Plenum, NY, 1983. Обзоры см. Black, T. H. *Org. Prep. Proced. Int.* 1989, 21, 179.

⁵¹⁰ Holm, A.; Wentrup, C. *Acta Chem. Scand.* 1966, 20, 2123.

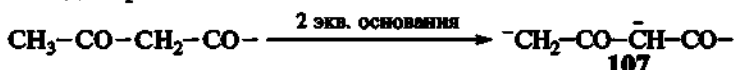
⁵¹¹ Этот термин был введен в Hassner, A. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 2684.

Атака по насыщенному атому углерода может осуществляться атомом углерода (С-алкилирование) или атомом кислорода (О-алкилирование):

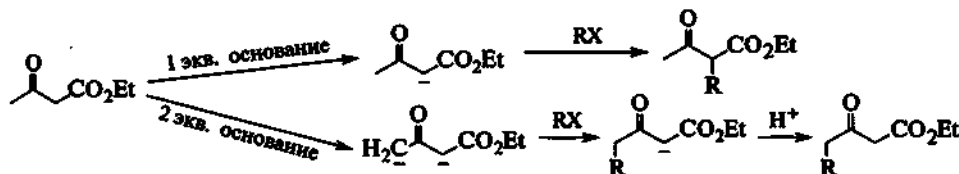


В случае несимметричных ионов возможно образование трех продуктов, так как атаковать может любой из атомов кислорода. Карбонильные субстраты подобным образом могут давать продукты С- и О-алкилирования амбидентного иона.

2. *Соединения типа* $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-CO-}$. При обработке 2 мол. экв. достаточно сильного основания могут отщепляться два протона с образованием дикарбаниона:



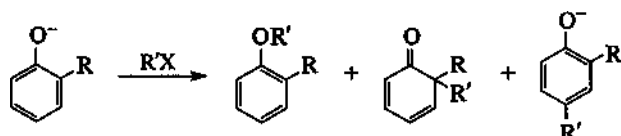
Такие ионы представляют собой амбидентные нуклеофилы, так как в них имеются два способных к атаке атома углерода (помимо возможности атаки атомом кислорода). В этих случаях атака практически всегда происходит более основным атомом углерода⁵¹². Поскольку водород при атоме углерода, соединенном с двумя карбонильными группами, приобретает более кислые свойства, чем водород при атоме углерода, соединенном только с одной карбонильной группой (см. т. 1, гл. 8), то CH -группа иона 107 обладает меньшими свойствами основания, чем CH_2 -группа, и поэтому субстрат атакуется последней группой. С одной стороны, отсюда вытекает полезный общий принцип: когда молекула, которую предполагают использовать в качестве нуклеофила, имеет два различающихся по кислотности положения, а желательно, чтобы нуклеофильная атака осуществлялась менее кислым реакционным центром, следует отщепить от нейтральной молекулы оба протона. Если это оказывается возможным, то атака субстрата осуществится желаемым нуклеофильным центром, так как он будет представлять собой анион более слабой кислоты. С другой стороны, при необходимости атаки более кислым положением достаточно удалить только один протон⁵¹³. Например, этилацетоацетат может быть проалкилирован либо по метильной, либо по метиленовой группе (реакция 10-67):



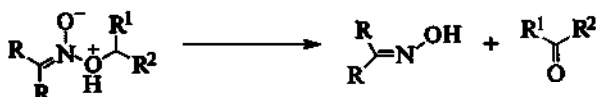
⁵¹² Исключения см. в Trimitsis, G. B.; Hinkley, J. M.; TenBrink, R.; Faburada, A. L.; Anderson, R.; Poli, M.; Christian, B.; Gustafson, G.; Erdman, J.; Rop, D. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 2957.

⁵¹³ См. Hauser, C. R.; Harris, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 6360. Обзоры по теме: Thompson, C. M.; Green, D. L. C. *Tetrahedron* 1991, 47, 4223; Harris, T. M.; Harris, C. M. *Org. React.* 1969, 17, 155.

3. **Цианид-ион.** Этот нуклеофил может давать нитрилы RCN (реакция 10-75) или изонитрилы $\text{RN}\equiv\text{C}$.
4. **Нитрит-ион.** Этот ион может давать сложные нитритозэфиры $\text{R}-\text{O}-\text{N}=\text{O}$ (реакция 10-22) или нитросоединений RNO_2 (10-76), которые не являются эфирами.
5. **Фенолят-ионы** (которые подобны енолят-ионам) можно подвергать С- или О-алкилированию:



6. **Отщепление протона от алифатических нитросоединений** дает карбанион ($\text{R}_2\text{C}^--\text{NO}_2$), алкилирование которого происходит либо по кислороду, либо по углероду⁵¹⁴. О-Алкилирование дает нитроновые эфиры, которые обычно неустойчивы при повышении температуры и распадаются на оксимы и альдегиды или кетоны:



Известно множество других амбидентных нуклеофилов.

Было бы полезно иметь общие правила, касающиеся того, какой атом амбидентного нуклеофила будет атаковать определенный субстрат при данных условиях⁵¹⁵. К сожалению, ситуация осложнена большим числом переменных. Можно было бы ожидать, что всегда атаковать будет наиболее электроотрицательный атом, но часто это не так. Как правило, в тех случаях, когда образование продукта контролируется термодинамически (см. т. 1, разд. 6.6), его структура обычно соответствует атаке атома с большей основностью (т. е. $\text{C} > \text{N} > \text{O} > \text{S}$)⁵¹⁶. Однако в большинстве реакций осуществляется кинетический контроль, и все обстоит намного сложнее. Тем не менее можно сделать следующие обобщения с учетом того, что имеется множество исключений и необъясненных результатов. Как и при обсуждении нуклеофильности (см. разд. 10.7.2), здесь рассмотрены два основных фактора: поляризуемость (жесткость и мягкость) нуклеофила и влияние сольватации.

1. Согласно принципу ЖМКО, жесткие кислоты предпочтительно взаимодействуют с жесткими основаниями, а мягкие кислоты — с мягкими основаниями (см. т. 1, разд. 8.5). При реализации механизма $\text{S}_{\text{N}}1$ нуклеофил атакует карбокатион, который представляет собой жесткую кислоту. В механизме $\text{S}_{\text{N}}2$ нуклеофил атакует атом углерода молекулы,

⁵¹⁴ Обзор: Erashko, V. I.; Shevelev, S. A.; Fainzil'berg, A. A. *Russ. Chem. Rev.* 1966, 35, 719.

⁵¹⁵ См. Jackman, L. M.; Lange, B. C. *Tetrahedron* 1977, 33, 2737; Reutov, O. A.; Kurts, A. L. *Russ. Chem. Rev.* 1977, 46, 1040; Gompper, R.; Wagner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, 15, 321.

⁵¹⁶ См. Begue, J.; Charpentier-Morize, M.; Nee, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 83.

являющейся более мягкой кислотой. Более электроотрицательный атом амбидентного нуклеофила — это более жесткое основание, чем менее электроотрицательный атом. Поэтому можно утверждать, что при изменении характера реакции от S_N1 к S_N2 вероятность атаки менее электроотрицательным атомом амбидентного нуклеофила возрастает⁵¹⁷. Следовательно, переход от условий реакции S_N1 к условиям реакции S_N2 должен способствовать атаке атома углерода в цианид-ионе, атома азота в нитрит-ионе, атома углерода в енолят- и фенолят-ионах и т. д. Например, атака первичных алкилгалогенидов (в протонных растворителях) происходит атомом углерода аниона, полученного из $\text{CH}_3\text{COSH}_2\text{COOEt}$, тогда как α -хлорэфиры, которые взаимодействуют по механизму S_N1 , атакуются атомом кислорода. Однако это не означает, что во всех реакциях S_N2 атакует менее электроотрицательный атом, а во всех реакциях S_N1 — более электроотрицательный. Направление атаки зависит также и от природы нуклеофила, растворителя, уходящей группы и других условий. Это правило утверждает лишь, что усиление S_N2 -характера переходного состояния делает более вероятной атаку менее электроотрицательным атомом.

2. Все отрицательно заряженные нуклеофилы должны, конечно, иметь положительные противоионы. Если это не обычные катионы натрия или калия, а ион, например, Ag^+ (или какой-либо другой ион, специфически способствующий удалению уходящей группы, см. разд. 10.7.4), то переходное состояние будет более похоже на переходное состояние S_N1 -механизма. Следовательно, использование катионов серебра способствует атаке более электроотрицательным атомом. Например, обработка алкилгалогенидов цианидом натрия (NaCN) дает, как правило, RCN , а применение цианида серебра приводит к увеличению выхода изонитрилов (RNC)⁵¹⁸.
3. Во многих случаях на направление атаки оказывает влияние природа растворителя. Чем свободнее нуклеофил, тем вероятнее его атака более электроотрицательным атомом, но чем сильнее этот атом связан либо с молекулами растворителя, либо с положительными противоионами, тем выше вероятность атаки менее электроотрицательным атомом. В протонных растворителях степень сольватации с участием водородных связей более электроотрицательного атома выше, чем степень сольватации атома, обладающего меньшей электроотрицательностью. В полярных апротонных растворителях сольватация обоих атомов невелика, но такие растворители весьма эффективно сольватируют катион. Таким образом, в полярном апротонном растворителе более электроотрицательная часть нуклеофила свободнее от взаимодействия как с растворителем, так и с катионом, поэтому переход от протонных к полярным апротонным растворителям часто приводит к возрастанию

⁵¹⁷ Этот принцип, который иногда называют правилом Корнблума (Kornblum's rule), впервые был представлен Kornblum, N.; Smiley, R. A.; Blackwood, R. K.; Ifland, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 6269.

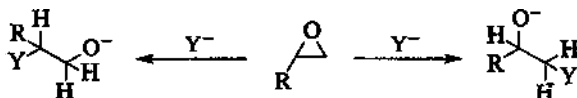
⁵¹⁸ См. Austad, T.; Songstad, J.; Stangeland, L. *J. Acta Chem. Scand.* 1971, 25, 2327; Carretero, J. C.; Garcia Ruano, J. L. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 3381.

роли атаки более электроотрицательным атомом. Примером может служить атака β -нафтолята натрия бензилбромидом, в результате которой в ДМСО образуется продукт О-алкилирования с выходом 95%, а в 2,2,2-трифторэтаноле — продукт С-алкилирования с выходом 85%⁵¹⁹. Изменение природы катиона от Li^+ к Na^+ и K^+ (в неполярных растворителях) также способствует увеличению выхода продукта О-алкилирования за счет продукта С-алкилирования⁵²⁰, что аналогично использованию краун-эфиров, которые хорошо сольватируют катионы (см. т. 1, разд. 3.3.2) (в этом случае ион K^+ делает нуклеофил более свободным, чем ион Li^+)⁵²¹. В газовой фазе, когда нуклеофил полностью свободен, наблюдается только О-алкилирование енолят-аниона циклогексанона (без С-алкилирования)⁵²².

4. В исключительных случаях на региоселективность могут оказывать влияние стерические факторы⁵²³.

10.7.8. Амбидентные субстраты

Атака на некоторые субстраты (например, 1,3-дихлорбутан) может происходить по двум или более положениям. Такие субстраты можно называть *амбидентными субстратами*. В приведенном примере субстрат содержит две уходящие группы, но существуют два типа субстратов, которым внутренне присуща амбидентность (если они не симметричны). К одному из них относятся обсуждавшиеся уже в разд. 10.5 субстраты аллильного типа, к другому — эпокси-соединения (или похожие азиридиновые⁵²⁴ либо эписульфидные аналоги)⁵²⁵. Селективность в отношении какого-либо положения обычно называется *региоселективностью*.



⁵¹⁹ Kornblum, N.; Berrigan, P. J.; le Noble, W. J. *J. Chem. Soc.* 1963, 85, 1141; Kornblum, N.; Seltzer, R.; Haberfield, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 1148. Другие примеры см. здесь: le Noble, W. J.; Puerta, J. E. *Tetrahedron Lett.* 1966, 1087; Schick, H.; Schwarz, H.; Finger, A.; Schwarz, S. *Tetrahedron* 1982, 38, 1279.

⁵²⁰ Kornblum, N.; Seltzer, R.; Haberfield, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 1148; Kurts, A. L.; Beletskaya, I. P.; Masias, A.; Reutov, O. A. *Tetrahedron Lett.* 1968, 3679. См., однако, Sarthou, P.; Bram, G.; Guibe, F. *Can. J. Chem.* 1980, 58, 786.

⁵²¹ Smith, S. G.; Hanson, M. P. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 1931; Akabori, S.; Tuji, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1978, 51, 1197. См. также le Noble, W. J.; Palit, S. K. *Tetrahedron Lett.* 1972, 493.

⁵²² Jones, M. E.; Kass, S. R.; Filley, J.; Barkley, R. M.; Ellison, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 109.

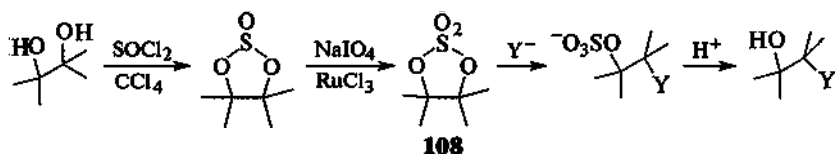
⁵²³ См., например, O'Neill, P.; Hegarty, A. F. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2113.

⁵²⁴ Chechik, V. O.; Bobylev, V. A. *Acta Chem. Scand. B* 1994, 48, 837.

⁵²⁵ Rao, A. S.; Paknikar, S. K.; Kirtane, J. G. *Tetrahedron* 1983, 39, 2323; Behrens, C. H.; Sharpless, K. B. *Aldrichimica Acta* 1983, 16, 67; Enikolopyan, N. S. *Pure Appl. Chem.* 1976, 48, 317; Dermer, O. C.; Ham, G. E. *Ethyleneimine and Other Aziridines*, Academic Press, NY, 1969, pp. 206–273.

Замещение в свободном эпоксиде, которое, как правило, происходит в нейтральной или основной среде, идет обычно по механизму S_N2 . Поскольку первичные субстраты легче подвергаются S_N2 -атаке, чем вторичные, то несимметричные эпоксиды в нейтральном или основном растворе атакуются по менее замещенному атому углерода, причем взаимодействие происходит стереоспецифично с обращением конфигурации у этого атома углерода. В кислой среде в реакцию вступает протонированная форма эпоксида. В таких условиях реакция может идти по механизму либо S_N1 , либо S_N2 . При осуществлении механизма S_N1 , для которого характерно участие третичных атомов углерода, можно ожидать, что атака будет происходить по наиболее замещенному атому углерода, что и наблюдается. Однако даже когда протонированные эпоксиды взаимодействуют по механизму S_N2 , атака тоже происходит по более замещенному положению⁵²⁶. Этот результат, вероятно, указывает на выраженный карбокатионный характер углерода (например, образование ионных пар). Так, часто можно изменить направление раскрытия цикла при переходе от основных растворов к кислым и наоборот. При раскрытии цикла 2,3-эпоксиспиртов в присутствии $Ti(O-iPr)_4$ возрастают скорость и региоселективность; при этом более благоприятной оказывается атака по положению C(3), нежели по C(2)⁵²⁷. Раскрытие эпоксидного цикла, конденсированного с циклогексановым кольцом, по механизму S_N2 всегда имеет диаксильный, а не диэквиаториальный характер⁵²⁸.

Циклические сульфаты **108**, полученные из 1,2-диолов, взаимодействуют подобно эпоксидам, но гораздо быстрее⁵²⁹:



10.8. РЕАКЦИИ

В настоящей главе реакции классифицируются на основе природы атакующего атома нуклеофила в следующем порядке рассмотрения: O, S, N, галогены, H, C. Для конкретного нуклеофила реакции классифицируются по типу субстратов и по природе уходящей группы. В большинстве случаев будут рассмотрены только алкильные субстраты, так как ацильным

⁵²⁶ Biggs, J.; Chapman, N. B.; Finch, A. F.; Wray, V. J. *Chem. Soc. B* 1971, 55.

⁵²⁷ Caron M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1557. См. также Chong, J. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1560; Behrens, C. H.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 5696.

⁵²⁸ Murphy, D. K.; Alumbaugh, R. L.; Rickborn, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 2649. См. также McKittrick, B. A.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 5897.

⁵²⁹ Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 7538; Kim, B. M.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 655.

субстратам посвящена гл. 16 (т. 3). Нуклеофильное замещение у атома серы обсуждается в конце главы.

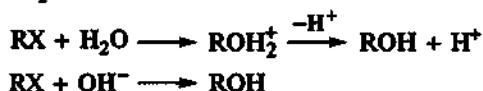
Не все рассмотренные в данной главе реакции представляют собой нуклеофильное замещение. В некоторых случаях наши знания о механизме недостаточны даже для того, чтобы решить, какая частица является атакующим агентом — нуклеофил, электрофил или свободный радикал. В других случаях превращение одного соединения в другое может происходить различными путями, включающими две или даже все три эти возможности в зависимости от реагента и условий реакции. Однако для подавляющего большинства обсуждаемых в данной главе реакций реализуется один или более механизмов нуклеофильного замещения, рассмотренных выше. Для реакции алкилирования, когда R — первичный или вторичный алкил, наиболее распространенным механизмом является S_N2 , для реакций ацилирования — тетраэдрический механизм.

10.8.1. Кислородсодержащие нуклеофилы

A. Атака атома углерода алкильной группы OH-группой

10-1 Гидролиз алкилгалогенидов

Гидрокси-де-галогенирование



Алкилгалогениды гидролизуются до спиртов. Обычно для этой цели используется гидроксид-ион, за исключением особо активных субстратов, таких, как соединения аллильного или бензильного типа, которые можно гидролизовать водой. Обычные алкилгалогениды тоже гидролизуются водой⁵³⁰ при использовании в качестве растворителя ГМФА либо N-метил-2-пирролидона⁵³¹, или же когда реакция протекает в ионном растворителе⁵³². В отличие от большинства реакций нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода эту реакцию можно проводить и с третичными субстратами; при этом не происходит существенного образования побочных продуктов в результате реакций элиминирования. Третичные алкильные α-галогенкарбонильные соединения могут превращаться в соответствующий спирт с помощью оксида серебра в водном ацетонитриле⁵³³. В синтетических целях эта реакция используется редко, так как сами алкилгалогениды обычно получают из спиртов.



⁵³⁰ См., однако, Kurz, J. L.; Lee, J.; Love, M. E.; Rhodes, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 2960.

⁵³¹ Hutchins, R. O.; Taffer, I. M. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 1360.

⁵³² Kim, D. W.; Hong, D. J.; Seo, J. W.; Kim, H. S.; Kim, H. K.; Song, C. E.; Chi, D. Y. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 3186.

⁵³³ Caviechioni, G. *Synth. Commun.* 1994, 24, 2223.

Винилгалогениды нереакционноспособны (см. разд. 10.6), но могут гидролизаться до кетонов при комнатной температуре под действием трифторацетата ртути или ацетата ртути в трифторуксусной кислоте или в уксусной кислоте, содержащей эфират трифторида бора ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$)⁵³⁴. Основные бромиды и иодиды дают спирты после обработки оксидом бис(трибутилолова) ($\text{Bu}_3\text{Sn}-\text{O}-\text{SnBu}_3$) в присутствии солей серебра⁵³⁵.

OS II, 408; III, 434; IV, 128; VI, 142, 1037.

10-2 Гидролиз геминальных дигалогенидов

Оксо-де-дигалоген-дизамещение

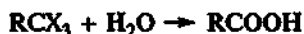


Геминальные дигалогениды в условиях кислотного или основного катализа гидролизуются с образованием альдегидов или кетонов⁵³⁶. Формально можно считать, что первоначально получается $\text{R}-\text{C}(\text{OH})\text{XR}'$, который неустойчив и теряет HX , давая карбонильные соединения. Для получения альдегидов из RCHX_2 сильные основания применять нельзя, поскольку продукт может вступать в альдольную конденсацию (реакция 16-34) или в реакцию Каннишаро (реакция 19-81). Весьма эффективна смесь карбоната кальция и ацетата натрия⁵³⁷, также сообщалось, что хороший выход продуктов обеспечивает нагревание субстрата до 100°C в ДМСО⁵³⁸. Альдегид удобно получать простым нагреванием геминального дибромиды с пиридином с последующей обработкой водой⁵³⁹. Нагревание 1,1-дигалогеналкенов ($\text{C}=\text{CX}_2$) с цинком и водой приводит к образованию соответствующего метилкетона⁵⁴⁰.

OS I, 95; II, 89, 133, 244, 549; III, 538, 788; IV, 110, 423, 807. См. также OS III, 737.

10-3 Гидролиз 1,1,1-тригалогенидов

Гидроксид, оксо-де-тригалоген-тризамещение



Эта реакция аналогична предыдущей. Практическое применение этого метода ограничено тем, что тригалогениды трудно доступны, хотя их можно получить присоединением CCl_4 и подобных соединений по двойной связи (реакция 15-38) или в результате свободнорадикального галогенирования метильных групп в ароматических соединениях (реакция 14-1). При

⁵³⁴ Martin, S. F.; Chou, T. *Tetrahedron Lett.* 1978, 1943; Yoshioka, H.; Takasaki, K.; Kobayashi, M.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* 1979, 3489.

⁵³⁵ Gingras, M.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 279.

⁵³⁶ Salomaa, P. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbonyl Group*, Vol. 1, Wiley, NY, 1966, pp. 177-210.

⁵³⁷ Mataka, S.; Liu, G.-B.; Sawada, T.; Tori-i, A.; Tashiro, M. *J. Chem. Res. (S)* 1995, 410.

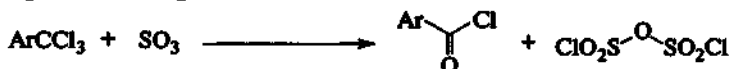
⁵³⁸ Li, W.; Li, J.; DeVincentis, D.; Masour, T. S. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 1071.

⁵³⁹ Augustine, J. K.; Naik, Y. A.; Mandal, A. B.; Chowdappa, N.; Praveen, V. B. *Tetrahedron* 2008, 64, 688.

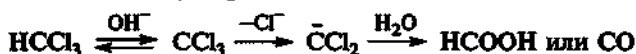
⁵⁴⁰ Wang, L.; Li, P.; Yan, J.; Wu, Z. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4685.

проведении гидролиза в присутствии спирта можно сразу получить эфир карбоновой кислоты⁵⁴¹. 1,1-Дихлоралкены при действии серной кислоты также гидролизуются до карбоновых кислот. Как правило, 1,1,1-трифториды в эту реакцию не вступают⁵⁴², хотя известны и исключения⁵⁴³.

Арил-1,1,1-тригалогенметаны можно превратить в ацилгалогениды при действии триоксида серы⁵⁴⁴:



Гидролиз хлорангидрида дает карбоновую кислоту (реакция 16-57). Хлороформ при обработке основанием гидролизует быстрее, чем дихлорметан или тетрахлорметан, и дает не только муравьиную кислоту, но и монооксид углерода⁵⁴⁵. Хайн⁵⁴⁶ показал, что механизм гидролиза хлороформа сильно отличается от механизма гидролиза ди- и тетрахлорметанов, хотя внешне эти три реакции сходны. На первой стадии происходит потеря протона с образованием иона CCl_3^- , от которого затем отщепляется Cl^- и образуется дихлоркарбен CCl_2 , гидролизующийся до муравьиной кислоты или монооксида углерода:

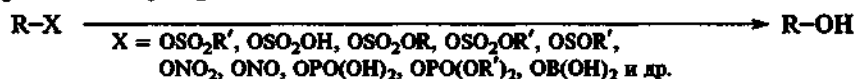


Это пример механизма S_N1cB (см. разд. 10.7.3, п. 1). Другие два субстрата взаимодействуют по обычным механизмам. Тетрахлорметан не может отщепить протон, а дихлорметан обладает для этого слишком низкой кислотностью.

OS III, 270; V, 93. См. также OS I, 327.

10-4 Гидролиз алкиловых эфиров неорганических кислот

Гидроксид-де-сульфонил-замещение и т. д.



Сложные эфиры неорганических кислот, включая перечисленные выше, можно гидролизовать до спиртов. Особенно успешно такие реакции идут с эфирами сильных кислот, но при использовании гидроксид-иона (более сильного нуклеофила) или при проведении реакции в кислой среде (что облегчает элиминирование уходящей группы) эту реакцию можно провести и с эфирами более слабых кислот. При гидролизе субстратов

⁵⁴¹ См., например, Le Fave, G. M.; Scheurer, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 2464.

⁵⁴² Sheppard, W. A.; Sharts, C. M. *Organic Fluorine Chemistry*, W. A. Benjamin, NY, 1969, pp. 410-411; Hudlicky, M. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds*, 2nd ed., Ellis Horwood, Chichester, 1976, pp. 273-274.

⁵⁴³ См., например, Kobayashi, Y.; Kumadaki, I. *Acc. Chem. Res.* 1978, 11, 197.

⁵⁴⁴ Rondstedt Jr., C. S. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 3569, 3574, 3576. Другой метод см. Nakano, T.; Ohkawa, K.; Matsumoto, H.; Nagai, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 808.

⁵⁴⁵ См. Kirmse, W. *Carbene Chemistry*, 2nd ed., Academic Press, NY, 1971, pp. 129-141.

⁵⁴⁶ Hine, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 2438. Также см. le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 2434.

винильного типа образуются енолы, которые таутомеризируются в альдегиды или кетоны (разд. 2.14):

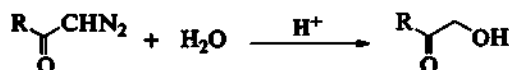


Все эти реакции рассмотрены в одном разделе, так как формально они похожи друг на друга. Однако в некоторых из них происходит разрыв связи R-O, и поэтому они представляют собой реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода, в других же разрывается связь между неорганическим атомом и атомом кислорода, и тогда это реакции нуклеофильного замещения у атомов серы, азота и т. д. Возможна также и такая ситуация, когда в зависимости от условий для одного и того же сложного эфира разрыв связи происходит в различных положениях. Так, было обнаружено, что при гидролизе бензгидрил-*n*-толуолсульфината ($Ph_2CHOSOC_6H_4CH_3$) в растворах хлорной кислоты ($HClO_4$) разрывается связь C-O, а в щелочной среде — связь S-O⁵⁴⁷. Как правило, чем слабее соответствующая кислота, тем менее вероятен разрыв связи C-O. Поэтому в сложных эфирах сульфоновой кислоты ($ROSO_2R'$) происходит обычно разрыв связи C-O⁵⁴⁸, тогда как в эфирах азотистой кислоты $RONO$ рвется связь N-O⁵⁴⁹. Наиболее широко применяемые для гидролиза эфиры сульфоновой кислоты упомянуты в разд. 10.3.3. Для изучения гидролиза эфиров сульфоновых кислот см. также реакцию 16-100.

OS VI, 852. См. также OS VIII, 50.

10-5 Гидролиз диазокетонов

Гидро,гидроксиде-диазо-дизамещение



Приготовление диазокетонов относительно несложно (см. реакцию 16-89). При обработке кислотой они присоединяют протон с образованием α -кетодиазониевых солей, которые гидролизуются до спиртов по механизмам S_N1 или S_N2 ⁵⁵⁰. Таким путем можно получить сравнительно неплохие выходы α -гидроксикетонов (ион диазония несколько стабилизируется присутствием карбонильной группы, что препятствует отщеплению N_2 , так как в результате образуется нестабильный α -карбонильный карбокатион).

⁵⁴⁷ Batts, B. D. *J. Chem. Soc. B* 1966, 551.

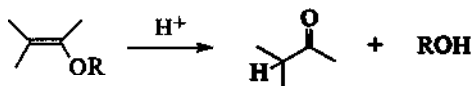
⁵⁴⁸ Barnard, P. W. C.; Robertson, R. E. *Can. J. Chem.* 1961, 39, 881. См. также Drabicky, M. J.; Myhre, P. C.; Reich, C. J.; Schmittou, E. R. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 1472.

⁵⁴⁹ См. Williams, D. L. H. *Nitrosation*, Cambridge University Press, Cambridge, 1988, pp. 162-163.

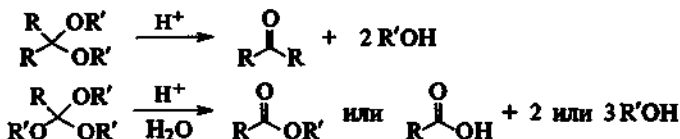
⁵⁵⁰ Dahn, H.; Gold, H. *Helv. Chim. Acta* 1963, 46, 983; Thomas, C. W.; Leveson, L. L. *Int. J. Chem. Kinet.*, 1983, 15, 25; Smith III, A. B.; Dieter, R. K. *Tetrahedron* 1981, 37, 2407.

10-6 Гидролиз ацеталей, сложных эфиров енолов и других аналогичных соединений⁵⁵¹

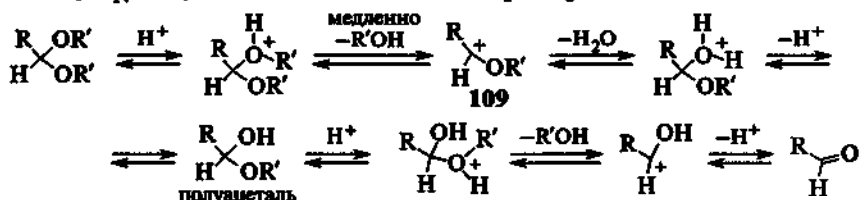
3-Гидро-де-О-алкилирование



О-Алкил-С-алкокси-элиминирование



Алкоксигруппа OR не ведет себя как уходящая группа, поэтому перед гидролизом эти соединения необходимо перевести в соответствующие сопряженные кислоты. Несмотря на то что 100%-я серная кислота и другие концентрированные сильные кислоты легко расщепляют простые эфиры⁵⁵², для препаративных целей используются только HBr и HI (реакция 10-49). Для расщепления ацеталей, кеталей и ортоэфиров⁵⁵³ подходят разбавленные кислоты; легкость гидролиза этих соединений обусловлена тем, что катионы типа $\text{R}_2(\text{RO})\text{C}^+$ в значительной мере стабилизированы вследствие резонанса (см. т. 1, разд. 5.1.2), поэтому взаимодействие идет по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$ ⁵⁵⁴, что ниже показано на примере ацеталей⁵⁵⁵:



Данный механизм (который представляет собой механизм $\text{S}_{\text{N}}1\text{cA}$, или A1) содержит последовательность стадий, обратную последовательности стадий процесса образования ацеталей при взаимодействии альдегида и спирта (реакция 16-5). В поддержку этого механизма⁵⁵⁶ свидетельствуют следующие факты:

- 1) в реакции наблюдается *специфический* катализ ионами H_3O^+ (см. т. 1, разд. 8.4);
- 2) взаимодействие в D_2O идет быстрее;

⁵⁵¹ Bergstrom, R. G. в Patai, S. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E*, Wiley, NY, 1980, pp. 881–902; Cockerill, A. F.; Harrison, R. G. в Patai, S. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement A*, pt. 1, Wiley, NY, 1977, pp. 149–329; Cordes, E. H.; Bull, H. G. *Chem. Rev.* 1974, 74, 581; Pindur, U.; Muller, J.; Flo, C.; Witzel, H. *Chem. Soc. Rev.* 1987, 16, 75 (ортоэфиры); DeWolfe, R. H. *Carboxylic Ortho Acid Derivatives*, Academic Press, NY, 1970, pp. 134–146 (ортоэфиры); Rekasheva, A. F. *Russ. Chem. Rev.* 1968, 37, 1009 (эфиры енолов).
⁵⁵² Jaques, D.; Leisten, J. A. *J. Chem. Soc.* 1964, 2683. См. также Olah, G. A.; O'Brien, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 1725.

⁵⁵³ См. Pavlova, L. A.; Davidovich, Yu. A.; Rogozhin, S. V. *Russ. Chem. Rev.* 1986, 55, 1026.

⁵⁵⁴ См. Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *Chem. Soc. Rev.* 1990, 19, 55.

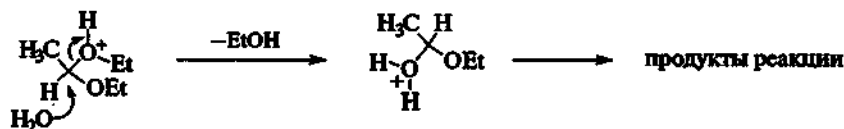
⁵⁵⁵ Kreevoy, M. M.; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 3146, 5590.

⁵⁵⁶ Обсуждение этих и других доказательств: Cordes, E. H. *Prog. Phys. Org. Chem.* 1967, 4, 1.

- 3) оптически активные ROH не рацемизируются;
- 4) даже в *трет*-бутиловом спирте связь R-O не разрывается, что доказано с помощью изотопной метки ^{18}O ;
- 5) в случае кеталей ацетофенона интермедиат $[\text{ArCMe}(\text{OR})_2]$, соответствующий иону **109**, можно перехватить сульфит-ионами (SO_3^-)⁵⁵⁷;
- 6) перехват этого иона не оказывает влияния на скорость гидролиза⁵⁵⁸; следовательно, лимитирующая стадия этой реакции предшествует его образованию;
- 7) в случае 1,1-диалкоксиалканов интермедиаты, соответствующие **109**, были выделены в виде стабильных ионов в растворах суперкислот при -75°C , где были исследованы их спектры⁵⁵⁹;
- 8) в ряду $\text{CH}_2(\text{OR}')_2 < \text{RCH}(\text{OR}')_2 < \text{R}_2\text{C}(\text{OR}')_2 < \text{RC}(\text{OR}')_3$ скорость гидролиза сильно возрастает, чего и следует ожидать, если образуется карбокатионный интермедиат⁵⁶⁰.

Обычно лимитирующей стадией является образование иона **109** (как отмечено выше), но есть доказательство того, что по крайней мере в некоторых случаях эта стадия протекает быстро и лимитирующей стадией является отщепление $\text{R}'\text{OH}$ от протонированного гемацетала⁵⁶¹. Сообщалось также, что присоединение воды к **109** является скоростьюопределяющим⁵⁶².

В большинстве случаев при гидролизе ацеталей реализуется показанный выше механизм A1. Тем не менее при использовании подходящих субстратов могут осуществляться, по меньшей мере, еще два механизма⁵⁶³. В одном из этих механизмов вторая и третья из приведенных выше стадий идут согласованно, поэтому механизм реакции — $\text{S}_{\text{N}}2\text{сA}$ (или A2). Это было показано на примере гидролиза 1,1-диэтоксигетана в процессе изучения изотопного эффекта⁵⁶⁴:



⁵⁵⁷ Cawley, J. J.; Westheimer, F. H. *Chem. Ind. (London)* 1960, 656.

⁵⁵⁸ Young, P. R.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 8238. См. также Jencks, W. P. *Acc. Chem. Res.* 1980, 13, 161; McClelland, R. A.; Ahmad, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 7027, 7031; Young, P. R.; Bogseth, R. C.; Rietz, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 6268. См., однако, Amyes, T. L.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 3677.

⁵⁵⁹ См. White, A. M.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 2943; Akhmatdinov, R. T.; Kantor, E. A.; Imashev, U. B.; Yasman, Ya. B.; Rakhmankulov, D. L. *J. Org. Chem. USSR* 1981, 17, 626.

⁵⁶⁰ См. Belarmino, A. T. N.; Froehner, S.; Zanette, D.; Farah, J. P. S.; Bunton, C. A.; Romsted, L. S. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 706.

⁵⁶¹ Fife, T. H.; Natarajan, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 2425, 8050; McClelland, R. A.; Sørensen, P. E. *Acta Chem. Scand.* 1990, 44, 1082.

⁵⁶² Fife, T. H.; Natarajan, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 2425, 8050.

⁵⁶³ См. Fife, T. H. *Acc. Chem. Res.* 1972, 5, 264; Warr, S. R.; Kreevoy, M. M. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 419.

⁵⁶⁴ Kresge, A. J.; Weeks, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 7140. См. также Amyes, T. L.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 7888, 7900.

Во втором механизме согласованно протекают первая и вторая стадия. Для гидролиза 2-(*n*-нитрофеноксид)тетрагидропирана, для которого действует *общий* кислотный катализ⁵⁶⁵, на лимитирующей стадии должно происходить протонирование субстрата (см. т. 1, разд. 8.4). Реакции, в которых медленная стадия представляет собой протонирование субстрата, обозначают $A-S_E2$ ⁵⁶⁶. Однако если медленная стадия ограничивается протонированием субстрата, то следует ожидать, что в переходном состоянии протон будет находиться ближе к более слабому основанию (т. 1, разд. 8.4). Поскольку субстрат представляет собой намного более слабое основание, чем вода, то перенос протона в этом состоянии должен быть уже в значительной мере осуществлен. Однако значение коэффициента Брёнстеда, равное 0,5, свидетельствует о том, что перенос протона произошел только примерно наполовину. Это можно объяснить повышенной основностью субстрата посредством частичного разрыва связи C—O. Отсюда вытекает вывод, что стадии 1 и 2 согласованы. При гидролизе ортоэфиров в большинстве случаев также действует общий кислотный катализ⁵⁶⁷.

На гидролиз ацеталей и ортоэфиров влияет фактор стереоэлектронного контроля, обсуждавшийся в разд. 16.1.1 (т. 3)⁵⁶⁸, несмотря на то что этот эффект можно наблюдать только в системах с ограниченной конформационной подвижностью, особенно в циклических системах. При кислотном гидролизе ацеталей очевидна *син*-планарная стереоселективность⁵⁶⁹. Известен также механизм расщепления хиральных ацеталей, индуцируемый кислотами Льюиса⁵⁷⁰.

Наиболее подходящие реагенты для гидролиза ацеталей — влажный силикагель⁵⁷¹ и Amberlyst-15 (сульфоновая кислота, нанесенная на полистирольную катионообменную смолу)⁵⁷². Циклические и ациклические ацетали и кетали можно превратить в альдегиды или кетоны в неводных условиях с помощью TESOTf-2,6-лутидина (или 2,4,6-коллидина) в дихлорметане с последующей обработкой водой⁵⁷³, с кислотами Льюиса, например, 0,8%-м $\text{In}(\text{OTf})_3$ в ацетоне⁵⁷⁴, ГЦА в водном ацетонитриле⁵⁷⁵ или $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ⁵⁷⁶.

⁵⁶⁵ Fife, T. H.; Brod, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 1681; Jensen, J. L.; Herold, L. R.; Lenz, P. A.; Trusty, S.; Sergi, V.; Bell, K.; Rogers, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 4672.

⁵⁶⁶ См. Williams Jr., J. M.; Kreevoy, M. M. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1968, 6, 63.

⁵⁶⁷ Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Lahti, M. O.; Weeks, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 6852 и ссылки, приведенные там же; Fife, T. H.; Przysas, T. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1987, 143.

⁵⁶⁸ См., например, Kirby, A. J. *Acc. Chem. Res.* 1984, 17, 305; Bouab, O.; Lamaty, G.; Morgeau, C. *Can. J. Chem.* 1985, 63, 816. См., однако, Ratcliffe, A. J.; Mootoo, D. R.; Andrews, C. W.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 7661.

⁵⁶⁹ Li, S.; Kirby, A. J.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7757.

⁵⁷⁰ Sammakia, T.; Smith, R. S. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2997.

⁵⁷¹ Huet, F.; Lechevallier, A.; Pellet, M.; Conia, J. M. *Synthesis* 1978, 63. См. Caballero, G. M.; Gros, E. G. *Synth. Commun.* 1995, 25, 395.

⁵⁷² Coppola, G. M. *Synthesis* 1984, 1021.

⁵⁷³ Fujioka, H.; Okitsu, T.; Sawama, Y.; Murata, N.; Li, R.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 593.

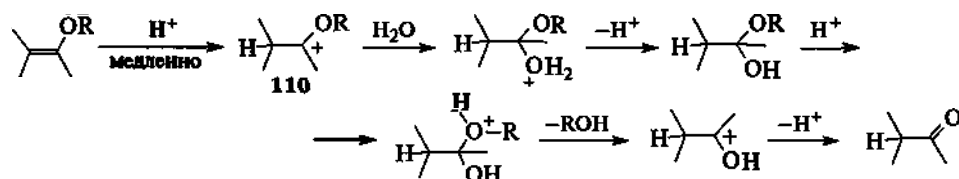
⁵⁷⁴ Gregg, B. T.; Golden, K. C.; Quinn, J. F. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5890.

⁵⁷⁵ Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J. M.; Quessnel, Y.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1799.

⁵⁷⁶ Carrigan, M. D.; Sarapa, D.; Smith, R. C.; Wieland, L. C.; Mohan, R. S. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1027.

Несмотря на то что ацетали, кетали и ортоэфиры легко гидролизуются кислотами, они чрезвычайно устойчивы к гидролизу основаниями. Следовательно, альдегиды и кетоны можно защитить от действия основания превращением в кеталь или ацеталь (реакция 16-5), а затем разделить кислотой. Для этого превращения также используется пиридин—HF⁵⁷⁷. В большинстве случаев тиоацетали, тиокетали, гемминальные диамины и другие соединения, содержащие любые две из следующих групп: OR, OCOR, NR₂, NHCOR, SR и галоген при одном атоме углерода, также можно гидролизовать до альдегидов и кетонов при действии кислоты. Тиоацетали [RCH(SR')₂] и тиокетали [R₂C(SR')₂] относятся к числу соединений, обычно устойчивых к кислотному гидролизу⁵⁷⁸. Поскольку превращение в эти соединения (реакция 16-11) является важным методом защиты альдегидных и кетонных функциональных групп, для регенерации исходных соединений разработано множество методов. Среди реагентов⁵⁷⁹, используемых для этой цели, следующие: HgCl₂⁵⁸⁰, FeCl₃·6H₂O⁵⁸¹, трехбромистый цетилтриметиламмоний в дихлорметане⁵⁸², *m*-хлорпероксибензойная кислота, периодиан Десса—Мартина (реакция 19-3)⁵⁸³ и нитрит натрия в водном ацетилхлориде⁵⁸⁴. Смешанные ацетали и кетали (RO—C—SR) подвергаются гидролизу с большим количеством вышеупомянутых реагентов, включая *N*-бромсукцинимид (БСИ) в водном ацетоне⁵⁸⁵ и глиоксиловую кислоту на Amberlyst-15 в условиях микроволнового излучения⁵⁸⁶.

Простые эфиры енолов (виниловые эфиры) легко гидролизуются под действием кислот; лимитирующей стадией этого процесса является протонирование субстрата⁵⁸⁷. Однако протонирование идет не по кислороду, а по β -атому углерода⁵⁸⁸, так как при этом образуется стабильный карбокатион 110 ⁵⁸⁹. После этого механизм подобен механизму $A1$, приведенному выше для гидролиза ацеталей.



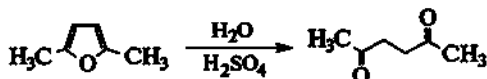
- 577 Watanabe, Y.; Kiyosawa, Y.; Tatsukawa, A.; Hayashi, M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4641.
578 Ali, M.; Satchell, D. P. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1992, 219; 1993, 1825; Ali, M.; Satchell, D. P. N.; Le, V. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1993, 917.
579 Cm. Grobel, B.; Seebach, D. *Synthesis* 1977, 357, pp. 359–367; Cussans, N. J.; Ley, S. V.; Barton, D. H. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, 1654.
580 Corey, E. J.; Erickson, B. W. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 3553; Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1987, 513.
581 Kamal, A.; Laxman, E.; Reddy, P. S. M. M. *Synlett* 2000, 1476.
582 Mondal, E.; Bose, G.; Khan, A. T. *Synlett* 2001, 785.
583 Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* 2003, 5, 575. См. также Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 287.
584 Khan, A. T.; Mondal, E.; Sahu, P. R. *Synlett* 2003, 377.
585 Karimi, B.; Seradj, H.; Tabaei, M. H. *Synlett* 2000, 1798.
586 Chavan, S. P.; Soni, P.; Kamat, S. K. *Synlett* 2001, 1251.
587 Jones, J.; Kresge, A. J. *Can. J. Chem.* 1993, 71, 38.
588 Cm. Burt, R. A.; Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Szilagyi, S. *Can. J. Chem.* 1984, 62, 74.
589 Cm. Chwang, W. K.; Kresge, A. J.; Wiseman, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 6972.

Среди фактов, свидетельствующих в пользу этого механизма (представляющего собой механизм $A-S_E2$, так как на медленной стадии происходит протонирование субстрата), отметим следующие:

- 1) с помощью метки ^{18}O было показано, что в $\text{ROCH}=\text{CH}_2$ расщепляется связь между винильным атомом углерода и атомом кислорода, а не связь $\text{R}-\text{O}^{590}$;
- 2) в реакции действует общий кислотный катализ⁵⁹¹;
- 3) при использовании D_2O наблюдается изотопный эффект растворителя⁵⁹¹.

Был разработан метод определения первичного кинетического изотопного эффекта для переноса протона при гидролизе эфиров енолов⁵⁹². В некоторых случаях возможно энантиоселективное протонирование. Например, циклический силиловый эфир енола был с высокой энантиоселективностью превращен в хиральный α -замещенный кетон при использовании хиральной кислоты Брёнстеда⁵⁹³.

По аналогичному механизму под действием кислот гидролизуются енамины (реакция 16-2) и диццоацетали кетенов $\text{R}_2\text{C}=\text{C}(\text{SR}')_2$ (для механизма гидролиза последних исключается начальная стадия протонирования, являющаяся частично обратимой)⁵⁹⁴. Фураны, представляющие собой разнородность винильных простых эфиров, расщепляются кислотами с образованием 1,4-дионов⁵⁹⁵:

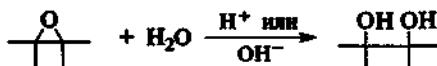


Подобным же образом оксониевые ионы расщепляются водой с образованием спирта и простого эфира.

OS I, 67, 205; II, 302, 305, 323; III, 37, 127, 465, 470, 536, 541, 641, 701, 731, 800; IV, 302, 499, 660, 816, 903; V, 91, 292, 294, 703, 716, 937, 967, 1088; VI, 64, 109, 312, 316, 361, 448, 496, 683, 869, 893, 905, 996; VII, 12, 162, 241, 249, 251, 263, 271, 287, 381, 495; VIII, 19, 155, 241, 353, 373.

10-7 Гидролиз эпоксидов

(3) ОС-секо-Гидроксиде-алкокси-замещение



Гидролиз эпоксидов представляет собой удобный метод получения vicинальных гликолей. Реакция катализируется кислотами или основаниями (обсуждение механизма см. выше в этом разделе). При использовании

⁵⁹⁰ Kiprianova, L. A.; Rekasheva, A. F. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 1962, 142, 589.

⁵⁹¹ Fife, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 1084; Kresge, A. J.; Yin, Y. *Can. J. Chem.* 1987, 65, 1753.

⁵⁹² Tsang, W.-Y.; Richard, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 10330.

⁵⁹³ Cheon, C. H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 9246. Другой пример: Nakashima, D.; Yamamoto, H. *Synlett* 2006, 150.

⁵⁹⁴ Обзоры: Okuyama, T. *Acc. Chem. Res.* 1986, 19, 370.

⁵⁹⁵ См. Finlay, J.; McKervey, M. A.; Gunaratne, H. Q. N. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5651.

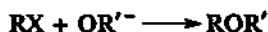
основных катализаторов атака приходится на поляризованный углерод эпоксидного фрагмента с раскрытием цикла, тогда как реакция, катализируемая кислотой, приводит к протонированному эпоксиду (иону оксония)⁵⁹⁶, который открывается нуклеофильной атакой на соседний углерод. При использовании кислотных катализаторов наилучшие результаты получены с хлорной кислотой, так как при этом сводится к минимуму побочные реакции⁵⁹⁷, сообщалось также об эффективности системы с 10% Bu_4NHSO_4 в воде⁵⁹⁸. Однако при 60 °C вода непосредственно вступает во взаимодействие с эпоксидами⁵⁹⁹. Превосходным растворителем для щелочного гидролиза эпоксидов является диметилсульфоксид⁶⁰⁰.

Катализаторы кобальтового салена [сален — бис(салицилден)этилендиамин] в присутствии воды раскрывают эпоксиды с высокой стереоселективностью⁶⁰¹. Фермент *эпоксидгидролаза* раскрывает эпоксиды с высокой энантиоселективностью⁶⁰².

OS V, 414.

Б. Атака атома углерода алкильной группы группой OR

10-8 Алкилирование алкилгалогенидами. Реакция Вильямсона Алкокси-де-галогенирование



Реакция Вильямсона, открытая в 1850 г., до сих пор представляет собой наилучший общий метод получения как несимметричных, так и симметричных простых эфиров⁶⁰³. Реакцию можно проводить и с ароматическими R' , однако при этом иногда побочно протекает С-алкилирование (см. т. 1, разд. 6.7.5)⁶⁰⁴. Обычно метод заключается в обработке галогенида ионом алкоксида или ароксидов, полученным из спирта или фенола, но также сообщалось о метилировании с использованием диметилкарбоната⁶⁰⁵. В качестве растворителя, как правило, используют ТГФ, простой эфир и другие апротонные соединения, поскольку спирты в присутствии алкоголятов способствуют протеканию элиминирования (см. т. 4, гл. 17). Можно также смешивать

⁵⁹⁶ Для функционального анализа плотности этого иона см. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 295.

⁵⁹⁷ Fieser, L. F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis* Vol. 1, Wiley, NY, 1967, p. 796.

⁵⁹⁸ Fan, R.-H.; Hou, X.-L. *Org. Biomol. Chem.* 2003, 1, 1565. О реакции с NaHSO_4 см. Cavdar, H.; Saracoglu, N. *Tetrahedron* 2009, 65, 985.

⁵⁹⁹ Wang, Z.; Cui, Y.-T.; Xu, Z.-B.; Qu, J. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 2270.

⁶⁰⁰ Berti, G.; Macchia, B.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* 1965, 3421.

⁶⁰¹ Ready, J. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 2687.

⁶⁰² См. Zhao, L.; Han, B.; Huang, Z.; Miller, M.; Huang, H.; Malashock, D. S.; Zhu, Z.; Milan, A.; Robertson, D. E.; Weiner, D. P.; Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 11156.

⁶⁰³ См. Feuer, H.; Hooz, J. в Patai, S. *The Chemistry of the Ether Linkage*, Wiley, NY, 1967, pp. 446–450, 460–468.

⁶⁰⁴ Список реагентов, используемых для преобразования спиртов и фенолов в эфиры, приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 890–893.

⁶⁰⁵ Ouk, S.; Thiebaud, S.; Bonredon, E.; Legars, P.; Lecomte, L. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2661.

галогенид и спирт или фенол непосредственно с Cs_2CO_3 в ацетонитриле⁶⁰⁶ или с твердым NaN в ДМФ⁶⁰⁷. Сообщалось о проведении реакции «сухим» способом⁶⁰⁸, без разбавления⁶⁰⁹, или в растворе в условиях микроволнового воздействия⁶¹⁰. Описан синтез простого эфира по Вильямсону в ионных жидкостях⁶¹¹. Для третичных R реакция осложнена элиминированием, а в случае вторичных R получаются низкие выходы. Из диолов и алкилгалогенидов можно получить простые моноэфиры⁶¹². Комплексные соединения олова⁶¹³ позволяют селективно алкилировать первичный гидроксил в диоле $[\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{R}]$.

В одной молекуле могут присутствовать сразу несколько функциональных групп, не мешающих друг другу. Простые эфиры с одной третичной группой получали при обработке алкилгалогенида или сульфата сложного эфира (реакция 10-10) третичным алколюлятом $\text{R}'\text{O}^-$. Ди-*трет*-бутиловый эфир был синтезирован с высоким выходом в результате непосредственной атаки *t*-BuOH на *трет*-бутил-катион (при -80°C в SO_2ClF)⁶¹⁴. Как правило, синтез ди-*трет*-алкильных эфиров сопряжен со значительными трудностями, но при обработке третичного галогенида Ag_2CO_3 или Ag_2O можно добиться удовлетворительных выходов⁶¹⁵. Спирты реагируют с $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ и избытком Вос-ангидрида (Woc_2O , Woc = *трет*-бутоксикарбонил) с получением *трет*-бутилового эфира⁶¹⁶.

Активные галогениды, такие как Ar_3CX , могут непосредственно вступать во взаимодействие со спиртами⁶¹⁷, в том числе и с затрудненными⁶¹⁸. В этих случаях реакции, конечно, протекают по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$. *трет*-Бутил-галогениды можно превратить в арил-*трет*-бутиловые эфиры обработкой фенолами и амином (например, пиридином)⁶¹⁹. Арилкалькильные простые эфиры получали из алкилгалогенидов при действии арилацетата (вместо фенола) в присутствии K_2CO_3 и краун-эфира⁶²⁰. Было показано, что катализируемое Pd замещение алиловых эфиров уксусной кислоты

⁶⁰⁶ Lee, J. C.; Yuk, J. Y.; Cho, S. H. *Synth. Commun.* 1995, 25, 1367.

⁶⁰⁷ Jin, C. H.; Lee, H. Y.; Lee, S. H.; Kim, I. S.; Jung, Y. H. *Synlett* 2007, 2695.

⁶⁰⁸ Bogdal, D.; Pielichowski, J.; Jaskot, K. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1998, 30, 427.

⁶⁰⁹ Yuncheng, Y.; Yulin, J.; Jun, P.; Xiaohui, Z.; Conggui, Y. *Gazz. Chim. Ital.* 1993, 123, 519.

⁶¹⁰ Paul, S.; Gupta, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8825.

⁶¹¹ Xu, Z. Y.; Xu, D. Q.; Liu, B. Y. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2004, 36, 156. Также см. More, S. V.; Ardhapure, S. S.; Naik, N. H.; Bhusare, S. R.; Jadhav, W. N.; Pawar, R. P. *Synth. Commun.* 2005, 35, 3113.

⁶¹² См. Jha, S. C.; Joshi, N. N. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3897.

⁶¹³ Boons, G.-J.; Castle, G. H.; Clase, J. A.; Grice, P.; Ley, S. V.; Pinel, C. *Synlett* 1993, 913.

⁶¹⁴ Olah, G. A.; Halpern, Y.; Lin, H. C. *Synthesis* 1975, 315. См. также Masada, H.; Yonemitsu, T.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* 1979, 1315.

⁶¹⁵ Masada, H.; Sakajiri, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1978, 51, 866.

⁶¹⁶ Bartoli, G.; Bosco, M.; Locatelli, M.; Marcantoni, E.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Org. Lett.* 2005, 7, 427.

⁶¹⁷ См. Salomaa, P.; Kankaanperä, A.; Pihlaja, K. в Patai, S. *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, pt. 1, Wiley, NY, 1971, pp. 454–466. Также см. Biordi, J.; Moelwyn-Hughes, E. A. *J. Chem. Soc.* 1962, 4291.

⁶¹⁸ Aspinall, H. C.; Greeves, N.; Lee, W.-M.; McIver, E. G.; Smith, P. M. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 4679.

⁶¹⁹ Masada, H.; Oishi, Y. *Chem. Lett.* 1978, 57. Другой способ см. в Camps, F.; Coll, J.; Moreto, J. M. *Synthesis* 1982, 186.

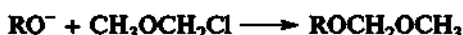
⁶²⁰ Banerjee, S. K.; Gupta, B. D.; Singh, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 815.

с алифатическими спиртами приводит к соответствующему алкилаллиловому эфиру⁶²¹. Для получения сложных эфиров используют катализаторы Rh⁶²², Ir⁶²³ и In-Si с кислотой Льюиса⁶²⁴. Простые ариловые эфиры получают в условиях Мицунобу (реакции 10-17)⁶²⁵.

Виниловые эфиры получали путем сочетания тетравинилолола с фенолами в присутствии ацетата меди и кислорода⁶²⁶. Сообщалось также о Pd-катализируемом сочетании винилтрифлатов и фенолов⁶²⁷.

Арилалкиловые и диалкиловые простые эфиры можно с успехом получать при использовании межфазного катализа (см. разд. 10.7.5)⁶²⁸ и мицеллярного катализа⁶²⁹. Симметричные бензиловые эфиры получали в реакции бензиловых спиртов с Mg/I₂ с последующей обработкой трифторметансульфоновым ангидридом⁶³⁰.

Небольшое изменение синтеза Вильямсона является способом защиты гидроксигруппы⁶³¹: соответствующие соли вводят во взаимодействие с простым метилхлорметиловым эфиром:



Для этой защитной группы принято сокращение MOM (метоксиметил), а получающиеся эфиры носят название MOM-эфиров. Получающиеся ацетали устойчивы к действию оснований, но легко расщепляются при действии слабых кислот (реакция 10-7). Подобным же образом приготавливают и другую защитную группу — 2-метоксиэтоксиметильную (MEM-группа). MOM- и MEM-группы можно отщепить с помощью диалкил- и диарилборгалогенидов (Me₂BBr)⁶³².

Другим распространенным способом защиты спиртовых групп является превращение в силиловый эфир (R-O-SiR'₃). Спирт обычно обрабатывают основанием (например, триметиламином или имидазолом), а затем хлортиалкилсиланом (R₃SiCl) или аналогичным бромидом⁶²⁹.

⁶²¹ Nakagawa, H.; Hirabayashi, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 3474; Haight, A. R.; Stoner, E. J.; Peterson, M. J.; Grover, V. K. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 8092.

⁶²² Evans, P. A.; Leahy, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7882.

⁶²³ Ueno, S.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1928.

⁶²⁴ Saito, T.; Yasuda, M.; Baba, A. *Synlett* 2005, 1737.

⁶²⁵ Lepore, S. D.; He, Y. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 8261.

⁶²⁶ Blouin, M.; Frenette, R. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 9043.

⁶²⁷ Willis, M. C.; Taylor, D.; Gillmore, A. T. *Chem. Commun.* 2003, 2222.

⁶²⁸ Starks, C. M.; Liotta, C. *Phase Transfer Catalysts*, Springer, NY, 1978, pp. 128–138; Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Phase Transfer Catalysts in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1977, pp. 73–84. См. также Eynde, J. J. V.; Maillieux, I. *Synth. Commun.* 2001, 31, 1; de la Zerda, J.; Barak, G.; Sasson, Y. *Tetrahedron* 1989, 45, 1533.

⁶²⁹ Jursic, B. *Tetrahedron* 1988, 44, 6677.

⁶³⁰ Nishiyama, T.; Kameyama, H.; Maekawa, H.; Watanuki, K. *Can. J. Chem.* 1999, 77, 258.

⁶³¹ См. Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis* Wiley, New York, 1980; Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., Wiley, New York, 1991; Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., Wiley, New York, 1999; Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., Wiley, New Jersey, 2006.

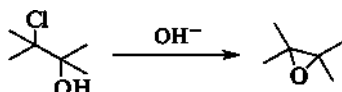
⁶³² Guindon, Y.; Yoakim, C.; Morton, H. E. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3912. Другие методы см. в Hanessian, S.; Delorme, D.; Dufresne, Y. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2515; Rigby, J. H.; Wilson, J. Z. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1429.

Разработано множество вариантов этой методики, например с иодом⁶³³, как и способов удаления силильной группы для восстановления спирта, хотя наиболее распространено, по-видимому, превращение через фторид-ион, в частности через фторид тетрабутиламмония в ТГФ⁶²⁹.

Большинство реакций Вильямсона протекают по механизму S_N2 , но есть основание предполагать (см. разд. 10.3), что в некоторых случаях может иметь место SET -механизм, особенно с алкилиодидами⁶³⁴. Вторичные спирты превращают в соответствующие простые метиловые эфиры в реакции с метанолом в присутствии девятиводного нитрата железа⁶³⁵.

OS I, 75, 205, 258, 296, 435; II, 260; III, 127, 140, 209, 418, 432, 544; IV, 427, 457, 558, 590, 836; V, 251, 258, 266, 403, 424, 684; VI, 301, 361, 395, 683; VII, 34, 386, 435; VIII, 26, 161, 155, 373; 80, 227.

10-9 Образование эпоксидов — внутренний синтез простых эфиров по Вильямсону (3)ОС-Цикло-алкокси-де-галогенирование



Это частный случай реакции 10-8. Основание отщепляет протон из OH-группы галогенидрина (хлор- или бромгидрина), а получающийся при этом алколят атакует по внутримолекулярному механизму S_N2 ⁶³⁶. Таким образом были получены многие эпоксиды⁶³⁷. На ход реакции может повлиять эффект соседней группы⁶³⁸. Известны энантиоселективные реакции образования эпоксидов с использованием хиральных добавок (например, дигидроцинхонидинов)⁶³⁹. Сообщалось об эпоксидировании алкенов с использованием HOF—MeCN в системе непрерывного потока⁶⁴⁰.

Метод можно также применять и для синтеза циклических эфиров большего размера — пяти- или шестичленных⁶⁴¹. Дополнительная обработка основанием приводит к гликолю (см. реакцию 10-7), а тираны получают реакцией α -хлоркетонс с $(EtO)_2P(=O)-SH$ и $NaBH_4-Al_2O_3$ под действием микроволнового излучения⁶⁴².

1,2-Диолы могут быть превращены в эпоксиды обработкой диметилацетата диметилформамида $[(MeO)_2CHNMe_2]$ ⁶⁴³, диэтилазодикарбоксила-

⁶³³ Bartoszewicz, A.; Kalek, M.; Stawinski, J. *Tetrahedron* 2008, 64, 8843.

⁶³⁴ Ashby, E. C.; Bae, D.; Park, W.; Depriest, R. N.; Su, W. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5107.

⁶³⁵ Nambodiri, V. V.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 4593.

⁶³⁶ См. Knepe, A. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1973, 589.

⁶³⁷ См. Berti, G. *Top. Stereochem.* 1973, 7, 93, 187.

⁶³⁸ Lang, F.; Kassab, D. J.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5903.

⁶³⁹ Lygo, B.; Gardiner, S. D.; McLeod, M. C.; To, D. C. M. *Org. Biomol. Chem.* 2007, 5, 2283.

⁶⁴⁰ McPake, C. B.; Murray, C. B.; Sandford, G. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 1674.

⁶⁴¹ См. Kim, K. M.; Jeon, D. J.; Ryu, E. K. *Synthesis* 1998, 835. Также см. Marek, I.; Lefrancols, J.-M.; Normant, J.-F. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 1747.

⁶⁴² Yadav, L. D. S.; Kapoor, R. *Synthesis* 2002, 2344.

⁶⁴³ Neumann, H. *Chimia*, 1969, 23, 267.

том $(Et_2OCN=NCO_2Et)$ и Ph_3P^{644} , диалкокситрифенилфосфораном⁶⁴⁵ или $TsCl^-Na^+OHPhCH_2NEt_2^+Cl^-$ ⁶⁴⁶.

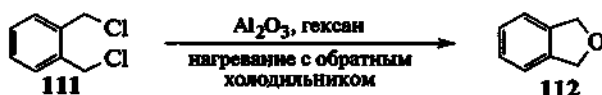
OS I, 185, 233; II, 256; III, 835; VI, 560; VII, 164, 356; VIII, 434.

10-10 Алкилирование эфирами неорганических кислот

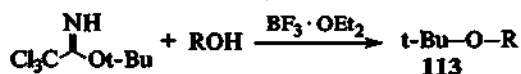
Алкокси-де-сульфонилокси-замещение



Механизм и возможность реакции алкилсульфатов с алкогилят-ионами практически такие же, как и реакции 10-8. Можно использовать и другие эфиры неорганических кислот. Однако чаще всего эту реакцию применяют для получения метиловых эфиров спиртов и фенолов при обработке алкогилятов или фенолятов метилсульфатом. Спирт или фенол может быть метилирован напрямую диметилсульфатом при самых разных условиях⁶⁴⁷. Сложные эфиры карбоновых кислот при обработке алкогилятами (механизм $B_{AL}2$, реакция 16-59) в результате очень похожего процесса иногда дают простые эфиры (см. также реакцию 16-64). В ходе аналогичной реакции нагревание 111 с оксидом алюминия приводит к соответствующему бензофурану 112⁶⁴⁸. В реакции алифатических спиртов и калийной органотрифторборатной соли также образуются простые эфиры⁶⁴⁹.



трет-Бутиловые эфиры (113) можно получить при обработке *трет*-бутил-2,2,2-трихлорацетимидиата спиртом или фенолом в присутствии эфирата трифторида бора⁶⁵⁰. Для получения других простых эфиров могут также использоваться трихлоримидиаты⁶⁵¹. Простые *трет*-бутиловые эфиры расщепляются в ходе катализируемого кислотой гидролиза⁶⁵².



OS I, 58, 537; II, 387, 619; III, 127, 564, 800; IV, 588; VI, 737, 859; VII, 41. См. также OS V, 431.

⁶⁴⁴ Guthrie, R. D.; Jenkins, I. D.; Yamasaki, R.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 2328 и ссылки, приведенные там же. Обзор по системе диэтилаллоксидкарбоксилат- Ph_3P см. в Mitsunobu, O. *Synthesis* 1981, 1.

⁶⁴⁵ Kelly, J. W.; Evans, Jr., S. A. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 5490. См. также Hendrickson, J. B.; Hussoin, M. S. *Synlett* 1990, 423.

⁶⁴⁶ Szeja, W. *Synthesis*, 1985, 983.

⁶⁴⁷ Cao, Y.-Q.; Pei, B.-G. *Synth. Commun.* 2000, 30, 1759.

⁶⁴⁸ Mihara, M.; Ishino, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Synlett* 2002, 1526.

⁶⁴⁹ Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* 2003, 5, 1381.

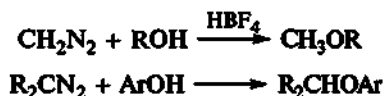
⁶⁵⁰ Armstrong, A.; Brackenridge, I.; Jackson, R. F. W.; Kirk, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2483.

⁶⁵¹ Rai, A. N.; Basu, A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2267.

⁶⁵² Lajunen, M.; Ianskanen-Lehti, K. *Acta Chem. Scand. B* 1994, 48, 861.

10-11 Алкилирование диазосоединениями

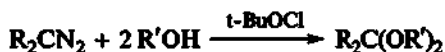
Гидро-, алкокси-, де-диазо-дизамещение



Реакция со спиртами является общей для диазосоединений, но чаще всего ее проводят с использованием диазометана для получения простых метиловых эфиров или с использованием диазокетонов для приготовления α -кетон⁶⁵³, что обусловлено доступностью этих диазосоединений. В случае диазометана⁶⁵⁴ метод дорог и требует особой осторожности. Диазометан обычно применяется для метилирования спиртов и фенолов, стоимость которых высока или которые доступны лишь в малых количествах, так как эта реакция проводится в мягких условиях и дает высокий выход продуктов. Реакционная способность гидроксисоединений возрастает по мере увеличения их кислотности. Обычные спирты в отсутствие катализатора не реагируют. Катализатором может служить HBF_4 ⁶⁵⁵ или силикагель⁶⁵⁶. Более кислые фенолы реагируют и без катализатора.

Оксимы и кетоны, для которых характерен значительный вклад енольной формы, вступают в реакцию О-алкилирования, давая соответственно О-алкилоксимы и эфиры енолов. Механизм⁶⁵⁷ здесь тот же, что и в реакции 10-5. Отметим, что О-арилоксимы получают из оксимов и арилгалогенидов в присутствии CuI ⁶⁵⁸.

Диазоалканы можно превратить в простые эфиры в результате термического или фотохимического расщепления в присутствии спирта. Это реакции карбенового и карбеноидного типа⁶⁵⁹. Энантиоселективное внедрение в фенольную связь О-Н приводит к полизамещенным простым эфирам⁶⁶⁰. Аналогичные интермедиаты образуются и в реакции диазоалканов со спиртами в присутствии $t\text{-BuOCl}$, которая в конечном счете приводит к ацеталам⁶⁶¹.



OS V, 245. См. также OS V, 1099.

⁶⁵³ Pansare, S. V.; Jain, R. P.; Bhattacharyya, A. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 5255.

⁶⁵⁴ Обзор по диазометану: J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 2; Wiley, NY, 1974, pp. 65–142.

⁶⁵⁵ Neeman, M.; Caserio, M. C.; Roberts, J. D.; Johnson, W. S. *Tetrahedron* 1959, 6, 36.

⁶⁵⁶ Ogawa, H.; Hagiwara, H.; Chihara, T.; Teratani, S.; Taya, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1987, 60, 627.

⁶⁵⁷ Kreevoy, M. M.; Thomas, S. J. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3979. См. также McGarrity, J. F.; Smyth, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 7303.

⁶⁵⁸ De, P.; Nonappa; Pandurangan, K.; Maitra, U.; Wailes, S. *Org. Lett.* 2007, 9, 2767.

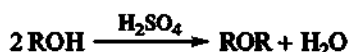
⁶⁵⁹ Noels, A. F.; Demonceau, A.; Petiniot, N.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. *Tetrahedron* 1982, 38, 2733.

⁶⁶⁰ Chen, C.; Zhu, S.-F.; Liu, B.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12616.

⁶⁶¹ Baganz, H.; May, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1966, 5, 420.

10-12 Дегидратация спиртов

Алкокси-де-гидроксилирование



Дегидратация спиртов с образованием простых эфиров⁶⁶² аналогична реакциям 10-8 и 10-10, но при этом уходящая группа отщепляется от ROH_2^+ или ROSO_2OH . Первая получается непосредственно при обработке спиртов серной кислотой и затем при атаке другой молекулой спирта по механизму S_N1 или S_N2 может сразу давать простой эфир. Альтернативно, по механизму S_N1 или S_N2 эта частица может быть атакована нуклеофилом HSO_4^- , и в этом случае образуется ROSO_2OH , который в свою очередь подвергается атаке молекулой спирта и дает ROR . Побочно всегда происходит элиминирование, а для третичных алкильных субстратов оно доминирует. Хороший выход простых эфиров получается при нагревании диарилкарбинолов $[\text{ArAr}'\text{CHOH} \rightarrow (\text{ArAr}'\text{CH})_2\text{O}]$ с TsOH в твердом состоянии⁶⁶³. В этом превращении могут использоваться такие кислоты, как Nafion-H с силиловыми эфирами⁶⁶⁴, правда, в некоторых случаях могут использоваться кислоты Льюиса со спиртами⁶⁶⁵.

Смешанные (несимметричные) простые эфиры можно приготовить, если одна из алкильных групп — третичная, а другая — первичная или вторичная, так как маловероятно, чтобы эти последние группы могли бы конкурировать с третичной группой в реакции образования карбокатиона, тогда как третичный спирт представляет собой очень слабый нуклеофил⁶⁶⁶. Если же в реакции нет третичных групп, то взаимодействие смеси двух спиртов даст все три возможных эфира. При обработке двух разных спиртов MeReO_3 ⁶⁶⁷ или BiBr_3 образуются несимметричные простые эфиры⁶⁶⁸, эти же продукты получают при проведении реакции Мицунобу (10-17) с фосфином на полимерной подложке и диэтилазодикарбоксилатом (ДЭАД)⁶⁶⁹. Симметричные эфиры получали путем нагревания бензиловых спиртов с поли-3,4-этилендиокситиофеном в толуоле или гептане (двухфазная система) без каких-либо других добавок⁶⁷⁰. Из диолов

⁶⁶² См. Feuer, H.; Hooz, J. в Patai, S. *The Chemistry of the Ether Linkage*, Wiley, NY, 1967, pp. 457–460, 468–470.

⁶⁶³ Toda, F.; Takumi, H.; Akehi, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1990, 1270.

⁶⁶⁴ Zolfigol, M. A.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Habibi, D.; Mirjalili, B. B. F.; Bamoniri, A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8165.

⁶⁶⁵ См. Ooi, T.; Ichikawa, H.; Itagaki, Y.; Maruoka, K. *Heterocycles* 2000, 52, 575.

⁶⁶⁶ См., например, Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2445.

⁶⁶⁷ Zhu, Z.; Espenson, J. H. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 324.

⁶⁶⁸ Boyer, B.; Keramane, E.-M.; Roque, J.-P.; Pavia, A. A. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 2891.

⁶⁶⁹ Lizarzaburu, M. E.; Shuttlesworth, S. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2157.

⁶⁷⁰ D'Angelo, J. G.; Sawyer, R.; Kumar, A.; Onorato, A.; McCluskey, C.; Delude, C.; Vollenweider, L.; Reyes, N.; French, R.; Warner, S.; Chou, J.; Stenzel, J.; Sotzing, G. A.; Smith, M. B. *J. Polymer Sci. Part A* 2007, 45, 2328.

можно получить простые циклические эфиры⁶⁷¹; синтезированы 5–7-членные циклы, но наиболее успешно эта реакция идет для пятичленных циклов⁶⁷². Так, 1,6-гександиол дает в основном 2-этилтетрагидрофуран. Эта реакция важна также и для получения производных фурфурола из альдозы, идущего одновременно с элиминированием.

Фенолы и первичные спирты при нагревании с дициклогексилкарбодимидом⁶⁷³ дают простые эфиры (см. реакцию 16–63).

OS I, 280; II, 126; IV, 25, 72, 266, 350, 393, 534; V, 539, 1024; VI, 887; VIII, 116. См. также OS V, 721.

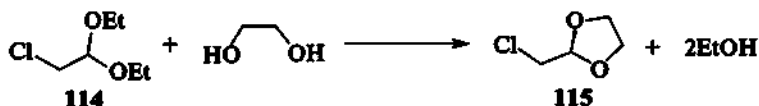
10-13 Переэтерификация простых эфиров

Гидроксиде-алкоксилрование и алкоксиде-гидроксилрование



Обмен одной алкоксигруппы в простых эфирах на другую происходит очень редко, хотя эту реакцию удастся осуществить в случае реакционноспособных групп (таких как дифенилметильная)⁶⁷⁴ или при обработке алкиларильных эфиров алкоксид-ионами: $\text{ROAg} + \text{R}'\text{O}^- \rightarrow \text{ROR}' + \text{AgO}^-$ ⁶⁷⁵. 3-(2-Бензилоксиэтил)-3-метилоксетан был превращен в 3-бензилоксиметил-3-метилтетрагидрофуран путем внутримолекулярной переэтерификации, катализируемой комплексом $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ⁶⁷⁶.

Ацетали и сложные ортоэфиры, напротив, легко вступают в реакцию переэтерификации⁶⁷⁷, как в примере превращения 114 в 115⁶⁷⁸, поскольку, как указывалось выше (см. реакцию 10–6), при отщеплении уходящей группы от ацетали получается карбокатион, обладающий особой устойчивостью.



Из диметилкетала можно непосредственно получить дициан в реакции с бутан-1,4-дитиолом на глине⁶⁷⁹. Это обратимые реакции, и чаще всего равновесие смещают, удаляя более низкокипящий спирт путем

⁶⁷¹ Список реагентов со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 893–894.

⁶⁷² См. Olah, G. A.; Fung, A. P.; Malhotra, R. *Synthesis* 1981, 474.

⁶⁷³ Vowinkel, E. *Chem. Ber.* 1962, 95, 2997; 1963, 96, 1702; 1966, 99, 42.

⁶⁷⁴ Pratt, E. F.; Draper, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 2846. См. Salehi, P.; Irandoost, M.; Seddighi, B.; Behbahani, F. K.; Tahmasebi, D. P. *Synth. Commun.* 2000, 30, 1743.

⁶⁷⁵ Zoltewicz, J. A.; Sale, A. A. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 3462.

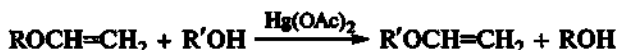
⁶⁷⁶ Itoh, A.; Hirose, Y.; Kashiwagi, H.; Masaki, Y. *Heterocycles* 1994, 38, 2165.

⁶⁷⁷ См. Salomaa, P.; Kankaanperä, A.; Pihlaja, K. в Patai, S. *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, pt. 1, Wiley, NY, 1971, pp. 458–463; DeWolfe, R. H. *Carboxylic Ortho Acid Derivatives*, Academic Press, NY, 1970, pp. 18–29, 146–148.

⁶⁷⁸ McElvain, S. M.; Curry, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, 70, 3781.

⁶⁷⁹ Jnaneshwara, G. K.; Barahate, N. B.; Sudalai, A.; Deshpande, V. H.; Wakharkar, R. D.; Gajare, A. S.; Shingare, M. S.; Sukumar, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1998, 965.

дистилляции. Простые эфиры енолов можно получить при обработке спиртом сложных эфиров енолов или какого-либо простого эфира енола в присутствии ацетата ртути как катализатора⁶⁸⁰:

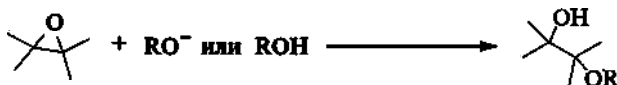


Примером переэтерификации может служить реакция N,N-диэтил-аминоэтилтиола с ариловыми эфирами с получением фенольного производного и соответствующего сульфида⁶⁸¹. Из 1,2-дикетонов образуются простые α-кетоенольные эфиры при обработке алкокситриметилсианом (ROSiMe_3)⁶⁸².

OS VI, 298, 491, 584, 606, 869; VII, 334; VIII, 155, 173. Также см. OS V, 1080, 1096.

10-14 Алкоголиз эпоксидов

(3) ОС-секо-Алкоксн-де-алкоксилрование



Эта реакция аналогична реакции 10-7. Она также может протекать по механизму S_N1 или S_N2 с участием кислоты (включая кислоту Льюиса⁶⁸³), основания или оксида алюминия⁶⁸⁴. Применяются такие катализаторы, как мезопористый алумосиликат⁶⁸⁵, $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ⁶⁸⁶, $\text{Al}(\text{OTf})_3$ ⁶⁸⁷ или BiCl_3 ⁶⁸⁸. Для содействия реакции с фенолят-ионами в водной среде используется β-циклодекстрин⁶⁸⁹. Многие простые β-гидроксиэфиры, полученные таким способом, представляют собой ценные растворители, например диэтиленгликоль и целлюлоз (2-этоксипропанол). Реакции с тиолами приводят к гидрокситиоэфирам⁶⁹⁰. Другие виды нуклеофильного кислорода или серы могут служить для раскрытия эпоксидов, в том числе

⁶⁸⁰ Watanabe, W. H.; Conlon, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 2828; Shostakovskii, M. F.; Trofimov, B. A.; Atavin, A. S.; Lavrov, V. I. *Russ. Chem. Rev.* 1968, 37, 907; Gareev, G. A. *J. Org. Chem. USSR* 1982, 18, 36.

⁶⁸¹ Magano, J.; Chen, M. H.; Clark, J. D.; Nussbaumer, T. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 7103.

⁶⁸² Ponaras, A. A.; Meah, M. Y. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4953.

⁶⁸³ Iranpoor, N.; Tarrian, T.; Movahedi, Z. *Synthesis* 1996, 1473. См. Moberg, C.; Rákos, L.; Tottli, L. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 2191 в качестве примера образования гидроксиэфира с высокой энантиоселективностью. См. также Chini, M.; Crotti, P.; Gardelli, C.; Macchia, F. *Synlett*, 1992, 673.

⁶⁸⁴ См. Posner, G. H.; Rogers, D. Z. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 8208, 8214.

⁶⁸⁵ Robinson, M. W. C.; Buckle, R.; Mabbett, L.; Grant, G. M.; Graham, A. E. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 4723.

⁶⁸⁶ Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Org. Lett.* 2002, 4, 2817.

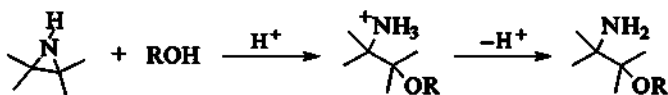
⁶⁸⁷ Williams, D. B. G.; Lawton, M. *Org. Biomol. Chem.* 2005, 3, 3269.

⁶⁸⁸ Mohammadpoor-Baltork, I.; Tangestaninejad, S.; Aliyan, H.; Mirkhani, V. *Synth. Commun.* 2000, 30, 2365.

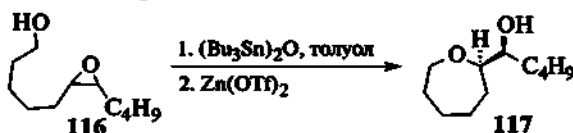
⁶⁸⁹ Surendra, K.; Krishnaveni, N.; Nageswar, Y. V. D.; Rao, K. R. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4994.

⁶⁹⁰ Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Tortololi, S.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 8248; Amantini, D.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Tortololi, S.; Vaccaro, L. *Synlett* 2003, 2292.

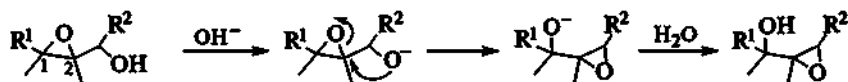
тиолы⁶⁹¹ (катализируемые Sc^{692} или In^{693}). Фенилселенсиланы реагируют с эпоксидами с образованием β -гидроксиселенидов⁶⁹⁴.



Раскрытие эпоксида алкоксидом может быть осуществлено внутримолекулярно с образованием нового простого циклического эфира. Размер зависит от длины цепи между алкоксидной и эпоксидной группами. Часто для превращения создают особые условия, как в превращении **116** в **117**⁶⁹⁵, сообщалось о применении кобальт-селенового катализатора⁶⁹⁶.



В том случае, когда часть алкоксида на углероде находится рядом с эпоксидом, происходит *перегруппировка Пейна*, в ходе которой 2,3-эпоксиспирт превращается в изомерный при обработке его водным основанием⁶⁹⁷:



В результате реакция протекает с обращением конфигурации по C(2). Конечно, продукты реакции могут возвращаться по этому же пути к исходным веществам — так обычно получают смеси эпоксидных спиртов.

Реакция спиртов с азиридинами приводит к β -аминоэфирам⁶⁹⁸, а реакции с тиолами дают β -аминотиозефимы⁶⁹⁹. Было показано, что раскрытие цикла фенолов азиридинов способствует трибутилфосфин⁷⁰⁰. Альдегиды открывают азиридины при катализе нуклеофильными карбенами⁷⁰¹. Металлические катализаторы [например, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$] приводят к открытию N-тозилазиридинов спиртами⁷⁰². Реакция N-тозилазиридинов с 10% ГЦА

⁶⁹¹ См. также Degl'Innocenti, A.; Capperucci, A.; Cerreti, A.; Pollicino, S.; Scapecchi, S.; Malesci, I.; Castagnoli, G. *Synlett* 2005, 3063.

⁶⁹² Ogawa, C.; Wang, N.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* 2007, 36, 34.

⁶⁹³ Nandakumar, M. V.; Tschöp, A.; Krautscheid, H.; Schneider, C. *Chem. Commun.* 2007, 2756.

⁶⁹⁴ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Marini, F.; Sternativo, S.; Del Verne, F.; Santi, C.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Tetrahedron* 2008, 64, 3337.

⁶⁹⁵ Matsumura, R.; Suzuki, T.; Sato, K.; Oku, K.-i.; Hagiwara, H.; Hoshi, T.; Ando, M.; Kamat, V. P. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 7701. См. также Karikomi, M.; Watanabe, S.; Kimura, Y.; Uyehara, T. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1495.

⁶⁹⁶ Wu, M. H.; Hansen, K. B.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 2012.

⁶⁹⁷ Behrens, C. H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 5687. См. Yamazaki, T.; Ichige, T.; Kitazume, T. *Org. Lett.* 2004, 6, 4073.

⁶⁹⁸ См. Dermer, O. C.; Ham, G. E. *Ethylentimine and Other Aziridines*, Academic Press, NY, 1969, pp. 224–227, 256–257.

⁶⁹⁹ Wu, J.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2001, 1314.

⁷⁰⁰ Hou, X.-L.; Fan, R.-H.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 5295.

⁷⁰¹ Liu, Y.-K.; Li, R.; Yue, L.; Li, B.-J.; Chen, Y.-C.; Wu, Y.; Ding, L.-S. *Org. Lett.* 2006, 8, 1521.

⁷⁰² Ghorai, M. K.; Das, K.; Shukla, D. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5859.

в водном метаноле приводит к N-тозиламиноспиртам⁷⁰³; реакция с этанолом и 10%-м эфиром $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ дает простые N-тозиловые эфиры⁷⁰⁴. Кроме того, N-тозилазиридины раскрываются уксусной кислотой в присутствии $\text{In}(\text{OTf})_3$ с образованием N-тозиламиноацетатов⁷⁰⁵. N-Вос-азиридины взаимодействуют с LiBr с образованием соответствующих бромамидов⁷⁰⁶ в присутствии Amberlyst-15. Азиридины открываются тиоцианатом калия, реакция катализируется LiClO_4 ⁷⁰⁷. Каталитическое энантиоселективное раскрытие циклов N-ацилазиридинов с TMSCN и катализатором Gd приводит к аминонитрилам⁷⁰⁸. Известны аза-перегруппировки Пейна, которые основаны на реакциях азиридинов, а не эпоксидов (см. выше)⁷⁰⁹.

10-15 Алкилирование ониевыми солями

Алкокси-де-гидроксильрование

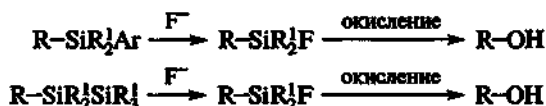


Оксониевые ионы представляют собой прекрасные алкилирующие агенты. Удобный способ получения простых эфиров заключается в обработке этих солей спиртами или фенолами⁷¹⁰. Иногда можно использовать и четвертичные аммониевые соли⁷¹¹.

OS VIII, 536.

10-16 Гидроксильрование силанов

Гидрокси-де-силилалкилирование



Алкилсиланы можно окислить с превращением части силила в гидроксильную часть. Для этого арильная⁷¹² или силильная группы должны быть связаны с кремнием⁷¹³. Известно, что при окислении напря-

⁷⁰³ Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, Ch.; Sultana, S. S. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7361.

⁷⁰⁴ Prasad, B. A. B.; Sekar, G.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4677.

⁷⁰⁵ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Sadashiv, K.; Harikishan, K. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2099.

⁷⁰⁶ Righi, G.; Potini, C.; Bovicelli, P. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5867.

⁷⁰⁷ Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Jyothirmai, B.; Murty, M. S. R. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6385. Также в воде, с β -циклодекстрином: см. Reddy, M. S.; Narender, M.; Nageswar, Y. V. D.; Rao, K. R. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6437.

⁷⁰⁸ Mita, T.; Fujimori, I.; Wada, R.; Wen, J.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11252.

⁷⁰⁹ Xichun, F.; Guofu, Q.; Shucui, L.; Hanbing, T.; Lamei, W.; Xianming, H. *Tetrahedron Asymmetry* 2006, 17, 1394.

⁷¹⁰ Granik, V. G.; Pyatin, B. M.; Glushkov, R. G. *Russ. Chem. Rev.* 1971, 40, 747. См. p. 749.

⁷¹¹ См. Vogel, D. E.; Buchi, G. H. *Org. Synth.* 66, 29. С пиридиновыми солями: см. Poon, K. W. C.; Dudley, G. B. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3923. См. также Saitoh, T.; Ichikawa, J. J. *Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 9696.

⁷¹² Tamao, K.; Kakui, T.; Akita, M.; Iwahara, T.; Kanatani, R.; Yoshida, J.; Kumada, M. *Tetrahedron* 1983, 39, 983; Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 29. О стадии протодесилилирования см. в Habich, D.; Effenberger, F. *Synthesis* 1979, 841. См. также Buncel, E.; Davies, A. G. *J. Chem. Soc.* 1958, 1550.

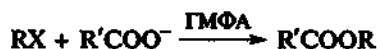
⁷¹³ Sugimoto, M.; Matsunaga, S.; Ito, Y. *Synlett*, 1995, 941.

женного четырехчленного цикла силана (силетана) также образуется соответствующий спирт⁷¹⁴. В случае таких фторирующих реагентов, как ТБАФ или CsF, фтор замещает Ag или SiR₃; дальнейшее окисление пероксидом водорода или надкислотой приводит к спирту. Эту последовательность часто называют *окислением Тамао—Флеминга*⁷¹². Известно несколько вариантов субстратов, для которых включение силильного звена происходит гладко⁷¹⁵. Окисление циклических силанов гидропероксидом приводит к образованию диолов⁷¹⁶.

В. Атака атома углерода алкильной группы группой OCOR

10-17 Алкилирование солей кислот

Алклокси-де-галогенирование



Натриевые соли карбоновых кислот, включая соли таких стерически затрудненных кислот, как мезитойная, быстро взаимодействуют с первичными или вторичными бромидами или иодидами при комнатной температуре в диполярных апротонных растворителях (особенно хорошо в ГМФА) с образованием сложных эфиров карбоновых кислот с высокими выходами⁷¹⁷. Эти реакции идут по механизму S_N2. Для получения карбоксилированной соли можно использовать некоторые основания или основные среды⁷¹⁸. Чаще всего используют соли натрия, но годятся также соли калия, серебра, цезия⁷¹⁹ и замещенного аммония. В важных синтезах используют межфазный катализ⁷²⁰, при этом достигается высокий выход сложных эфиров с первичными, вторичными, бензильными, аллильными и фенацильными галогенидами⁷²¹. Без межфазного катализа в протонных растворителях реакция может быть полезной только для довольно активных галогенидов, таких как бензильные и аллильные (механизм S_N1), но не для третичных алкилгалогенидов, так как вместо этерификации происходит элиминирование⁷²². Возможны и твердофазные методики. Добавление сухой соли карбоновой кислоты и определенного галогенида к оксиду

⁷¹⁴ Sunderhaus, J. D.; Lam, H.; Dudley, G. B. *Org. Lett.* 2003, 5, 4571.

⁷¹⁵ См., например, Matsumoto, Y.; Hayashi, T.; Ito, Y. *Tetrahedron* 1994, 50, 335; Uozumi, Y.; Kitayama, K.; Hayashi, T.; Yanagi, K.; Fukuyo, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1995, 68, 713.

⁷¹⁶ Liu, D.; Kozmin, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 4757.

⁷¹⁷ Shaw, J. E.; Kunerth, D. C. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 1968; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 3721; Pfeiffer, P. E.; Silbert, L. S. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 1373.

⁷¹⁸ Основания включают ДБУ (см. реакцию 17-13). См. Mal, D. *Synth. Commun.* 1986, 16, 331. Cs₂CO₃: Lee, J. C.; Oh, Y. S.; Cho, S. H.; Lee, J. I. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1996, 28, 480. CsF-Целит: Lee, J. C.; Choi, Y. *Synth. Commun.* 1998, 28, 2021.

⁷¹⁹ См. Dijkstra, G.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 4230.

⁷²⁰ См. Starks, C. M.; Liotta, C. *Phase Transfer Catalysis*, Academic Press, NY, 1978, pp. 140–155; Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1977, pp. 85–95.

⁷²¹ См. Clark, J. H.; Miller, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1977, 599.

⁷²² См., однако, Moore, G. G.; Foglia, T. A.; McGahan, T. J. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 2425.

алюминия (в качестве твердого носителя) с применением микроволнового излучения приводит к сложному эфиру (методика, применимая для первичных длинноцепочечных галогенидов)⁷²³. Подобная реакция капроновой кислоты и бензилбромид на твердом хлориде бензилтрибутиламмония под действием микроволнового излучения дает сложный эфир⁷²⁴. Алкилирование ускоряют ионные жидкости при использовании их в качестве растворителя⁷²⁵.

Реакцию спирта и карбоксилатного аниона с диэтилазодикарбоксилатом ($\text{EtOOCN}=\text{NCOOEt}$) и Ph_3P ⁷²⁶ называют *реакцией этерификации Мицунобу*⁷²⁷. В этой реакции могут быть использованы азокрбоксилаты, включая динизопропилазодикарбоксилат и ди-2-метоксиэтилазодикарбоксилат⁷²⁸. Имеются и другие катализаторы Мицунобу⁷²⁹, включая органические⁷³⁰, а также реагенты на полимерной подложке⁷³¹. Был разработан возобновляемый фосфиновый лиганд⁷³². Отметим, что в условиях реакции Мицунобу из спиртов можно получить другие функциональные соединения, включая азиды⁷³³ и тиоцианаты⁷³⁴. Эта реакция также может рассматриваться как S_N2 . Могут также образовываться простые эфиры фенола⁷³⁵. Циклодегидратация Мицунобу 1,2-диолов приводит к эпоксидам⁷³⁶.

Из галогензамещенных кислот действием основания получают лактоны (см. реакцию 16-63). Это превращение легче осуществить с γ - и δ -лактонами, но удалось синтезировать и макроциклические лактоны (например,

⁷²³ Bram, G.; Loupy, A.; Majdoub, M.; Gutierrez, E.; Ruiz-Hitzky, E. *Tetrahedron* 1990, 46, 5167. См. Arrad, O.; Sasson, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 185; Dakka, J.; Sasson, Y.; Khawaled, K.; Bram, G.; Loupy, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 853.

⁷²⁴ Yuncheng, Y.; Yulin, J.; Dabin, G. *Synth. Commun.* 1992, 22, 3109.

⁷²⁵ Brinchi, L.; Germani, R.; Savelli, G. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2027, 6583; Liu, Z.; Chen, Z.-C.; Zheng, Q.-G. *Syntheses* 2004, 33.

⁷²⁶ Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1967, 40, 2380; Camp, D.; Jenkins, I. D. *Aust. J. Chem.* 1988, 41, 1835.

⁷²⁷ But, T. Y. S.; Toy, P. H. *Chemistry: Asian J.* 2007, 2, 1340. См. Ahn, C.; Correia, R.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1751 и ссылки, приведенные там же. См. также Hughes, D. L. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1996, 28, 127; Dembinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 2763; Dandapani, S.; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 3131. Также см. Steinreiber, A.; Stadler, A.; Mayer, S. F.; Faber, K.; Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6283. Хроматографическое разделение продукта см. в Proctor, A. J.; Beautelement, K.; Clough, J. M.; Knight, D. W.; Li, Y. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 5151.

⁷²⁸ Sugimura, T.; Hagiya, K. *Chem. Lett.* 2007, 36, 566.

⁷²⁹ См. Tsunoda, T.; Yamamiya, Y.; Kawamura, Y.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 2529; Tsunoda, T.; Nagaki, M.; Nagino, C.; Kawamura, Y.; Ozaki, F.; Hioki, H.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 2531. Реакции реагентов с фтором см. в Dandapani, S.; Curran, D. P. *Tetrahedron* 2002, 58, 3855.

⁷³⁰ But, T. Y. S.; Toy, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 9636.

⁷³¹ Hamed, A. M.; He, H. S.; Toy, P. H.; Flynn, D. L.; Hanson, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 52.

⁷³² Yoakim, C.; Guse, I.; O'Meara, J. A. *Thavonokham, B. Synlett* 2003, 473.

⁷³³ См. Papeo, G.; Poster, H.; Vianello, P.; Varasi, M. *Synthesis* 2004, 2886.

⁷³⁴ Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Akhlaghinia, B.; Azadi, R. *Synthesis* 2004, 92.

⁷³⁵ Fitzjarrald, V. P.; Pongdee, R. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 3553.

⁷³⁶ García-Delgado, N.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Org. Lett.* 2007, 9, 635.

от 11 до 17 атомов в цикле)⁷³⁷. Интересным вариантом получения пятичленного лактонного цикла⁷³⁸ является обработка 2-этилбензойной кислоты гипервалентным иодом и затем $I_2/h\nu$.

Карбоксилаты меди(I) дают сложные эфиры при взаимодействии с первичными (включая неопентильные, без перегруппировки), вторичными и третичными алкил-, аллил- и винилгалогенидами⁷³⁹. Простые S_N -механизмы в этом случае реализоваться не могут. Винилгалогениды можно превратить в винилацетаты обработкой ацетатом натрия в присутствии хлорида палладия(II)⁷⁴⁰.

В присутствии F^- нуклеофилом может служить и сама карбоновая кислота (но не ее соль)⁷⁴¹. Мезилаты охотно замещаются, например бензойной кислотой/ CsF ⁷⁴². Этим методом из дигалогенидов получают сложные диэфиры⁷⁴¹. Группа $COOH$ легко защищается реакцией COO^- с фенолцилбромидом ($ArCOCH_2Br$)⁷⁴³. Получающийся сложный эфир при желании легко расщепить действием цинка и уксусной кислоты. Диалкилкарбонаты можно синтезировать и без использования фосгена (см. реакцию 16-61) при обработке первичных алкилгалогенидов сухим $KHCO_3$ или K_2CO_3 в условиях межфазного катализа⁷⁴⁴.

Группа $OCOR$ может замещать и другие уходящие группы. Алкилхлорсульфиты ($ROSOCI$) и другие производные серной, сульфоновой и других неорганических кислот при обработке карбоксилат-ионами дают соответствующие сложные эфиры. Действие оксалилхлорида способствует замещению солей карбоксилата⁷⁴⁵. Применение диметилсульфата⁷⁴⁶ или триметилфосфата⁷⁴⁷ позволяет метилировать стерически затрудненные группы $COOH$.

Реакция бензойной кислоты с водным раствором гидроксида лития, а затем с диметилсульфатом приводит метилбензоату⁷⁴⁸. Диметилкарбонат в присутствии 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7-ена (ДБУ) используется для получения сложных метиловых эфиров⁷⁴⁹. Для некоторых субстратов карбоновые кислоты оказываются достаточно сильными нуклеофилами,

⁷³⁷ См. Galli, C.; Mandolini, L. *Org. Synth.* VI, 698; Kimura, Y.; Regen, S. L. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 1533.

⁷³⁸ Togo, H.; Muraki, T.; Yokoyama, M. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 7089.

⁷³⁹ Klumpp, G. W.; Bos, H.; Schakel, M.; Schmitz, R. F.; Vrielink, J. J. *Tetrahedron Lett.* 1975, 3429.

⁷⁴⁰ Yamaji, M.; Fujiwara, Y.; Asano, R.; Teranishi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1973, 46, 90.

⁷⁴¹ Ooi, T.; Sugimoto, H.; Doda, K.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 9245.

⁷⁴² Sato, T.; Otera, J. *Synlett*, 1995, 336.

⁷⁴³ Hendrickson, J. B.; Kandall, L. C. *Tetrahedron Lett.* 1970, 343.

⁷⁴⁴ Verdecchia, M.; Frochi, M.; Palombi, L.; Rossi, L. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 8287. См. также Kadokawa, J.-I.; Habu, H.; Fukamachi, S.; Karasu, M.; Tagaya, H.; Chiba, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 2205.

⁷⁴⁵ Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; James, R. A.; Koike, N.; Procopiou, P. A. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 6273.

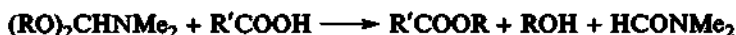
⁷⁴⁶ Grundy, J.; James, B. G.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* 1972, 757.

⁷⁴⁷ Harris, M. M.; Patel, P. K. *Chem. Ind. (London)* 1973, 1002.

⁷⁴⁸ Chakraborti, A. K.; Basak, A.; Grover, V. J. *Org. Chem.* 1999, 64, 8014. См. также Avila-Zaraga, J. G.; Martinez, R. *Synth. Commun.* 2001, 31, 2177.

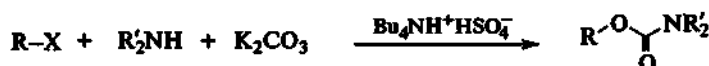
⁷⁴⁹ Shieh, W.-C.; Dell, S.; Repic, O. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5607.

чтобы реакция пошла; примерами таких субстратов могут служить триалкилфосфиты $P(OR)_3$ ⁷⁵⁰ и ацетали диметилформамида⁷⁵¹:



Это S_N2 -процесс, так как происходит обращение конфигурации R. Другая хорошая уходящая группа — это NTs_2 ; дитозиламины довольно хорошо взаимодействуют с ацетат-ионом в диполярных апротонных растворителях⁷⁵²: $RNTs_2 + OAc^- \rightarrow ROAc$. При помощи пирилий-пиридиниевого метода Катрицкого (см. разд. 10.7.3) простые первичные амины можно превратить в ацетаты и бензоаты⁷⁵³. При нагревании с AcO^- в апротонном растворителе четвертичные аммониевые соли разлагаются⁷⁵⁴. Субстратами могут быть и оксониевые ионы⁷⁵⁵: $R_3O^+ + R'COO^- \rightarrow R'COOR + R_2O$. Реакция триацетата калия с алкилгалогенидами дает сложные дитиокарбонные эфиры⁷⁵⁶.

Вариантом этой реакции может быть превращение алкилгалогенидов в карбаматы при их обработке вторичными аминами и K_2CO_3 в условиях межфазного переноса⁷⁵⁷:



Реакция спиртов и алкилгалогенидов может привести к карбонатам⁷⁵⁸. OS II, 5; III, 650; IV, 582; V, 580; VI, 273, 576, 698.

10-18 Расщепление простых эфиров уксусным ангидридом или галогенангидридами

Ацилокси-де-алкоксилирование



Диалкильные простые эфиры можно расщепить действием безводного хлорида железа(III) в уксусном ангидриде⁷⁵⁹ или действием Me_3SiOTf в уксусном ангидриде⁷⁶⁰. В этой реакции обе алкильные группы R

⁷⁵⁰ Szmuszkowicz, J. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1972, 4, 51.

⁷⁵¹ Vorbrüggen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1963, 2, 211; Brechbühler, H.; Büchi, H.; Hatz, E.; Schreiber, J.; Eschenmoser, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1963, 2, 212.

⁷⁵² Curtis, V. A.; Schwartz, H. S.; Hartman, A. F.; Pick, R. M.; Kolar, L. W.; Baumgarten, R. J. *Tetrahedron Lett.* 1977, 1969.

⁷⁵³ См. Katritzky, A. R.; Gruntz, U.; Kenny, D. H.; Rezende, M. C.; Sheikh, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 430.

⁷⁵⁴ Wilson, N. D. V.; Joule, J. A. *Tetrahedron* 1968, 24, 5493.

⁷⁵⁵ Raber, D. J.; Gariano, Jr., P.; Brod, A. O.; Gariano, A.; Guida, W. C.; Guida, A. R.; Herbst, M. D. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 1149.

⁷⁵⁶ Zheng, T.-C.; Burkart, M.; Richardson, D. E. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 603.

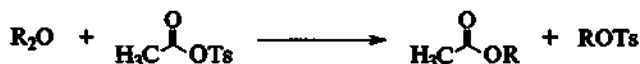
⁷⁵⁷ Gómez-Parra, V.; Sánchez, F.; Torres, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1987, 695.

⁷⁵⁸ Dueno, E. E.; Chu, F.; Kim, S.-I.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1843. Также см. Yoshida, M.; Fujita, M.; Ishii, T.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4874.

⁷⁵⁹ Ganem, B.; Small, Jr., V. M. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 3728.

⁷⁶⁰ Procopiou, P. A.; Baugh, S. P. D.; Flack, S. S.; Inglis, G. G. A. *Chem. Commun.* 1996, 2625.

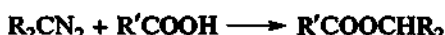
входят в состав ацетатов. Выходы составляют от умеренных до высоких. Расщепление простых эфиров можно проводить также действием смешанного ангидрида уксусной и *m*-толуолсульфоновой кислот⁷⁶¹:



β -Гидроксикалкарбоксилаты образуются при действии на эпоксиды карбоновых кислот или карбоксилат-ионов в присутствии подходящего катализатора⁷⁶². При раскрытии тетрагидрофурана хлорангидридами и галогенидами самария⁷⁶³ или BCl_3 ⁷⁶⁴ образуется *O*-ацил-4-иод-1-бутанол. В узкоспециализированном превращении реакция эпоксидов с диоксидом углерода и $ZnCl_2$ в ионной жидкости приводит к образованию циклического карбоната⁷⁶⁵. В результате взаимодействия эпоксидов с CO и метанолом в присутствии 10% 3-гидроксипиридина и 5% $Co_2(CO)_8$ получается сложный β -гидроксиметилловый эфир⁷⁶⁶.

OS VIII, 13.

10-19 Алкилирование карбоновых кислот диазосоединениями Гидро,ацилокси-де-диазо-дизамещение



Карбоновые кислоты можно превратить в сложные эфиры под действием диазосоединений по реакции практически такой же, как реакция 10-11. В отличие от спиртов карбоновые кислоты довольно быстро взаимодействуют при комнатной температуре; с увеличением кислотности их реакционная способность возрастает. Эту реакцию используют, когда важно получить высокие выходы эфиров и когда кислота неустойчива при повышенных температурах. По причине доступности наиболее часто применяют диазометан (CH_2N_2)⁶⁵⁴ (для получения метиловых эфиров) и диазокетон. Механизм такой же, как показан для реакции 10-11.

OS V, 797.

Г. Другие кислородсодержащие нуклеофилы

10-20 Образование оксониевых солей Диалкилоксонии-де-галогенирование



⁷⁶¹ Karger, M. H.; Mazur, Y. J. *Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 3878. См. также Coffi-Nketsia, S.; Kergomard, A.; Tautou, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1967, 2788.

⁷⁶² См. Otera, J.; Matsuzaki, S. *Synthesis* 1986, 1019; Deardorff, D. R.; Myles, D. C. *Org. Synth.*, 67, 114.

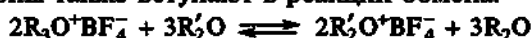
⁷⁶³ Kwon, D. W.; Kim, Y. H.; Lee, K. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 9488.

⁷⁶⁴ Malladi, R. R.; Kabalka, G. W. *Synth. Commun.* 2002, 32, 1997.

⁷⁶⁵ Li, F.; Xiao, L.; Xia, C.; Hu, B. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8307.

⁷⁶⁶ Denmark, S. E.; Ahmad, M. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 9630.

Алкилгалогениды можно алкилировать простыми эфирами или кетонами с образованием оксониевых солей в том случае, когда есть очень слабый отрицательно заряженный нуклеофил, который может выступать противоионом, и кислота Льюиса, которая может связывать X^- ⁷⁶⁷. Типичная методика состоит в обработке алкилгалогенида эфиром или кетоном в присутствии $AgBF_4$ или $AgSbF_6$. Ион серебра служит для связывания X^- , а BF_4^- или SbF_6^- становится противоионом. Согласно другой методике, алкилгалогенид обрабатывают комплексом, образующимся при взаимодействии кислородсодержащего соединения и кислоты Льюиса, например $R_2O \cdot BF_3 + RX \rightarrow R_2O^+ BF_4^-$, однако наилучшие результаты получаются, когда в одной молекуле присутствуют и атомы кислорода, и атомы галогена, вследствие чего образуется циклический оксониевый ион. Простые эфиры и оксониевые ионы также вступают в реакции обмена:



OS V, 1080, 1096, 1099; VI, 1019.

10-21 Синтез пероксидов и гидропероксидов

Гидроперокси-де-галогенирование



Гидропероксиды можно получать из алкилгалогенидов, эфиров серной или сульфоновых кислот, а также из спиртов воздействием пероксида водорода в щелочном растворе, где он в действительности существует в виде HO_2^- ⁷⁶⁸. Для получения диалкилпероксидов используют пероксид натрия ($2RX + Na_2O_2 \rightarrow ROOR$). Другой метод, позволяющий синтезировать первичные, вторичные и третичные гидропероксиды и пероксиды, включает обработку алкилгалогенида пероксидом водорода или пероксидом в присутствии трифторацетата серебра ⁷⁶⁹. Пероксиды можно также получить ⁷⁷⁰ действием супероксида калия KO_2 на алкилбромиды или алкилтозилаты в присутствии краун-эфиров (однако в качестве побочных продуктов могут образоваться спирты ⁷⁷¹) и по реакции алкилтрифлатов с пероксидом германия или пероксидом олова ⁷⁷².

Аналогичным образом можно получать диацил- и ацилгидропероксиды ⁷⁷³ из ангидридов кислот или ацилгалогенидов либо из карбоновых

⁷⁶⁷ Meerwein, H.; Hederich, V.; Wunderlich, K. *Arch. Pharm.* 1958, 291/63, 541. См. Perst, H. *Oxonium Ions in Organic Chemistry*, Verlag Chemie, Deerfield Beach, FL, 1971, pp. 22–39.

⁷⁶⁸ См. Hiatt, R. в Swern, D. *Organic Peroxides*, Vol. 2, Wiley, NY, 1971, pp. 1–151; Pandiarajan, K. в Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 6, Wiley, NY, 1985, pp. 60–155.

⁷⁶⁹ Cookson, P. G.; Davies, A. G.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 1022. Также см. Bourgeois, M.; Montaudon, E.; Maillard, B. *Synthesis* 1989, 700.

⁷⁷⁰ Johnson, R. A.; Nidy, E. G.; Merritt, M. V. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 7960.

⁷⁷¹ См. San Filippo, Jr., J.; Chern, C.; Valentine, J. S. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 1678; Corey, E. J.; Nicolaou, K. C.; Shibasaki, M.; Machida, Y.; Shiner, C. S. *Tetrahedron Lett.* 1975, 3183.

⁷⁷² Salomon, M. F.; Salomon, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 4290.

⁷⁷³ См. Bouillon, G.; Lick, C.; Schank, K. в Patai, S. *The Chemistry of Peroxides*, Wiley, NY, 1983, pp. 279–309; Hiatt, R.; Swern, D. *Organic Peroxides*, Vol. 2, Wiley, NY, 1971, pp. 799–929.

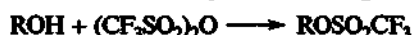
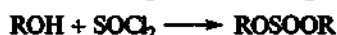
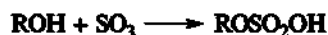
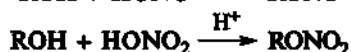
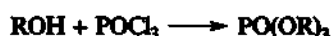
кислот⁷⁷⁴. Диацилпероксиды можно также приготовить взаимодействием карбоновых кислот с пероксидом водорода в присутствии дициклогексилкарбодиимида⁷⁷⁵, серной кислоты, метансульфоновой кислоты или другого дегидратирующего агента. Смешанные алкилацилпероксиды (перэфиры) синтезируют из ацилгалогенидов и гидропероксидов.



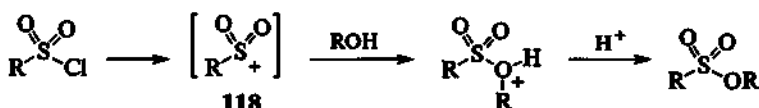
OS III, 619, 649; V, 805, 904; VI, 276.

10-22 Синтез сложных эфиров неорганических кислот

Нитрозоокси-де-гидроксилирование и т. д.



На этих схемах показаны лишь некоторые из многих эфиров неорганических кислот, которые можно получить действием минеральной кислоты или, что еще лучше, ее ангидрида или галогенангидрида на спирты⁷⁷⁶. И хотя для удобства все эти сходные реакции сгруппированы вместе, во многих случаях они не идут как нуклеофильное замещение у R. Другим возможным механизмом является нуклеофильное замещение у центрального атома неорганической кислоты, как при атаке атома кислорода спирта по атому электрофильной серы в 118⁷⁷⁷, или соответствующий S_N2 -механизм (см. т. 3, разд. 16.2.5).



В таких реакциях не происходит разрыва связи алкил—О. Моноэфиры серной кислоты (алкилсерные кислоты), которые применяются в промышленном масштабе (их соли используются как детергенты), можно приготовить обработкой спиртов SO_3 , H_2SO_4 , ClSO_2OH или комплексами SO_3 ⁷⁷⁸. Можно получить первичный сульфонатный эфир, такой как тозилат, в присутствии вторичной спиртовой функциональной группы, когда 4-толуолсульфоновая кислота взаимодействует с 1,2-диолами в присутствии системы Fe^{3+} —монтмориллонит⁷⁷⁹. Для получения сложных сульфонатных

⁷⁷⁴ См. Silbert, L. S.; Siegel, E.; Swern, D. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 1336.

⁷⁷⁵ Greene, F. D.; Kazan, J. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 2168.

⁷⁷⁶ См. Salomaa, P.; Kankaanperä, A.; Pihlaja, K. в Patai, S. *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, pt. 1, Wiley, NY, 1971, pp. 481–497.

⁷⁷⁷ См. Aldred, S. E.; Williams, D. L. H.; Garley, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1982, 777.

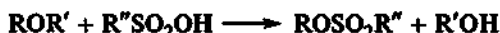
⁷⁷⁸ Sandler, S. R.; Karo, W. *Organic Functional Group Preparations*, 2nd ed., Vol. 3, Academic Press, NY, 1989, pp. 129–151.

⁷⁷⁹ Choudary, B. M.; Chowdary, N. S.; Kantam, M. L. *Tetrahedron* 2000, 56, 7291.

эфиров используют полимерсвязанные реагенты⁷⁸⁰. С использованием N,N-дифтриланилина и K_2CO_3 под действием микроволнового излучения был получен трифлат фенола⁷⁸¹. Сульфинозные сложные эфиры часто получают из спиртов и сульфенилхлоридов, а в присутствии цинхониевых алкалоидов реакция энантиоселективна⁷⁸².

Удобным способом получения алкилнитритов⁷⁸³ служит реакция обмена $RONH + R'ONO \rightarrow RONO + R'OH$, где $R = t-Bu$ ⁷⁸⁴. Первичные амины можно превращать в алкилнитраты ($RNH_2 \rightarrow RONO_2$) под действием N_2O_4 при $-78^\circ C$ в присутствии избытка амидинового основания⁷⁸⁵. Условия реакции Мицунобу (10-17) можно использовать для получения сложных фосфатных эфиров фосфорной и фосфиновой кислот. Реакция образования сложных циклических фосфонатных эфиров может происходить внутримолекулярно⁷⁸⁶.

В качестве субстратов вместо спиртов часто используют алкилгалогениды. При этом обычно берут соль неорганической кислоты, тогда реакция идет как нуклеофильное замещение у атома углерода. В качестве важного примера можно привести реакцию алкилгалогенидов с нитратом серебра, приводящую к алкилнитратам (реакция часто применяется как тест на алкилгалогениды). В некоторых случаях наблюдается конкуренция со стороны центрального атома. Так, нитрит-ион, будучи амбидентным нуклеофилом, может давать нитриты или нитросоединения (см. реакцию 10-42)⁷⁸⁷. Диалкильные и ариалкильные простые эфиры, например, можно расщепить действием безводных сульфоновых кислот⁷⁸⁸:



Группа R'' может быть алкильной или арильной. Для диалкильных эфиров реакция не заканчивается на приведенной выше стадии, так как $R'OH$ под действием сульфоновой кислоты быстро превращается в $R'OR'$ (реакция 10-12). Последний, в свою очередь, расщепляется до $R'OSO_2R''$, поэтому продуктом является смесь двух сульфонатов. Расщепление ариалкильных простых эфиров всегда приводит к фенолу, который в этих условиях превращается в эфир. Подобным же образом простые эфиры можно расщепить действием смешанных ангидридов сульфоновых и карбоновых кислот⁷⁸⁹ (последние получают по реакции 16-68). β -Гидроксиалкилперхлораты⁷⁹⁰ и сульфонаты можно приготовить из

⁷⁸⁰ Vignola, N.; Dahmen, S.; Enders, D.; Brise, S. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7833.

⁷⁸¹ Bengtson, A.; Hallberg, A.; Larhed, M. *Org. Lett.* 2002, 4, 1231.

⁷⁸² Shibata, N.; Matsunaga, M.; Fukuzumi, T.; Nakamura, S.; Toru, T. *Synlett* 2005, 1699.

⁷⁸³ См. Williams, D. L. H. *Nitrosation*, Cambridge University Press, Cambridge, 1988, pp. 150-172.

⁷⁸⁴ Doyle, M. P.; Terpstra, J. W.; Pickering, R. A.; LePoire, D. M. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3379. См. Williams, D. L. H. *Nitrosation*, Cambridge University Press, Cambridge, 1988, pp. 150-156.

⁷⁸⁵ Barton, D. H. R.; Narang, S. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1977, 1114.

⁷⁸⁶ Pungente, M. D.; Weiler, L. *Org. Lett.* 2001, 3, 643.

⁷⁸⁷ См. Boguslavskaya, L. S.; Chuvatkin, N. N.; Kartashov, A. V. *Russ. Chem. Rev.* 1988, 57, 760.

⁷⁸⁸ Klamann, D.; Weyerstahl, P. *Chem. Ber.* 1965, 98, 2070.

⁷⁸⁹ Karger, M. H.; Mazur, Y. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 532, 540.

⁷⁹⁰ См. Zefirov, N. S.; Zhdankin, V. V.; Koz'min, A. S. *Russ. Chem. Rev.* 1988, 57, 1041.

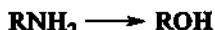
эпоксидов⁷⁹¹. Эпоксиды и оксетаны дают α, ω -динитраты под действием N_2O_5 ⁷⁹². Азиридины и азетидины взаимодействуют аналогично с образованием нитраминонитратов; например, N-бутилазетидин дает $NO_2OCH_2CH_2CH_2N(Bu)NO_2$ ⁷⁹².

Фосфинатные эфиры получают реакциями типа переэтерификации (16-64) из спиртов и других фосфинатов⁷⁹³.

OS II, 106, 108, 109, 112, 204, 412; III, 148, 471; IV, 955; V, 839; VIII, 46, 50, 616. Также см. OS II, 111.

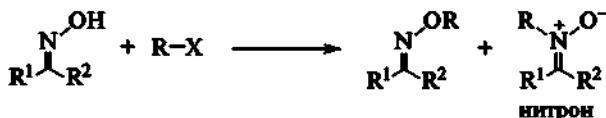
10-23 Синтез спиртов из аминов

Гидроксиде-аминирование



Это редкое превращение. Существует прямой метод, когда первичный амин вводят во взаимодействие с KOH в диэтиленгликоле при 210 °C⁷⁹⁴. Реакция (S)-фенилэтиламина и бис(хлорангидрида) 1,2-бензолсульфоновой кислоты с последующей обработкой KNO_2 и 18-краун-6 приводит к образованию 70% (R)-фенилэтилового спирта с 40%-м энантиомерным избытком⁷⁹⁵.

10-24 Алкилирование оксимов⁷⁹⁶



Оксимы можно алкилировать алкилгалогенидами или алкилсульфатами. Побочно идет N-алкилирование, приводящее к нитрону⁷⁹⁷. Относительные выходы эфира оксима и нитрона зависят от природы и строения реагентов и от условий реакции⁷⁹⁸. Например, *анти*-бензальдоксимы дают нитроны, тогда как из *син*-изомеров получаются эфиры оксимов⁷⁹⁹.

OS III, 172; V, 1031. См. также OS V, 269; VI, 199.

⁷⁹¹ Zefirov, N. S.; Kirin, V. N.; Yur'eva, N. M.; Zhdankin, V. V.; Kozmin, A. S. *J. Org. Chem. USSR* 1987, 23, 1264.

⁷⁹² Golding, P.; Millar, R. W.; Paul, N. C.; Richards, D. H. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2731, 2735.

⁷⁹³ Han, L.-B.; Zhao, C.-Q. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10121.

⁷⁹⁴ Rahman, S. M. A.; Ohno, H.; Tanaka, T. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8007.

⁷⁹⁵ Sørbye, K.; Tautermann, C.; Carlsen, P.; Fiksdahl, A. *Tetrahedron Asymmetry*, 1998, 9, 681.

⁷⁹⁶ См. Abele, E.; Lukevics, E. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2000, 32, 235.

⁷⁹⁷ См. Torrsell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH, NY, 1988, pp. 75–93; Katritzky, A. R.; Cui, X.; Long, Q.; Yanga, B.; Wilcox, A. L.; Zhang, Y.-K. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2000, 32, 175.

⁷⁹⁸ См. Reutov, O. A.; Beletskaya, I. P.; Kurts, A. L. *Ambident Anions*, Plenum, NY, 1983, pp. 262–272.

⁷⁹⁹ Buehler, E. *J. Org. Chem.* 1967, 32, 261.

10.8.2. Нуклеофилы, содержащие серу

Соединения серы⁸⁰⁰ — более сильные нуклеофилы, чем их кислородные аналоги (см. разд. 10.7.2), поэтому в большинстве случаев эти реакции идут быстрее и более гладко, чем соответствующие реакции кислородсодержащих нуклеофилов. Есть доказательства того, что некоторые из этих реакций протекают по *SET*-механизму⁸⁰¹.

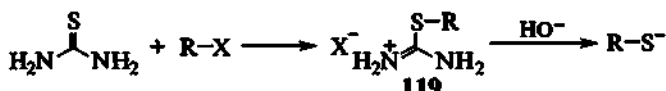
А. Атака группы SH атома углерода алкильной группы

10-25 Образование тиолов⁸⁰²

Меркапто-де-галогенирование



Гидросульфид натрия (NaSH) — намного более удобный реагент для синтеза тиолов (меркаптанов) из алкилгалогенидов, чем сероводород (H_2S), и поэтому используется чаще других⁸⁰³. Его легко получить, барботируя сероводород через щелочной раствор, используется также гидросульфид на полимерной смоле. Реакция наиболее ценна для первичных галогенидов; выходы в случае вторичных субстратов намного ниже, а с третичными галогенидами эта реакция не идет, так как преобладает элиминирование. Вместо галогенидов можно использовать эфиры серной или сульфоновых кислот. Побочно часто образуются тиоэфиры⁸⁰⁴. Превращение можно также достичь в нейтральных условиях обработкой первичного галогенида F^- ⁸⁰⁵ и сульфидом олова (например, $\text{Ph}_3\text{SnSSnPh}_3$). Косвенный метод получения тиолов состоит в обработке алкилгалогенида тиомочевинной с образованием соли изотиурония (119), которая расщепляется до тиолов действием щелочи или амина с большой молекулярной массой:



Другими косвенными методами являются взаимодействие галогенида с силилтиолами и КН с последующей обработкой фторид-ионом и водой⁸⁰⁶, а также гидролиз солей Бунте (см. реакцию 10-28).

⁸⁰⁰ См. Bernardi, F.; Csizmadia, I. G.; Mangini, A. *Organic Sulfur Chemistry*, Elsevier, NY, 1985; Oae, S. *Organic Chemistry of Sulfur*, Plenum, NY, 1977. По соединениям селена см. Krief, A.; Hevesi, L. *Organoselenium Chemistry I*, Springer, NY, 1988; Liotta, D. *Organoselenium Chemistry*, Wiley, NY, 1987.

⁸⁰¹ См. Ashby, E. C.; Park, W. S.; Goel, A. B.; Su, W. J. *Org. Chem.* 1985, 50, 5184.

⁸⁰² См. Wardell, J. L. в Patai, S. *The Chemistry of the Thiol Group*, pt. 1, Wiley, NY, 1974, pp. 179–211.

⁸⁰³ Bandgar, B. P.; Sadavarte, V. S.; Uppalla, L. S. *Chem. Lett.* 2000, 1304.

⁸⁰⁴ См. Vasil'tsov, A. M.; Trofimov, B. A.; Amosova, S. V. *J. Org. Chem. USSR* 1983, 19, 1197.

⁸⁰⁵ Gingras, M.; Harpp, D. N. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 1397.

⁸⁰⁶ Miranda, E. I.; Diaz, M. J.; Rosado, I.; Soderquist, J. A. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3221; Rane, A. M.; Miranda, E. I.; Soderquist, J. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3225.

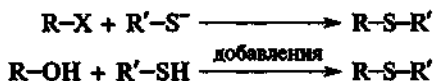
Тиолы можно также получить из спиртов. Один из методов состоит в обработке спирта сероводородом в присутствии такого катализатора, как оксид алюминия⁸⁰⁷, но этот метод ограничен первичными спиртами. Другой метод включает взаимодействие с реагентом Лоувессона (см. реакцию 16-10)⁸⁰⁸. Третичные нитросоединения дают тиолы ($\text{RNO}_2 \rightarrow \text{RSH}$), когда подвергаются обработке серой и сульфидом натрия, а затем амальгамированным алюминием⁸⁰⁹.

OS III, 363, 440; IV, 401, 491; V, 1046; VIII, 592. См. также OS II, 345, 411, 573; IV, 232; V, 223; VI, 620.

Б. Атака атома углерода алкильной группы группой SH или S

10-26 Образование тиоэфиров

Алкилтио-де-галогенирование; алкилтио-де-гидроксигирование



Тиоэфиры (сульфиды) можно получить обработкой алкилгалогенидов солями тиолов (тиолят-ионами)⁸¹⁰. Группа R' может быть алкильной или арильной, а для депротонирования тиола можно использовать литийорганические основания⁸¹¹. Аналогично реакции 10-25 RX не должен быть третичным галогенидом, а вместо галогенидов можно использовать сложные эфиры серной или сульфоновых кислот. Так же как и в реакции Вильямсона (реакция 10-8), выход можно улучшить применением межфазного катализа⁸¹². В присутствии таких оснований, как ДБУ (реакция 17-13)⁸¹³ или CsF⁸¹⁴, тиолы напрямую реагируют с алкилгалогенидами. Можно использовать другие уходящие группы, как в реакции тиолов с пропаргилкарбонатами, катализируемых рутением⁸¹⁵. Винилсульфиды можно получить обработкой винилбромидов PhS^- в присутствии никелевого комплекса⁸¹⁶ или $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

⁸⁰⁷ Lucien, J.; Barrault, J.; Guisnet, M.; Maurel, R. *Nouv. J. Chim.* 1979, 3, 15.

⁸⁰⁸ Nishio, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1993, 1113.

⁸⁰⁹ Kornblum, N.; Widmer, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 7086.

⁸¹⁰ См. Peach, M. E. в Patai, S. *The Chemistry of the Thiol Groups*, pt. 2, Wiley, NY, 1974, pp. 721-735.

⁸¹¹ Yin, J.; Pidgeon, C. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 5953.

⁸¹² См. Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Phase Transfer Catalysts in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1977, pp. 221-233. Также см. Salvatore, R. N.; Smith, R. A.; Nischwitz, A. K.; Gavi, T. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8931.

⁸¹³ Ono, N.; Miyake, H.; Saito, T.; Kaji, A. *Synthesis* 1980, 952. См. также Ferreira, J. T. B.; Comasseto, J. V.; Braga, A. L. *Synth. Commun.* 1982, 12, 595; Ando, W.; Furuhashi, T.; Tsumaki, H.; Sekiguchi, A. *Synth. Commun.* 1982, 12, 627.

⁸¹⁴ Shah, S. T. A.; Khan, K. M.; Heinrich, A. M.; Voelter, W. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 8281.

⁸¹⁵ Kondo, T.; Kanda, Y.; Baba, A.; Fukuda, K.; Nakamura, A.; Wada, K.; Morisaki, Y.; Mitsudo, T.-a. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 12960.

⁸¹⁶ Cristau, H. J.; Chabaud, B.; Labaudiniere, R.; Christol, H. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 875.

В другом варианте Ag-соль энтиола вводят во взаимодействие с иодметаном, при этом образуется соответствующий метилвинилсульфид⁸¹⁷.

В некоторых случаях спирты можно превратить в тиоэфиры по реакции с тиолами. Третичные спирты взаимодействуют с тиолами в присутствии серной кислоты с образованием тиоэфиров; лучше всего реакция протекает с третичными субстратами⁸¹⁸. Эта реакция подобна 10-12. Тиофенол взаимодействует с пропаргиловыми спиртами в присутствии рутения в качестве катализатора с образованием пропаргиловых тиоэфиров⁸¹⁹. Первичные и вторичные спирты можно превратить в арилалкилсульфиды ($ROH \rightarrow RSAg$) с высоким выходом при их обработке Bu_3P и N-(арилтио)сукцинимидом в бензоле⁸²⁰. Иод катализирует аллильное алкилирование тиолов⁸²¹. Тиоэфиры RSR' получают из спирта ROH и галогенида $R'Cl$ при действии тетраметилтиомочевина $Me_2NC(=S)NMe_2$ с последующей обработкой $NaNH$ ⁸²².

Тиолят-ионы полезны для деметилирования некоторых простых эфиров⁸²³, сложных эфиров, аминов и четвертичных аммониевых солей. Арилметилловые простые эфиры⁸²⁴ могут расщепляться при нагревании с EtS^- в диполярном апротонном растворителе, например в ДМФА: $ROAr + EtS^- \rightarrow ArO^- + EtSR$ ⁸²⁵. Аллильные сульфиды получают при взаимодействии аллилкарбонатов ($ROCOOMe$, R = аллильная группа) с тиолом и $Pd(0)$ в качестве катализатора⁸²⁶. Хороший метод деметилирования четвертичных солей аммония состоит в их кипячении с PhS^- в бутаноне⁸²⁷.

Метильная группа отщепляется легче, чем другие алкильные группы (такие как этильная), и хотя существует конкуренция в уходе между ними, все же бензильные и аллильные группы отщепляются еще легче — это лежит в основе полезного метода элиминирования бензильных и алкильных групп от четвертичных аммониевых солей, даже когда в субстрате одновременно присутствуют и метильные группы⁸²⁸.

⁸¹⁷ Ochiai, M.; Hirobe, M.; Miyamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 9046.

⁸¹⁸ См. Cain, M. E.; Evans, M. B.; Lee, D. F. *J. Chem. Soc.* 1962, 1694.

⁸¹⁹ Inada, Y.; Nishibayashi, Y.; Hidai, M.; Uemura, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 15172.

⁸²⁰ Walker, K. A. M. *Tetrahedron Lett.* 1977. По другим методам преобразования спиртов в сульфиды см. ссылки в этой статье. См. также Cleary, D. G. *Synth. Commun.* 1989, 19, 737.

⁸²¹ Zhang, X.; Rao, W.; Chan, P. W. H. *Synlett* 2008, 2204.

⁸²² Fujisaki, S.; Fujiwara, I.; Norisue, Y.; Kajigacshi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1985, 58, 2429.

⁸²³ См. Evers, M. *Chem. Scr.* 1986, 26, 585.

⁸²⁴ Также см. Hanessian, S.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2305; Williard, P. G.; Fryhle, C. B. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 3731; Node, M.; Nishide, K.; Fuji, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 4275; Evers, M.; Christiaens, L. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 377; Tiecco, M. *Synthesis* 1983, 749.

⁸²⁵ Feutrill, G. I.; Mirrington, R. N. *Tetrahedron Lett.* 1970, 1327, *Aust. J. Chem.* 1972, 25, 1719, 1731.

⁸²⁶ Goux, C.; Lhoste, P.; Sinou, D. *Tetrahedron* 1994, 50, 10321.

⁸²⁷ Shamma, M.; Deno, N. C.; Remar, J. F. *Tetrahedron Lett.* 1966, 1375. Альтернативные методики см. в Hutchins, R. O.; Dux, F. J. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 1961; Posner, G. H.; Ting, J. *Synth. Commun.* 1974, 4, 355.

⁸²⁸ Kametani, T.; Kigasawa, T.; Hiiragi, M.; Wagatsuma, N.; Wakisaka, K. *Tetrahedron Lett.* 1969, 635.

Симметричные тиоэфиры ($R-S-R$) также образуются при взаимодействии алкилгалогенидов ($R-X$) с сульфидом натрия (Na_2S)⁸²⁹ и в реакции $S(MgBr)_2$ с алкилгалогенидами⁸³⁰. Эту реакцию можно проводить и внутримолекулярно, добавляя сульфид-ионы к 1,4-, 1,5- или 1,6-дигалогенидам и получая пяти-, шести- и семичленные⁸³¹ серосодержащие гетероциклы. Сообщалось о получении этим способом циклов большего размера⁸³².

Геминальные дигалогениды можно превратить в дитиоацетали $RCH(SR')_2$ ⁸³³, а ацетали — в монотиоацетали $R_2C(OR')(SR^2)$ ⁸³⁴ и в дитиоацетали⁸³⁵. В результате совместного использования CS_2 и $NaBH_4$ из 1,3-дибромпропана получали 1,3-дициан⁸³⁶.

Если в качестве субстрата взять эпоксид⁸³⁷, то реакция с $PhSeSnBu_3/BF_3 \cdot OEt_2$ ⁸³⁸ приводит к соответствующему β -гидроксиселениду в условиях, аналогичных реакции 10-25. Реакция эпоксида с Ph_3SiSH с последующей обработкой Bu_4NF приводит к гидрокситиолам⁸³⁹.

Эпоксиды можно также напрямую превратить в эписульфиды⁸⁴⁰ при обработке: сульфидом фосфина, например Ph_3PS ⁸⁴¹; тиомочевинной и тетраизопропоксидом титана⁸⁴² или тиомочевинной и $LiBF_4$ в ацетонитриле⁸⁴³; NH_4SCN и $TiO(tfa)_2$ ⁸⁴⁴; $(EtO)_2P(=O)H/S/Al_2O_3$ ⁸⁴⁵; $KSCN$ и $InBr_3$ ⁸⁴⁶ и $KSCN$ в ионных жидкостях⁸⁴⁷ (см. т. 1, разд. 9.4.3). 2,4,6-Трихлор-1,3,5-триазин катализирует это превращение в реакциях без растворителей⁸⁴⁸.



⁸²⁹ С другим реагентом: Harpp, D. N.; Gingras, M.; Aida, T.; Chan, T. H. *Synthesis* 1987, 1122.

⁸³⁰ Nedugov, A. N.; Pavlova, N. N. *Zhur. Org. Khim.*, 1992, 28, 1401 (Engl. 1103).

⁸³¹ Tan, L. C.; Pagni, R. M.; Kabalka, G. W.; Hillmyer, M.; Woosley, J. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 7709.

⁸³² См. Singh, A.; Mehrotra, A.; Regen, S. L. *Synth. Commun.* 1981, 11, 409.

⁸³³ См., например, Wähälä, K.; Ojanperä, I.; Häyri, L.; Hase, T. A. *Synth. Commun.* 1987, 17, 137.

⁸³⁴ Sato, T.; Kobayashi, T.; Gojo, T.; Yoshida, E.; Otera, J.; Nozaki, H. *Chem. Lett.* 1987, 1661.

⁸³⁵ Frouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Hazarkhani, H. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 7527 и ссылки, приведенные там же; Ranu, B. C.; Das, A.; Samanta, S. *Synlett* 2002, 727.

⁸³⁶ Wan, Y.; Kurchan, A. N.; Barnhurst, L. A.; Kutateladze, A. G. *Org. Lett.* 2000, 2, 1133.

⁸³⁷ Chini, M.; Crotti, P.; Giovani, E.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Synlett*, 1992, 303.

⁸³⁸ Nishiyama, Y.; Ohashi, H.; Itoh, K.; Sonoda, N. *Chem. Lett.* 1998, 159.

⁸³⁹ Brittain, J.; Garreau, Y. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3363.

⁸⁴⁰ См. Fokin, A. V.; Kolomiets, A. F. *Russ. Chem. Rev.* 1975, 44, 138. Выделены основные промежуточные продукты: Kleiner, C. M.; Horst, L.; Würtele, C.; Wende, R.; Schreiner, P. R. *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 1397. См. Das, B.; Reddy, V. S.; Krishnaiah, M. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 8471.

⁸⁴¹ Chan, T. H.; Finkenbine, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 2880.

⁸⁴² Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4114. Также см. Bouda, H.; Borredon, M. E.; Delmas, M.; Gaset, A. *Synth. Commun.* 1987, 17, 943, 1989, 19, 491.

⁸⁴³ Kazemi, F.; Kiasat, A. R.; Ebrahimi, S. *Synth. Commun.* 2003, 33, 595.

⁸⁴⁴ Iranpoor, N.; Zeynizadeh, B. *Synth. Commun.* 1998, 28, 3913. См. также Tamami, B.; Kolahdoozan, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 1535.

⁸⁴⁵ Kaboudin, B.; Norouzi, H. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 1283.

⁸⁴⁶ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Bakshya, G. *Synlett* 2003, 396.

⁸⁴⁷ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, Ch. S.; Rajasekhara, K. J. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 2525.

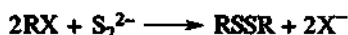
⁸⁴⁸ Bandgar, B. P.; Joshi, N. S.; Kamble, V. T. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4775.

Селениды (селенэфиры) и теллуриды можно получить из RSe^- и RTe^- ⁸⁴⁹, а также из селена и боргидрида на ионообменной смоле с последующей обработкой галогенидом⁸⁵⁰. Сообщалось о катализируемой действием La/I_2 реакции дифенилдиселенида с первичными алкилиодидами, приводящей к арилалкильным селенидам⁸⁵¹. В реакции с алкилгалогенидами используется InI ⁸⁵². Известен синтез третичного алкилселенида из третичного алкилгалогенида с участием Zn ⁸⁵³. Диарилселениды ($Ar-Se-Ar'$) получали взаимодействием арилиодидов с оловосодержащими реагентами ($ArSeSnR_3$) и $Pd(0)$ в качестве катализатора⁸⁵⁴. Взаимодействием альдегида с $PhSe(N-фталимид)$ синтезировали α -селеноальдегиды⁸⁵⁵.

OS II, 31, 345, 547, 576; III, 332, 751, 763; IV, 396, 667, 892, 967; V, 562, 780, 1046; VI, 5, 31, 268, 364, 403, 482, 556, 601, 683, 704, 737, 833, 859; VII, 453; VIII, 592. См. также OS VI, 776.

10-27 Образование дисульфидов⁸⁵⁶

Дигио-де-дигалоген-*aggre*-замещение



Дисульфиды синтезируют действием дисульфид-ионов на алкилгалогениды, а также косвенным путем по реакции солей Бунте (см. реакцию 10-28) с кислыми растворами иодида, тиоцианат-иона или тиомочевины⁸⁵⁷ либо пиролизом или обработкой пероксидом водорода. Алкилгалогениды образуют дисульфиды при кипячении с серой и $NaOH$ ⁸⁵⁸. Некоторые соединения молибдена, например $(BuNEt_3)_6Mo_7S_{24}$, превращают алкилгалогениды в дисульфиды⁸⁵⁹.

В OS такие реакции не описаны, но аналогичная методика получения полисульфида приведена в OS IV, 295.

⁸⁴⁹ Cohen, R. J.; Fox, D. L.; Salvatore, R. N. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4265. Также см. Monahan, R.; Brown, D.; Waykole, L.; Liotta, D. в Liotta, D. C. *Organoselenium Chemistry*, Wiley, NY, 1987, pp. 207–241.

⁸⁵⁰ Yanada, K.; Fujita, T.; Yanada, R. *Synlett*, 1998, 971.

⁸⁵¹ Nishino, T.; Okada, M.; Kuroki, T.; Watanabe, T.; Nishiyama, Y.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 8696. Также был использован цинк в водной среде: Bieber, L. W.; de Sá, A. C. P. F.; Menezes, P. H.; Goncalves, S. M. C. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4597.

⁸⁵² Mumbunjong, W.; Lee, E. H.; Chavasiri, W.; Jang, D. O. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8769.

⁸⁵³ Krief, A.; Derock, M.; Lacroix, D. *Synlett* 2005, 2832.

⁸⁵⁴ Nishiyama, Y.; Tokunaga, K.; Sonoda, N. *Org. Lett.* 1999, 1, 1725.

⁸⁵⁵ Wang, J.; Li, H.; Mei, Y.; Lou, B.; Xu, D.; Xie, D.; Guo, H.; Wang, W. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 5678.

⁸⁵⁶ См. Arisawa, M.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 125, 6624.

⁸⁵⁷ Milligan, B.; Swan, J. M. *J. Chem. Soc.* 1962, 2712.

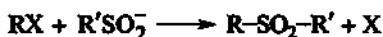
⁸⁵⁸ Chorbadjiev, S.; Roumian, C.; Markov, P. *J. Prakt. Chem.* 1977, 319, 1036. Пример использования микроволнового излучения см. в Wang, J.-X.; Gao, L.; Huang, D. *Synth. Commun.* 2002, 32, 963.

⁸⁵⁹ См. Polshettiwar, V.; Nivsarkar, M.; Acharya, J.; Kaushik, M. P. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 887.

10-28 Образование солей Бунте**Сульфонатотно-де-галогенирование**

Первичные и вторичные (но не третичные) алкилгалогениды легко превращаются в соли Бунте ($RSSO_3^-$) при их обработке тиосульфат-ионами⁸⁶⁰. Соли Бунте можно гидролизовать кислотами, что приведет к соответствующим тиолам⁸⁶¹, или превратить в дисульфиды, тетрасульфиды или пентасульфиды⁸⁶².

OS VI, 235.

10-29 Алкилирование солей сульфиновых кислот**Алкилсульфонил-де-галогенирование**

Алкилгалогениды или алкилсульфаты при обработке солями сульфиновых кислот дают сульфоны⁸⁶³. Катализируемая палладием реакция с хиральным комплексообразующим реагентом приводит к образованию сульфонов с умеренной асимметрической индукцией⁸⁶⁴. Побочно могут образовываться алкилсульфинаты ($R'SO-OR$)⁸⁶⁵. Тозилсульфинат натрия реагирует с ациклическими ацетальдами в присутствии катализатора Pd с получением соответствующего сульфона⁸⁶⁶. В присутствии ДБУ могут быть использованы сами сульфоновые кислоты (см. реакцию 17-13)⁸⁶⁷. Сульфонилгалогениды взаимодействуют с аллильными галогенидами в присутствии $AlCl_3-Fe$ ⁸⁶⁸, а также с бензилгалогенидами в присутствии $Sm/HgCl_2$ ⁸⁶⁹. Сульфоны также получают при обработке алкилгалогенидов тозилгидразидом⁸⁷⁰. Катализируемое медью(II) кросс-сочетание борорганических кислот с сульфиновыми солями приводит к сульфонам⁸⁷¹. Винилсульфоны получают из $PhSO_2Na$ и солей винилиодиния ($C=C-I^+PhBF_4^-$)⁸⁷².

OS IV, 674; IX, 497. См. также OS VI, 1016.

⁸⁶⁰ Обзор солей Бунте см. в Distler, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1967, 6, 544–553.

⁸⁶¹ Kice, J. L. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 957.

⁸⁶² Milligan, B.; Saville, B.; Swan, J. M. *J. Chem. Soc.* 1963, 3608.

⁸⁶³ См. Schank, K. в Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C. *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*, Wiley, NY, 1988, pp. 165–231, pp. 177–188. Реакции с использованием $MgBr$ -соли арилсульфината: Wu, J.-P.; Emeigh, J.; Su, X.-P. *Org. Lett.* 2005, 7, 1223.

⁸⁶⁴ Eichelmann, H.; Gais, H.-J. *Tetrahedron Asymmetry*, 1995, 6, 643.

⁸⁶⁵ См. Kielbasinski, P.; Zurawinski, R.; Drabowicz, J.; Mikolajczyk, M. *Tetrahedron* 1988, 44, 6687.

⁸⁶⁶ Felpin, F.-X.; Landais, Y. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 6441. Также см. Chandrasekhar, S.; Jagadeeshwar, V.; Saritha, B.; Narsimulu, C. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 6506.

⁸⁶⁷ Biswas, G.; Mal, D. *J. Chem. Res. (S)* 1988, 308.

⁸⁶⁸ Saikia, P.; Laskar, D. D.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Chem. Lett.* 2001, 512.

⁸⁶⁹ Zhang, J.; Zhang, Y. *J. Chem. Res. (S)* 2001, 516.

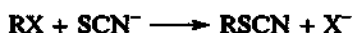
⁸⁷⁰ Ballini, R.; Marcantoni, E.; Petrini, M. *Tetrahedron* 1989, 45, 6791.

⁸⁷¹ Huang, F.; Batey, R. A. *Tetrahedron* 2007, 63, 7667.

⁸⁷² Ochiai, M.; Oshima, K.; Masaki, Y.; Kunishima, M.; Tani, S. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 4829.

10-30 Образование алкилтиоцианатов

Тиоцианато-де-галогенирование



Алкилгалогениды⁸⁷³, а также сложные эфиры серной и сульфоновых кислот при нагревании с тиоцианатом натрия или калия дают алкилтиоцианаты⁸⁷⁴, хотя атака цианат-ионом (реакция 10-44) приводит исключительно к N-алкилированию. Первичные амины можно превратить в тиоцианаты при помощи пирилий-пиридиниевого метода Катрицкого (см. разд. 10.7.3)⁸⁷⁵. Сообщалось о превращении третичных хлоридов в третичные тиоцианаты в реакции с $Zn(SCN)_2$ в пиридине под действием ультразвука⁸⁷⁶.

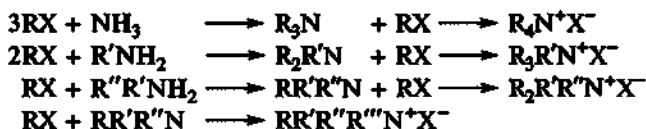
OS II, 366.

10.8.3. Нуклеофилы, содержащие азот

А. Атака атома углерода алкильной группы группами NH_2 , NHR или NR_2

10-31 Алкилирование аминов

Амино-де-галогенирование



Реакция между алкилгалогенидами и аммиаком или первичными аминами обычно непригодна для получения первичных или вторичных аминов, так как последние являются более сильными основаниями, чем аммиак, и сами предпочтительно атакуют субстрат. Однако эта реакция может оказаться весьма полезной для получения третичных аминов⁸⁷⁷ и четвертичных аммониевых солей. Если в качестве нуклеофила выступает аммиак⁸⁷⁸, то три или четыре алкильные группы, связанные с атомом азота в продукте, окажутся одинаковыми. При использовании первичных, вторичных или третичных аминов можно получить соединения, в которых с атомом азота связаны различные алкильные группы. Превращение третичных аминов

⁸⁷³ Renard, P.-Y.; Schwebel, H.; Vayron, P.; Leclerc, E.; Dias, S.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8479. Также был использован реагент $Ph_3P(SCN)_2$, см. Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Shaterian, H. R. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 3439. Также см. Mohanazadeh, F.; Aghvami, M. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7240.

⁸⁷⁴ См. Guy, R. G. в Patai, S. *The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives*, pt. 2, pp. 819–886, Wiley, NY, 1977, pp. 819–886.

⁸⁷⁵ Katritzky, A. R.; Gruntz, U.; Mongelli, N.; Rezende, M. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 1953. См. Tamura, Y.; Kawasaki, T.; Adachi, M.; Tanio, M.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* 1977, 4417.

⁸⁷⁶ Bettadaiah, B. K.; Gurudutt, K. N.; Srinivas, P. *Synth. Commun.* 2003, 33, 2293.

⁸⁷⁷ См. Gibson, M. S. в Patai, S. *The Chemistry of the Amino Group*, Wiley, NY, 1968, pp. 45–55; Spilner, L.; Pappalardo, J. A. *The Acyclic Aliphatic Tertiary Amines*, Macmillan, NY, 1965, pp. 14–29.

⁸⁷⁸ См. Jayaraman, R. в Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 5, Wiley, NY, 1983, pp. 9–83.

в четвертичные соли называется *реакцией Менишуткина*⁸⁷⁹. Иногда этим методом удастся получить первичные амины (при использовании большого избытка аммиака) или вторичные амины (при использовании большого избытка первичного амина). Первичные амины превращают во вторичные⁸⁸⁰, а вторичные — в третичные амины с использованием катализаторов-металлов⁸⁸¹. Для облегчения процесса аминирования применяют ионные жидкости⁸⁸². Также весьма результативным является применение аммиака в метаноле под действием микроволнового излучения⁸⁸³. Воздействие микроволнами также используется в реакции анилина с аллил-иодидами⁸⁸⁴. Бромиды взаимодействуют быстрее, чем хлориды, а вторичные амины реагируют с 3-хлор-1-бромпропаном по атому брома в присутствии Zn и ТГФ⁸⁸⁵. Сообщалось о проведении N-алкилирования с использованием алкилгалогенидов в водной среде⁸⁸⁶.

Добавление основания (кроме амина) облегчает течение реакции. Также используются карбонат натрия⁸⁸⁷ и гидроксид лития⁸⁸⁸. Гидроксид цезия успешно применяли в качестве основания в присутствии молекулярных сит $4 \text{ \AA}$ ⁸⁸⁹, фторид цезия использовали с бензилгалогенидами⁸⁹⁰. Алкилирование анилина проводили с карбонатом калия в ДМСО⁸⁹¹.

Однако метод имеет ограничения, которые хорошо заметны в реакции насыщенного раствора аммиака в 90%-м этаноле с этилбромидом при молярном отношении реагентов 16:1. Выход первичного амина достигал лишь 34,2% (при отношении реагентов 1:1 выход составлял 11,3%)⁸⁹². Приемлемые выходы первичных аминов (при условии, что аммиак взят в большом избытке) дают субстраты лишь одного вида, — α -замещенные кислоты, которые превращаются в аминокислоты. N-Хлорметилактамы также взаимодействуют с аминами с хорошими выходами N-аминометилактама⁸⁹³. Сообщалось

⁸⁷⁹ Обсуждение влияния растворителя: Sola, M.; Lledos, A.; Duran, M.; Bertran, J.; Abboud, J. L. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 2873. Влияние других параметров: Bottini, A. T. *Sel. Org. Transform.* 1970, 1, 89; Persson, J.; Berg, U.; Matsson, O. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5037; Zoltewicz, J. A.; Deady, L. W. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1978, 22, 71; Shaik, S.; Ioffe, A.; Reddy, A. C.; Pross, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 262.

⁸⁸⁰ Lorentz-Petersen, L. L. R.; Jensen, P.; Madsen, R. *Synthesis* 2009, 4110.

⁸⁸¹ Kurosu, M.; Dey, S. S.; Crick, D. C. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4871.

⁸⁸² Lyubimov, S. E.; Davankov, V. A.; Gavrilov, K. N. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 2721.

⁸⁸³ Saulnier, M. G.; Zimmermann, K.; Struzynski, C. P.; Sang, X.; Velaparthi, U.; Wittman, M.; Frennesson, D. B. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 397.

⁸⁸⁴ Romera, J. L.; Cid, J. M.; Trabanco, A. A. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8797.

⁸⁸⁵ Murty, M. S. R.; Jyothirmai, B.; Krishna, P. R.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* 2003, 33, 2483.

⁸⁸⁶ Singh, C. B.; Kavala, V.; Samal, A. K.; Patel, B. K. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 1369; Simion, A. M.; Arimura, T.; Miyazawa, A.; Simion, C.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A.; Tashiro, M. *Synth. Commun.* 2009, 39, 2859.

⁸⁸⁷ Faul, M. M.; Kobierski, M. E.; Kopach, M. E. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 5739.

⁸⁸⁸ Cho, J. H.; Kim, B. M. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1273.

⁸⁸⁹ Salvatore, R. N.; Schmidt, S. E.; Shin, S. I.; Nagle, A. S.; Worrell, J. H.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 9705.

⁸⁹⁰ Hayat, S.; Rahman, A.-u.; Choudhary, M. I.; Khan, K. M.; Schumann, W.; Bayer, E. *Tetrahedron* 2001, 57, 9951.

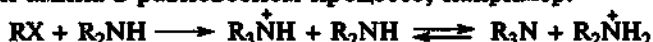
⁸⁹¹ Salvatore, R. N.; Nagle, A. S.; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 674.

⁸⁹² Werner, E. A. *J. Chem. Soc.* 1918, 113, 899.

⁸⁹³ Chen, P.; Suh, D. J.; Smith, M. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1995, 1317; Deskus, J.; Fan, D.-p.; Smith, M. B. *Synth. Commun.* 1998, 28, 1649.

о косвенном методе получения первичных аминов из алкилгалогенидов: для этого проводят реакцию 10-43 с последующим восстановлением азиды (реакция 19-32)⁸⁹⁴; также эффективным оказывается синтез Габриэля (реакция 10-41).

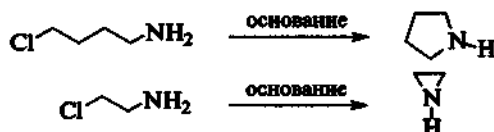
Непосредственным продуктом каждой стадии является протонированный амин, но он быстро теряет протон, отдавая его другой молекуле аммиака или амина в равновесном процессе, например:



Если требуется сразу превратить первичный или вторичный амин в четвертичную соль (*исчерпывающее алкилирование*), то можно увеличить скорость добавлением ненуклеофильного сильного основания, которое отнимает протон из $RR'NH_2^+$ или $RR'R''NH^+$, а образующийся при этом амин атакует другую молекулу RX ⁸⁹⁵.

В качестве нуклеофилов иногда используются⁸⁹⁶ сопряженные основания аммиака и сопряженные основания первичных или вторичных аминов (NH_2^- , RNH^- , R_2N^-), известные как амиды, полученные взаимодействием литийорганических реагентов и аминов (R_2NLi)⁸⁹⁷. Такая ситуация противоположна встречающейся в реакциях 10-1, 10-8, 10-25 и 10-26. Первичные алкил-, аллил- и бензилбромиды, иодиды и тозилаты взаимодействуют с бис(триметилсилил)амидом натрия с образованием производных, которые легко гидролизуются до солей аминов, показывая высокие общие выходы⁸⁹⁸. Первичные ариламины алкилируются легко, но диарил- и триариламины являются очень слабыми нуклеофилами. Тем не менее реакцию с диариламинами удалось провести⁸⁹⁹. Вместо галогенидов можно использовать сульфаты или сульфонаты. Провести N-алкилирование гетероциклов иногда бывает проблематично, но сообщалось о превращении пиррола в N-метилпиррол с KOH и кодиметаном в ионных жидкостях⁹⁰⁰.

Реакция может идти и внутримолекулярным путем. В результате получают циклические амины с тремя-, пятью- и шестичленными (но не четырехчленными) циклами. Так, 1-амино-4-хлорбутан при обработке основанием дает пирролидин, а 2-хлорэтиламин — азиридины⁹⁰¹ (аналогично реакции 10-9):



⁸⁹⁴ См. Kumar, H. M. S.; Anjaneyulu, S.; Reddy, B. V. S.; Yadav, J. S. *Synlett* 1999, 551.

⁸⁹⁵ Sommer, H. Z.; Lipp, H. I.; Jackson, L. L. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 824. См. также Chuang, T.-H.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* 2000, 2, 3555.

⁸⁹⁶ См. DePue, J. S.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 5524.

⁸⁹⁷ Vitale, A. A.; Chioconci, A. A. *J. Chem. Res. (S)* 1996, 336.

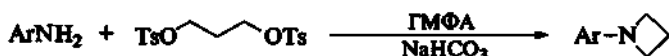
⁸⁹⁸ Bestmann, H. J.; Wölfel, G. *Chem. Ber.* 1984, 117, 1250.

⁸⁹⁹ Patai, S.; Weiss, S. *J. Chem. Soc.* 1959, 1035.

⁹⁰⁰ Le, Z.-G.; Chen, Z.-C.; Hu, Y.; Zheng, Q.-G. *Synthesis* 2004, 1951.

⁹⁰¹ См. Dermer, O. C.; Ham, G. E. *Ethylenimine and Other Aziridines*, Academic Press, NY, 1969, pp. 1-59.

Восстановление *in situ* N-(3-бромпропил)иминов дает бромзамещенный амин, который циклизуется до азиридина⁹⁰². Амины с пятичленным циклом (пирролидины) можно получить из алкениламинов обработкой с N-хлорсукцинимидом, а затем Bu_3SnH ⁹⁰³. Внутримолекулярное присоединение амина к аллилацетатам, катализируемое Pd, приводит к циклическим продуктам по реакции S_N2' ⁹⁰⁴. Амины с трехчленным циклом (азиридины) можно получить из хиральных сопряженных амидов бромированием и затем взаимодействием с амином⁹⁰⁵. Амины с четырехчленным циклом (азетидины) получают из дитозилата 1,3-пропандиола⁹⁰⁶ и 1,3-дихлорпропана⁹⁰⁷. Эта реакция также использовалась для замыкания пяти-, шести- и семичленных циклов.



Обычно третичные субстраты не реагируют таким путем, а преимущественно подвергаются элиминированию под действием сильных оснований. Однако третичные (но не первичные или вторичные) галогениды R_3CCl можно превратить в первичные амины R_3CNH_2 под действием NCl_3 и AlCl_3 ⁹⁰⁸ по реакции, родственной 10-39. Для алкилирования ариламинов были использованы комплексы рутения(II)⁹⁰⁹.

Первичные амины можно получить из алкилгалогенидов с применением гексаметилентетрамина⁹¹⁰ с последующим расщеплением образующейся соли этанольной HCl. Этот способ, названный *реакцией Делепина*, наиболее успешно применяют для активных галогенидов, таких как аллильные и бензильные галогениды, а также α -галогенкетонов.

Удобным методом получения вторичных аминов без нежелательных примесей первичных или третичных аминов является взаимодействие алкилгалогенидов с натриевой или кальциевой солью цианамида ($\text{NH}_2\text{—CN}$), приводящее к дизамещенным цианамидам, которые затем гидролизуются и декарбоксилируются до вторичных аминов. Хорошие выходы получены в условиях межфазного переноса⁹¹¹. Группа R может быть первичной, вторичной аллильной или бензильной. Из 1, ω -дигалогенидов получают циклические вторичные амины. Аминобораны взаимодействуют с сульфонатными эфирами с образованием производных, которые можно гидролизовать до третичных аминов⁹¹². Для получения циклических аминов

⁹⁰² De Kimpe, N.; DeSmaele, D. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 8023. Также см. De Kimpe, N.; Boelens, M.; Piqueur, J.; Baele, J. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 1925.

⁹⁰³ Tokuda, M.; Fujita, H.; Sugimoto, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1994, 777.

⁹⁰⁴ Grellier, M.; Pfeffer, M.; van Koten, G. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2877.

⁹⁰⁵ Garner, P.; Dogan, O.; Pillai, S. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 1653.

⁹⁰⁶ Juaristi, E.; Madrigal, D. *Tetrahedron* 1989, 45, 629.

⁹⁰⁷ Ju, Y.; Varma, R. S. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 135.

⁹⁰⁸ Strand, J. W.; Kovacic, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 2977.

⁹⁰⁹ Naskar, S.; Bhattacharjee, M. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 3367; Hollmann, D.; Bähn, S.; Tillack, A.; Parton, R.; Altink, R.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 5742.

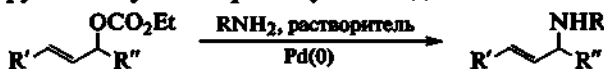
⁹¹⁰ См. Blazevic, N.; Kolbah, D.; Belin, B.; Sunjic, V.; Kajfez, F. *Syntheses* 1979, 161.

⁹¹¹ Jonczyk, A.; Ochal, Z.; Makosza, M. *Syntheses* 1978, 882.

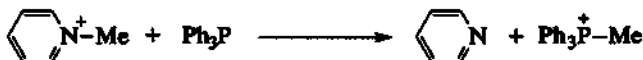
⁹¹² Thomas, S.; Huynh, T.; Enriquez-Rios, V.; Singaram, B. *Org. Lett.* 2001, 3, 3915.

используют процесс аминил-радикальной циклизации⁹¹³. Из аминов по реакции с галогентриалкилсиланами и подходящим основанием образуются N-силилалкиламины⁹¹⁴. Амины взаимодействуют напрямую с триарилсиланами в присутствии катализаторов Yb⁹¹⁵.

Соединения палладия реагируют с аллильными галогенидами, ацетатами или карбонатными производными с образованием промежуточных соединений π -аллила палладия, которые взаимодействуют с аминами с образованием аллиламина (см. реакцию ниже)⁹¹⁶. Такое же превращение обсуждается в реакции 10-60 с другими нуклеофилами. По аналогичной методике могут быть получены пропаргиламины⁹¹⁷. Производные бороновой кислоты обеспечивают метилирование производных анилина в присутствии ацетата меди⁹¹⁸. Нагреванием изобутилена, HBr и амина в запаянной трубке получали *трет*-бутиламиды⁹¹⁹.



Поведение фосфинов в таких реакциях аналогично, и можно синтезировать соединения типа R_3P и $\text{R}_4\text{P}^+\text{X}^-$ ⁹²⁰. Реакция между трифенилфосфином и четвертичными солями азотсодержащих гетероциклов в апротонном растворителе, по-видимому, является наилучшим способом дезалкилирования таких гетероциклов, например⁹²¹:



Алкилированию подвержены и другие соединения фосфора. Например, сложные эфиры фосфина реагируют с подходящим основанием, а затем с алкилгалогенидом с получением фосфорзамещенного продукта⁹²².

⁹¹³ Crich, D.; Shirai, M.; Rumthao, S. *Org. Lett.* 2003, 5, 3767.

⁹¹⁴ Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis* Wiley, New York, 1980; Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis* 2nd ed., Wiley, New York, 1991; Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis* 3rd ed., Wiley, New York, 1999; Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis* 4th ed., Wiley, New Jersey, 2006.

⁹¹⁵ Takaki, K.; Kamata, T.; Miura, Y.; Shishido, T.; Takehira, K. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3891.

⁹¹⁶ Faller, J. W.; Wilt, J. C. *Org. Lett.* 2005, 7, 633; Nagano, T.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 4200; Watson, I. D. G.; Styler, S. A.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 5086. См. также Evans, P. A.; Robinson, J. E.; Moffett, K. K. *Org. Lett.* 2001, 3, 3269; Mahrwald, R.; Quint, S. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1655. Для понимания механизма реакции см. Watson, I. D. G.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 17516.

⁹¹⁷ Detz, R. J.; Delville, M. M. E.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 3777. Промежуточная реакция с участием Cu(I) в ионных жидкостях описана в Park, S. B.; Alper, H. *Chem. Commun.* 2005, 1315.

⁹¹⁸ González, I.; Mosquera, J.; Guerrero, C.; Rodríguez, R.; Cruces, J. *Org. Lett.* 2009, 11, 1677. См. также Bariwal, J. B.; Ermolat'ev, D. S.; Van der Eycken, E. V. *Chemistry: Eur. J.* 2010, 16, 3281.

⁹¹⁹ Gage, J. R.; Wagner, J. M. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 2613.

⁹²⁰ См. Honaker, M. T.; Sandefur, B. J.; Hargett, J. L.; McDaniel, A. L.; Salvatore, R. N. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8373.

⁹²¹ Sm. Deady, L. W.; Finlayson, W. L.; Korytsky, O. L. *Aust. J. Chem.* 1979, 32, 1735.

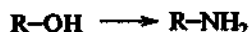
⁹²² Abrunhosa-Thomas, I.; Sellers, C. E.; Montchamp, J.-L. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 2851.

OS I, 23, 48, 102, 300, 488; II, 85, 183, 290, 328, 374, 397, 419, 563; III, 50, 148, 254, 256, 495, 504, 523, 705, 753, 774, 813, 848; IV, 84, 98, 383, 433, 466, 582, 585, 980; V, 88, 124, 306, 361, 434, 499, 541, 555, 608, 736, 751, 758, 769, 825, 883, 985, 989, 1018, 1085, 1145; VI, 56, 75, 104, 106, 175, 552, 652, 704, 818, 967; VIII, 9, 152, 231, 358. См. также OS II, 395; IV, 950; OS V, 121; OS I, 203.

Тема N-арилирования аминов затронута при рассмотрении реакции 13-5.

10-32 Замещение гидроксид- или алкоксигруппы на аминогруппу

Амино-де-гидроксилирование и амино-де-алкоксилирование



Это превращение можно осуществить, переведя спирты в алкилгалогениды, которые затем вступают во взаимодействие с аминами (реакция 10-43). Спирты реагируют с различными аминными реагентами, в результате чего образуются соединения, из которых можно получить амины⁹²³. Превращение $ROH \rightarrow RNH_2$ можно провести для первичных и вторичных спиртов при их обработке азотистоводородной кислотой (HN_3), диизопропилазодикарбоксилатом ($iPr-OOCN=NCOO-iPr$) и избытком Ph_3P в ТГФ, а затем водой или водным раствором кислоты⁹²⁴. Это разновидность реакции Мицунобу (см. реакцию 10-17)⁹²⁵. Первичные и вторичные спирты ROH (кроме метанола) превращаются в третичные амины⁹²⁶. Первичные амины могут быть получены непосредственно из первичных спиртов и аммиака⁹²⁷. Образование R'_2NR требует обработки вторичным амином (R'_2NH) с соединением $(t-BuO)_3Al$ в присутствии никелевого катализатора Ренея⁹²⁸.

Аллиловые спирты (ROH) реагируют с аминами в присутствии комплексов Rt^{929} или Pd^{930} с образованием аллильных аминов⁹³¹. Амины могут подвергаться N-алкилированию реакцией со спиртами в запаянной ампуле под действием микроволнового облучения⁹³² и катализа рутени-

⁹²³ См. Katritzky, A. R.; Huang, T.-B.; Voronkov, M. V. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 1043; Cami-Kobeci, G.; Williams, J. M. *J. Chem. Commun.* 2004, 1072. См. также Salehi, P.; Motlagh, A. R. *Synth. Commun.* 2000, 30, 671; Lakouraj, M. M.; Movassagh, B.; Fasihi, J. *Synth. Commun.* 2000, 30, 821.

⁹²⁴ Fabiano, E.; Golding, B. T.; Sadeghi, M. M. *Syntheses* 1987, 190. См. также Klepacz, A.; Zwierzak, A. *Synth. Commun.* 2001, 31, 1683.

⁹²⁵ См. Edwards, M. L.; Stemerick, D. M.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 3417.

⁹²⁶ См. Arcelli, A.; Evans, Jr., S. A. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 95; Huh, K.; Tsuji, Y.; Kobayashi, M.; Okuda, F.; Watanabe, Y. *Chem. Lett.* 1988, 449.

⁹²⁷ Gunanathan, C.; Milstein, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 8661. Ru-катализируемая реакция первичных и вторичных спиртов с аммиаком: Imm, S.; Bähn, S.; Neubert, L.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 8126.

⁹²⁸ Botta, M.; De Angelis, F.; Nicoletti, R. *Syntheses* 1977, 722.

⁹²⁹ Utsunomiya, M.; Miyamoto, Y.; Ipposhi, J.; Ohshima, T.; Mashima, K. *Org. Lett.* 2007, 9, 3371.

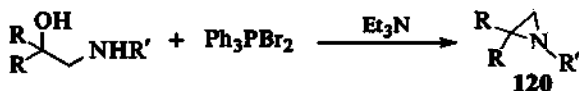
⁹³⁰ Yamashita, Y.; Gopalarathnam, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 7508; Yang, S.-C.; Hsu, Y.-C.; Gan, K.-H. *Tetrahedron* 2006, 62, 3949.

⁹³¹ Tsuji, Y.; Takeuchi, R.; Ogawa, H.; Watanabe, Y. *Chem. Lett.* 1986, 293.

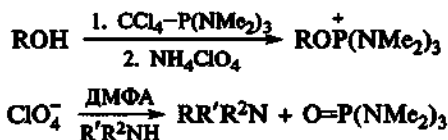
⁹³² Jiang, Y.-L.; Hu, Y.-Q.; Feng, S.-Q.; Wu, J.-S.; Wu, Z.-W.; Yuan, Y.-C.; Liu, J.-M.; Hao, Q.-S.; Li, D.-P. *Synth. Commun.* 1996, 26, 161.

ем⁹³³, иридием⁹³⁴ или золотом⁹³⁵ либо через образование промежуточных соединений Ti⁹³⁶. Медь-алюминиевый гидротальцит также может быть использован для получения аминов из спиртов⁹³⁷. Использование анилина приводит к вторичным аминам (PhNHR). В производные анилина могут быть превращены фенолы^{938,939}. Нагревание индолов с бензиловыми спиртами в присутствии $\text{Me}_3\text{P}=\text{CH}(\text{CN})$ дает N-бензилиндол⁹⁴⁰. Нагревание спирта с амином на $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ приводит к вторичным аминам⁹⁴¹, как и обработка в присутствии SnCl_2 и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ⁹⁴². Катализируемая Ru реакция аминов и диолов дает циклические амины⁹⁴³.

Из β -аминоспиртов при обработке дибромидом трифенилфосфина в присутствии триэтиламина образуются азиридины (120)⁹⁴⁴. Случай с обращением конфигурации у атома углерода, несущего гидроксил, с OPPh_3 в качестве уходящей группы указывает на механизм S_N2 .



Амины из спиртов можно получить косвенным способом⁹⁴⁵. Спирты превращаются в перхлораты алкилоксифосфония, которые в ДМФА успешно моноалкилируют не только вторичные, но и первичные амины⁹⁴⁶.



⁹³³ Hamid, M. H. S. A.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8263; Malai Haniti S. A.; Hamid, M. H. S. A.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* 2007, 725; Tillack, A.; Hollmann, D.; Mevius, K.; Michalik, D.; Bähn, S.; Beller, M. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 4745.

⁹³⁴ Fujita, K.; Enoki, Y.; Yamaguchi, R. *Tetrahedron* 2008, 64, 1943; Defleber, C.; Ariger, M. A.; Moriel, P.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 3139.

⁹³⁵ Guo, S.; Song, F.; Liu, Y. *Synlett* 2007, 964.

⁹³⁶ Ramanathan, B.; Odom, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 9344.

⁹³⁷ Likhari, P. R.; Arundhati, R.; Kantam, M. L.; Prathima, P. S. *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 5383.

⁹³⁸ Mizuno, M.; Yamano, M. *Org. Lett.* 2005, 7, 3629.

⁹³⁹ Kaboudin, B. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1051.

⁹⁴⁰ Bombrun, A.; Casi, G. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2187.

⁹⁴¹ Valot, F.; Fache, F.; Jacquot, R.; Spagnol, M.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3689. См. Selva, M.; Tundo, P.; Perosa, A. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 7374.

⁹⁴² Masuyama, Y.; Kagawa, M.; Kurusu, Y. *Chem. Lett.* 1995, 1121.

⁹⁴³ Fujita, K.-i.; Fujii, T.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* 2004, 6, 3525.

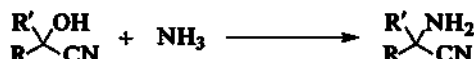
⁹⁴⁴ Okada, I.; Ichimura, K.; Sudo, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1970, 43, 1185. См. также Pfister, J. R. *Syntheses* 1984, 969; Suzuki, H.; Tani, H. *Chem. Lett.* 1984, 2129; Marsella, J. A. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 467.

⁹⁴⁵ Также см. Hendrickson, J. B.; Joffe, I. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 4083; Trost, B. M.; Keinan, E. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3451; Koziara, A.; Osowska-Pacewicz, K.; Zawadzki, S.; Zwierzak, A. *Syntheses* 1985, 202; 1987, 487.

⁹⁴⁶ Castro, B.; Selve, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1971, 4368. Аналогичный метод рассмотрен в Tanigawa, Y.; Murahashi, S.; Moritani, I. *Tetrahedron Lett.* 1975, 471.

Таким образом, с хорошим выходом можно получать вторичные, а также третичные амины. Бензиловые спирты можно превратить в азиды, которые после обработки трифенилфосфинем дают амины (реакция 19-50)⁹⁴⁷.

Под действием аммиака циангидрины превращаются в амины. Замена аммиака на первичные или вторичные амины приводит к образованию вторичных или третичных цианаминов соответственно. Чаще альдегид или кетон непосредственно переводят в цианамины без выделения циангидрина (см. реакцию 16-52). α -Гидроксикетоны (ацилоины и бензоины) ведут себя аналогично⁹⁴⁸.



Для отщепления метильной группы от арилметиловых эфиров можно использовать раствор натриевой соли N-метиланилина в ГМФА⁹⁴⁹: $\text{ArOM} + \text{PhNMe}^- \rightarrow \text{ArO}^- + \text{PhNMe}_2$. Этот реагент отщепляет также и бензильные группы. В похожей реакции метильные группы арилметиловых эфиров можно отщепить действием дифенилфосфида лития (Ph_2PLi)⁹⁵⁰. Эта реакция специфична для метиловых эфиров, и ее можно провести в присутствии этиловых эфиров с высокой селективностью. Простые фенилаллиловые эфиры взаимодействуют со вторичными аминами в присутствии катализатора Pd с образованием фенола и третичного аллиламина⁹⁵¹.

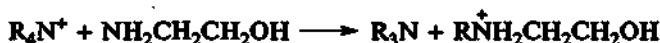
OS II, 29, 231; IV, 91, 283; VI, 567, 788; VII, 501. Также см. OS I, 473; III, 272, 471.

10-33 Переаминирование

Алкиламино-де-аминирование



В тех случаях, когда нуклеофил представляет собой сопряженное основание первичного амина, уходящей группой может быть NH_2 . Этот метод использовался для получения вторичных аминов⁹⁵². В другом методе первичные амины кипячением в ксилоле в присутствии никелевого катализатора Ренея⁹⁵³ превращают во вторичные, в которых обе группы R одинаковые ($2\text{RNH}_2 \rightarrow \text{R}_2\text{NH} + \text{NH}_3$)⁹⁵⁴. Четвертичные соли можно дезалкилировать действием этаноламина⁹⁵⁵:



⁹⁴⁷ Reddy, G. V. S.; Rao, G. V.; Subramanyam, R. V. K.; Iyengar, D. S. *Synth. Commun.* 2000, 30, 2233.

⁹⁴⁸ См. Klemmensen, P.; Schroll, G.; Lawesson, S. *Ark. Kemi*, 1968, 28, 405.

⁹⁴⁹ Loubinoux, B.; Coudert, G.; Guillaumet, G. *Synthesis* 1980, 638.

⁹⁵⁰ Ireland, R. E.; Walba, D. M. *Org. Synth.* VI, 567.

⁹⁵¹ Widehem, R.; Lacroix, T.; Bricout, H.; Monflier, E. *Synlett* 2000, 722.

⁹⁵² Baltzly, R.; Blackman, S. W. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 1158.

⁹⁵³ См. Geller, B. A. *Russ. Chem. Rev.* 1978, 47, 297.

⁹⁵⁴ De Angelis, F.; Grgurina, I.; Nicoletti, R. *Synthesis* 1979, 70; См. также Tsuji, Y.; Shida, J.; Takeuchi, R.; Watanabe, Y. *Chem. Lett.* 1984, 889; Bank, S.; Jewett, R. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 303.

⁹⁵⁵ Hünig, S.; Baron W. *Chem. Ber.* 1957, 90, 395, 403.

В этой реакции из всех насыщенных алкильных групп предпочтительнее отщепляются метильные группы. Подобная реакция происходит между основанием Манниха (см. реакцию 16-19) и вторичным амином, в которой реализуется механизм отщепления—присоединения (см. разд. 10.6). Сообщалось о переаминировании с использованием алькогальдегидогеназы⁹⁵⁶.

См. также реакцию 19-5.

OS V, 1018.

10-34 Алкилирование аминов диазосоединениями

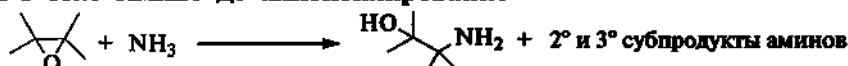
Гидро,диалкилами́нно-де-диа́зо-ди́заме́щение



Взаимодействие диазосоединений с аминами похоже на реакцию 10-11⁹⁵⁷. Кислотность аминов недостаточна, чтобы реакция протекала без катализатора, но BF_3 , связывая амин в комплекс $\text{F}_3\text{B}-\text{NHR}'_2$, позволяет осуществить это превращение. В качестве катализатора можно использовать цианид меди⁹⁵⁸. Если вместо амина взять аммиак, то, как и в реакции 10-31, получится смесь первичных, вторичных и третичных аминов, однако известна и высокоселективная реакция аминов в воде⁹⁵⁹. Первичные алифатические амины также дают смеси вторичных и третичных аминов. В случае вторичных аминов алкилирование идет успешно. Первичные ароматические амины также вступают в реакцию, однако диарил- и ариалкиламины взаимодействуют с трудом.

10-35 Взаимодействие эпоксидов с реагентами азота⁹⁶⁰

(3)ОС-секо-Амино-де-алкоксилирование



Реакция эпоксидов с аммиаком⁹⁶¹ (или гидроксидом аммония)⁹⁶² — полезный общий метод синтеза β-гидроксиаминов. С эпоксидом, полученным из терминальных алкенов, эта реакция с аммиаком преимущественно приводит к первичному амину, но если использовать подходящий эпоксид, то возможно образование вторичного или третичного амина. Например, реакция 121 с гидроксидом аммония под действием микроволнового излучения дает 122⁹⁶³:



⁹⁵⁶ Cassimjee, K. E.; Branneby, C.; Abedi, V.; Wells, A.; Berglund, P. *Chem. Commun.* 2010, 5569.

⁹⁵⁷ Müller, E.; Huber-Emden, H.; Rundel, W. *Liebigs Ann. Chem.* 1959, 623, 34.

⁹⁵⁸ Saegusa, T.; Ito, Y.; Kobayashi, S.; Hirota, K.; Shimizu, T. *Tetrahedron Lett.* 1966, 6131.

⁹⁵⁹ Azizi, N.; Saldi, M. R. *Org. Lett.* 2005, 7, 3649.

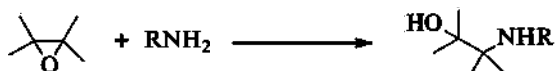
⁹⁶⁰ Lu, P. *Tetrahedron* 2010, 66, 2549.

⁹⁶¹ См. Charrada, B.; Hedhli, A.; Baklouti, A. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 7347.

⁹⁶² Pastó, M.; Rodríguez, B.; Riera, A.; Pericás, M. A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8369.

⁹⁶³ Lindström, U. M.; Olofsson, B.; Somfai, P. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 9273.

По этой реакции получают этаноламины, которые являются такими же прекрасными растворителями, как и их синтетические предшественники. Похожее раскрытие эпоксидного кольца наблюдается под действием алкильных и ароматических аминов⁹⁶⁴. Еще один способ осуществления этого превращения описан при рассмотрении реакции 10-40. Цикл раскрывается действием анилина на силикагеле⁹⁶⁵ и ароматических аминов в присутствии водных растворов гетерополикислот⁹⁶⁶.



Первичные и вторичные амины дают соответственно вторичные и третичные амины. Анилин реагирует с эпоксидами в присутствии водного β-циклодекстрина⁹⁶⁷ в 5 М растворе LiClO₄ в эфире⁹⁶⁸ или во фторированных спиртовых растворителях⁹⁶⁹. Анилин взаимодействует с эпоксидами в присутствии катализатора VCl₃⁹⁷⁰ или Cu(II)⁹⁷¹. N-Вос-амин (H₂N—CO₂—t-Bu) реагирует с эпоксидами в присутствии кобальт-саленового катализатора с образованием аминспиртов⁹⁷². Известны реакции без растворителей с использованием каталитических количеств SnCl₄⁹⁷³. Сообщалось также о катализируемых металлами реакциях раскрытия цикла эпоксидов с аминами⁹⁷⁴, часто высокостереоселективных.

В энантиоселективных реакциях раскрытия цикла металлические катализаторы обычно используются в присутствии хиральной добавки. Амиды взаимодействуют с эпоксидами с использованием каталитических

⁹⁶⁴ См. Harrack, Y.; Pujol, M. D. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 819; Steiner, D.; Sethofer, S. G.; Goralski, C. T.; Singaram, B. *Tetrahedron Asymmetry* 2002, 13, 1477. О реакции, катализируемой LiBr, см. в Chakraborti, A. K.; Rudrawar, S.; Kondaskar, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 3597.

⁹⁶⁵ Chakraborti, A. K.; Rudrawar, S.; Kondaskar, A. *Org. Biomol. Chem.* 2004, 2, 1277.

⁹⁶⁶ Azizi, N.; Saidi, M. R. *Tetrahedron* 2007, 63, 888.

⁹⁶⁷ Reddy, L. R.; Reddy, M. A.; Chanumathi, N.; Rao, K. R. *Synlett* 2000, 339.

⁹⁶⁸ Heydari, A.; Mehrdad, M.; Malecki, A.; Ahmadi, N. *Synthesis* 2004, 1563.

⁹⁶⁹ Das, U.; Crousse, B.; Kesavan, V.; Bonnet-Delpon, D.; Bégue, J. P. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 6749.

⁹⁷⁰ Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. K.; Reddy, K. B.; Yadav, J. S. *Synthesis* 2003, 2298.

⁹⁷¹ Kamal, A.; Ramu, R.; Azhar, M. A.; Khanna, G. B. R. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 2675.

⁹⁷² Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Locatelli, M.; Mechiorre, P.; Sambri, L. *Org. Lett.* 2004, 6, 3973.

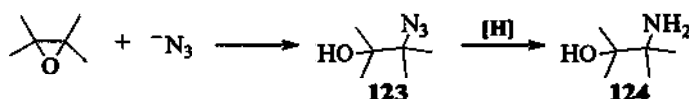
⁹⁷³ Zhao, P.-Q.; Xu, L.-W.; Xia, C.-G. *Synlett* 2004, 846.

⁹⁷⁴ Примеры, включающие соединения Al: Williams, D. B. G.; Lawton, M. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 6557; Robinson, M. W. C.; Timms, D. A.; Williams, S. M.; Graham, A. E. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 6249. Соединения Bi: McCluskey, A.; Leitch, S. K.; Garner, J.; Caden, C. E.; Hill, T. A.; Odell, L. R.; Stewart, S. G. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8229; Ollevier, T.; Nadeau, E. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 1546. Соединения Ce: Reddy, L. R.; Reddy, M. A.; Bhanumathi, N.; Rao, K. R. *Synthesis* 2001, 831. Соединения Co: Sundarajan, G.; Vijayakrishna, K.; Varghese, B. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8253. Соединения Er: Procopio, A.; Gaspari, M.; Nardi, M.; Oliverio, M.; Rosati, O. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2289. Соединения In: Rodriguez, J. R.; Navarro, A. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 7495. Соединения Sc: Azoulay, S.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* 2005, 7, 4593; Placzek, A. T.; Donelson, J. L.; Trivedi, R.; Gibbs, R. A.; De, S. K. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 9029. Соединения Sm: Carrière, F.; Gil, R.; Collin, J. *Org. Lett.* 2005, 7, 1023; Соединения Sn: Sekar, G.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 287. Соединения Zn: Bonollo, S.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Synlett* 2008, 1574. Соединения Zr: Chakraborti, A. K.; Kondaskar, A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8315.

количество комплекса Nb в присутствии производного 1,1-би-2-нафтола (BINOL), при этом образуются хиральные аминоспирты⁹⁷⁵. В других реакциях энантиоселективного раскрытия задействованы катализаторы V—селен⁹⁷⁶ и комплекс Mg—BINOL⁹⁷⁷.

Для содействия присоединению индола к эпоксидам можно использовать тетрагидропиримидоны⁹⁷⁸. Амиды взаимодействуют с эпоксидами иначе. Например, тетраметилпиперидид лития в реакции с эпоксидами дает другой продукт — соответствующий енамин⁹⁷⁹. Последняя реакция может идти по различным механизмам. Начальная стадия приводит к получению литиевого эпоксида, который затем перегруппировывается в альдегид⁹⁸⁰, а в результате последующего взаимодействия с амином (побочным продуктом литиирования) образуется енамин.

Косвенный способ получения аминоспиртов (124) заключается в раскрытии эпоксида с помощью азиды с образованием азидоспирта (123)⁹⁸¹ и последующим восстановлением (реакция 19–50) до аминогруппы⁹⁸². В реакции эпоксидов и азиды натрия, катализируемой ГЦА, получающиеся азидоспирты содержат азидную группу в более замещенных положениях⁹⁸³. Сообщалось, что использование хлорида церия обеспечивает получение азиды по менее замещенному атому углерода⁹⁸⁴. В условиях Мицунобу (реакция 10–17) эпоксиды превращаются в 1,2-диазиды с HN_3 ⁹⁸⁵. Реакцию триметилсилилазида и эпоксида проводили с использованием ионного растворителя⁹⁸⁶. В присутствии AlCl_3 в воде при pH 4 азид натрия взаимодействует с эпоксидами с образованием β -азидо- α -гидроксикарбоновых кислот⁹⁸⁷. Также можно использовать силилазиды⁹⁸⁸.



⁹⁷⁵ Arai, K.; Lucarini, S.; Salter, M. M.; Ohta, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 8103; Arai, K.; Salter, K. M.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 955.

⁹⁷⁶ Sun, J.; Dai, Z.; Yang, M.; Pan, X.; Zhu, C. *Synthesis* 2008, 2100.

⁹⁷⁷ Bao, H.; Wu, J.; Li, H.; Wang, Z.; You, T.; Ding, K. *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 6722.

⁹⁷⁸ Fink, D. M. *Synlett* 2004, 2394.

⁹⁷⁹ Hodgson, D. M.; Bray, C. D.; Kindon, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 6870. Подобную реакцию с LiNTf_2 см. в Cossy, J.; Bellosta, V.; Hamoir, C.; Desmurs, J.-R. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7083.

⁹⁸⁰ Yanagisawa, A.; Yasue, K.; Yamamoto, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 2103.

⁹⁸¹ Kazemi, F.; Kiasat, A. R.; Ebrahimi, S. *Synth. Commun.* 2003, 33, 999. О реакции, проходящей в условиях фазового перехода, см. Tamami, B.; Mahdavi, H. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8721.

⁹⁸² Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, p. 815.

⁹⁸³ Iranpoor, N.; Kazemi, F. *Synth. Commun.* 1999, 29, 561.

⁹⁸⁴ Sabitha, G.; Babu, R. S.; Rajkumar, M.; Yadav, J. S. *Org. Lett.* 2002, 4, 343.

⁹⁸⁵ Göksu, S.; Socen, H.; Sütbeyaz, Y. *Synthesis* 2002, 2373.

⁹⁸⁶ Song, C. E.; Oh, C. R.; Roh, E. J.; Choo, D. J. *Chem. Commun.* 2000, 1743.

⁹⁸⁷ Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1131.

⁹⁸⁸ Schneider, C. *Synlett* 2000, 1840.

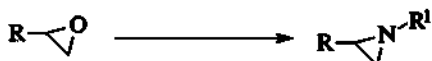
Нитрат натрия взаимодействует с эпоксидами в присутствии MgSO_4 с образованием нитроспирта⁹⁸⁹. Восстановление нитрогруппы приводит к аминам (реакция 19-45)⁹⁹⁰.

Эписульфиды, генерируемые *in situ* различными путями, аналогичным путем взаимодействуют с образованием β -аминотиолов⁹⁹¹, а азиридины, вступая в реакцию с аминами, дают 1,2-диамины (реакция 10-38). Трифенилфосфин реагирует с эпоксидами подобным образом — образуя интермедият подвергается элиминированию с образованием алкенов (см. реакцию Виттига, 16-44).

OS X, 29. Связанные реакции см. в OS VI, 652.

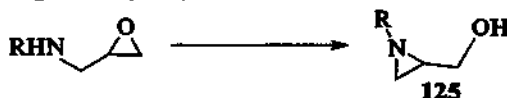
10-36 Образование азиридинов из эпоксидов

Амино-де-алкоксилирование



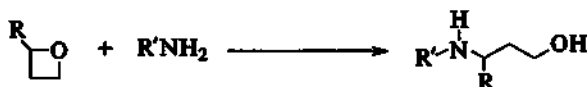
Синтетически важные молекулы — азиридины — можно получить непосредственно из соответствующих эпоксидов. Реакция $\text{Ph}_3\text{P}=\text{NPh}$ с эпоксидом в присутствии ZnCl_2 приводит к N-фенилазиридину⁹⁹². Для получения азиридинов из эпоксидов также используют гуанидины⁹⁹³. Тозиламины взаимодействуют с эпоксидами с образованием N-тозилазиридина⁹⁹⁴.

Разработано несколько методик превращения аминометилэпоксида в гидроксиметилазиридин (125)⁹⁹⁵.



10-37 Аминирование оксетанов

(4)OC-гамма-секо-Амино-де-алкоксилирование



Оксетаны значительно менее активны в реакциях с нуклеофилами, так как напряжение их цикла не так велико. Однако при определенных условиях оксетаны могут раскрываться аминами с образованием аминоспиртов. Взаимо-

⁹⁸⁹ Kalita, B.; Barua, N. C.; Bezbarua, M.; Bez, G. *Synlett* 2001, 1411.

⁹⁹⁰ Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, p. 821.

⁹⁹¹ Dong, Q.; Fang, X.; Schroeder, J. D.; Garvey, D. S. *Synthesis* 1999, 1106.

⁹⁹² Kühnau, D.; Thomsen, I.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1996, 1167.

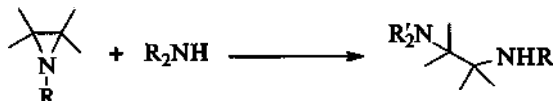
⁹⁹³ Tsuchiya, Y.; Kumamoto, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8504.

⁹⁹⁴ Albanese, D.; Landini, D.; Penso, M.; Petricci, S. *Tetrahedron* 1999, 55, 6387.

⁹⁹⁵ Najime, R.; Pilard, S.; Vaultier, M. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5351; Moulines, J.; Bats, J.-P.; Hauteffaye, P.; Nuhrich, A.; Lamidey, A.-M. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 2315.

действие *трет*-бутиламина с оксетанами в присутствии, например, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ приводит к 3-гидроксиамину⁹⁹⁶. Для этой же цели используют тетрафторборат лития⁹⁹⁷.

10-38 Взаимодействие азиридинов с азотистыми нуклеофилами (3)NC-секо-Амино-де-аминоалкилирование



Так же, как эпоксиды можно раскрыть аминами с образованием гидроксиаминов, азиридины раскрываются с образованием диаминов⁹⁹⁸. Для бициклических азиридинов основным продуктом обычно является *транс*-диамин. N-Арил- или N-алкилазиридины взаимодействуют с аминами в присутствии T-Binolate⁹⁹⁹, $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ¹⁰⁰⁰ или $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ ¹⁰⁰¹ с образованием диамина. Активированные азиридины подвергаются региоселективному раскрытию цикла с органическими алюмоводородами¹⁰⁰². Амины реагируют с N-тозилазиридинами в присутствии различных катализаторов или добавок с образованием соответствующего диамина¹⁰⁰³. Эта реакция может также быть осуществлена на активированном силикагеле¹⁰⁰⁴. Реакция LiNTf_2 и амина в присутствии N-алкилазиридина дает диамин¹⁰⁰⁵.

Тозилазиридины взаимодействуют с азидами с образованием азидо-тозиламинов¹⁰⁰⁶, также сообщалось о варианте этой реакции, катализируемой глиной¹⁰⁰⁷. Восстановление азида (реакция 19-50) приводит к диамину. Силилазиды, такие как Me_3SiN_3 , также реагируют с производными

⁹⁹⁶ Crotti, P.; Favero, L.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 7089.

⁹⁹⁷ Chini, M.; Crotti, P.; Favero, L.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 761.

⁹⁹⁸ См. Denner, O. C.; Ham, G. E. *Ethylenimine and Other Aziridines*, Academic Press, NY, 1969, pp. 262–268. См. также Scheuermann, J. E. W.; Ilyashenko, G.; Griffiths, D. V.; Watkinson, M. *Tetrahedron Asymmetry* 2002, 13, 269.

⁹⁹⁹ Perunchelathan, S.; Teller, H.; Schneider, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 4849.

¹⁰⁰⁰ Sekar, G.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2537.

¹⁰⁰¹ Watson, I. D. G.; Yudin, A. K. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 5160.

¹⁰⁰² Bertolini, F.; Woodward, S.; Crotti, S.; Pineschi, M. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 4515.

¹⁰⁰³ Примеры в водной среде с β -циклодекстрином: Reddy, M. A.; Reddy, L. R.; Bhana-mathi, N.; Rao, K. R. *Chem. Lett.* 2001, 246; c BiCl_3 : Swamy, N. R.; Venkateswarlu, Y. *Synth. Commun.* 2003, 33, 547; c InBr_3 : Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, K.; Raj, K. S.; Prasad, A. R. *Synthesis* 2002, 1061; c InCl_3 : Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Abraham, S.; Sabitha, G. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1565; c LiClO_4 : Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Jyothirmal, B.; Murty, M. S. R. *Synlett* 2002, 53; Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Parimala, G.; Reddy, P. V. *Synthesis* 2002, 2383; c PBu_3 : Fan, R.-H.; Hou, X.-L. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 726; c $\text{TaCl}_5/\text{SiO}_2$: Chandrasekhar, S.; Prakash, S. J.; Shyamsunder, T.; Ramachandar, T. *Synth. Commun.* 2004, 34, 3865; c $\text{Yb}(\text{OTf})_3$: Meguro, M.; Yamamoto, Y. *Heterocycles* 1996, 43, 2473.

¹⁰⁰⁴ Kumar, G. D. K.; Baskaran, S. *Synlett* 2004, 1719.

¹⁰⁰⁵ Cossy, J.; Belosta, V.; Alauze, V.; Desmurs, J.-R. *Synthesis* 2002, 2211.

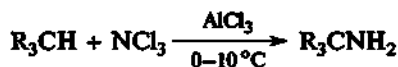
¹⁰⁰⁶ Bisai, A.; Pandey, G.; Pandey, M. K.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 5839.

¹⁰⁰⁷ Nadir, U. K.; Singh, A. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 2083.

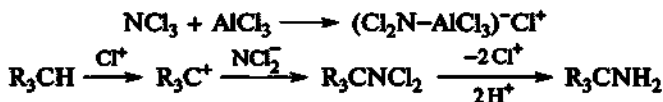
азиридины с образованием азидамина¹⁰⁰⁸. Последнюю реакцию можно катализировать InCl_3 ¹⁰⁰⁹.

10-39 Аминирование алканов

Амино-де-гидрирование или аминирование



Аминирование алканов, арилалканов и циклоалканов можно осуществить только по третичному положению действием трихлорамина и хлорида алюминия при температурах $0-10^\circ\text{C}$ ¹⁰¹⁰. Например, *n*-цимол ($n\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CHMe}_2$) дает $n\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CMe}_2\text{NH}_2$, метилциклопентан дает 1-амино-1-метилциклопентан, а адамантан — 1-аминоадамантан, и все с хорошими выходами. Сообщалось также о катализируемой Ag реакции¹⁰¹¹. Эта реакция полезна тем, что других методов получения *трет*-алкиламинов не так много. Механизм представляет собой S_N1 -процесс с H^+ в качестве уходящей группы¹⁰¹⁰ (известно, что гидрид-ион H^- не является независимой кинетической единицей и не может служить уходящей группой, а обычно удаляется в виде протона после окисления. В связи с этим предложенный механизм вызывает серьезные возражения. — Прим. ред.):

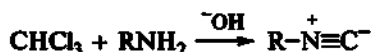


В фотохимических условиях аммиак раскрывает производные циклопропана с образованием соответствующего алкиламина¹⁰¹² (см. также реакцию 12-12).

OS V, 35.

10-40 Образование изонитрилов (изоцианидов)

Галоформ-изоцианид-превращение



Существует несколько методов получения изонитрилов, также известных под названием изоцианидов¹⁰¹³. Реакция с хлороформом в щелочной среде является распространенным тестом на алифатические, а также на ароматические первичные амины, поскольку получающиеся изоциани-

¹⁰⁰⁸ Rowland, E. B.; Rowland, G. B.; Rivera-Otero, E.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12084; Chandrasekhar, M.; Sekar, G.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 10079.

¹⁰⁰⁹ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Kumar, G. M.; Murthy, Ch. V. S. R. *Synth. Commun.* 2002, 32, 1797.

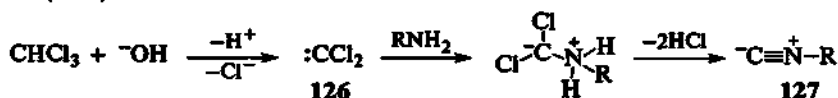
¹⁰¹⁰ Whuk, T. A.; Chaudhary, S. S.; Kovacic, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 5678 и ссылки, приведенные там же.

¹⁰¹¹ Li, Z.; Capretto, D. A.; Rahaman, R.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 5184.

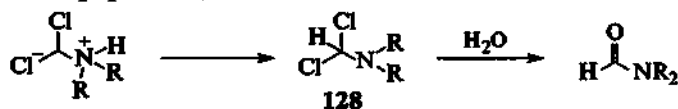
¹⁰¹² Yasuda, M.; Kojima, R.; Tsutsui, H.; Utsunomiya, D.; Ishii, K.; Jinnouchi, K.; Shiragami, T.; Yamashita, T. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 7618.

¹⁰¹³ Способ получения бензилизоцианидов см. Kitano, Y.; Manoda, T.; Miura, T.; Chiba, K.; Tada, M. *Synthesis* 2006, 405.

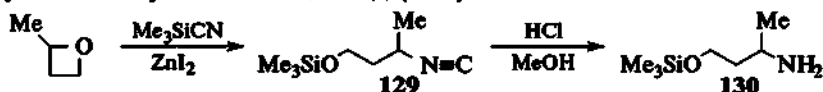
ды (126) обладают очень сильным неприятным запахом. Взаимодействие, вероятно, идет по механизму S_N1cB , а интермедиатом является дихлоркарбен (127):



Эту реакцию можно использовать для синтеза изоцианидов, хотя обычно выходы невысоки¹⁰¹⁴. Сообщалось об усовершенствованной методике¹⁰¹⁵. При введении в реакцию вторичных аминов аддукт 128 не может потерять две молекулы HCl. Вместо этого он гидролизуетс с образованием N,N-дизамещенного формамида¹⁰¹⁶:



Принципиально другой путь получения изоцианидов — взаимодействие эпоксидов или оксетанов с триметилсилилцианидом и йодидом цинка. В результате получается изоцианид (129)¹⁰¹⁷.

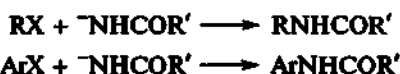


Продукты реакции можно гидролизовать до защищенных гидроксиминов, таких как 130.

OS VI. 232.

Б. Атака атома углерода алкильной группы группой NHCOR

10-41 N-Алкилирование или N-арилирование амидов и имидов
Амидамино-де-галогенирование



Амиды являются слишком слабыми нуклеофилами¹⁰¹⁸, чтобы атаковать алкилгалогениды, поэтому вначале их необходимо превратить в сопряженные основания. Таким методом из незамещенных амидов можно получить N-замещенные или же из N-замещенных — N,N-дизамещенные амиды¹⁰¹⁹. В качестве субстратов используют также сложные эфиры серной

¹⁰¹⁴ Cm. Periasamy, M. P.; Walborsky, H. M. *Org. Prep. Proced. Int.* 1979, 11, 293.

1015 Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Tetrahedron Lett.* 1972, 1637; Weber, W. P.; Gokel, G. W.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1972, 11, 530.

1016 Saunders, M.; Murray, R. W. *Tetrahedron* 1959, 6, 88; Frankel, M. B.; Feuer, H.; Bank, J. *Tetrahedron Lett.* 1959, 7, 5.

1057 Gassman, P. G.; Haberman, L. M. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 4971 и ссылки, приведенные там же.

1018 **Brace, N. O. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1804.**

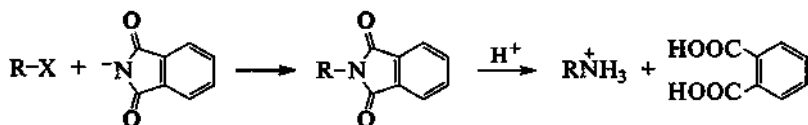
1143: Sukata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1985, 58, 838.

или сульфоновой кислот. В случае третичных субстратов наблюдается элиминирование. Иногда побочно образуются продукты О-алкилирования¹⁰²⁰. Алкилирование амидов и сульфонамидов проводят также в условиях фазового переноса¹⁰²¹. Известны катализируемое металлом амидирование, включая катализируемое Ir(I) аллильное амидирование¹⁰²².

Аналогичным путем можно провести алкилирование лактамов. Этиловый эфир пироглутаминовой кислоты (5-карбэтокси-2-пирролидинон) и родственные лактамы превращали в N-алкилпроизводные при действии NaNH (короткое время контакта) с последующим добавлением галогенида¹⁰²³. По аналогичной методике алкилированию подвергают производные 2-пирролидинона¹⁰²⁴. N-Циклопропиллактамы получают с применением реагента Bi в присутствии ацетата меди¹⁰²⁵. N-Арильные лактамы синтезируют, используя Ph₃Bi и Cu(OAc)₂¹⁰²⁶. Сообщалось о N-арилровании сульфонамидов в присутствии Pd-катализатора¹⁰²⁷; этот же метод был применен к внутримолекулярному арилрованию, приводящему к бициклическим лактамам¹⁰²⁸.

N-алкениловые амиды получают из винилиодидов и первичных амидов с применением 10% CuI и 2 мол. экв. карбоната цезия¹⁰²⁹. Похожее палладий-катализируемое винилирование лактамов было реализовано с виниловыми эфирами в качестве субстрата¹⁰³⁰. Оксазолидин-2-оны (циклический карбамат) можно N-алкилировать с применением алкилгалогенидов с KF/Al₂O₃¹⁰³¹.

На этой реакции основан синтез Габриэля¹⁰³², с помощью которого галогениды превращают в первичные амины. Галогенид обрабатывают фталимидом калия, а продукт алкилирования гидролизуют (т. 3, реакция 16-60):



¹⁰²⁰ См. Challis, B. C.; Challis, J. A. в Zabicky, J. *The Chemistry of Amides*, Wiley, NY, 1970, pp. 734-754.

¹⁰²¹ Salvatore, R. N.; Shin, S. I.; Flanders, V. L.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1799.

¹⁰²² Singh, O. V.; Han, H. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7094.

¹⁰²³ Simandan, T.; Smith, M. B. *Synth. Commun.* 1996, 26, 1827.

¹⁰²⁴ Liu, H.; Ko, S.-B.; Josien, H.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 8917.

¹⁰²⁵ Gagnon, A.; St-Onge, M.; Little, K.; Duplessis, M.; Barabé, F. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 44.

¹⁰²⁶ Chan, D. M. T. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 9013.

¹⁰²⁷ Ikawa, T.; Barder, T. E.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 13001.

¹⁰²⁸ Wasa, M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 14058. См. также Poondra, R. R.; Turner, N. J. *Org. Lett.* 2005, 7, 863.

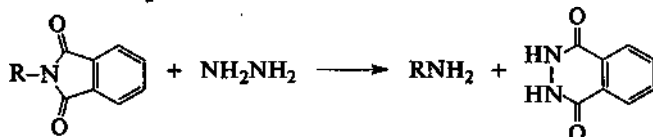
¹⁰²⁹ Pan, X.; Cai, Q.; Ma, D. *Org. Lett.* 2004, 6, 1809.

¹⁰³⁰ Brice, J. L.; Meerdink, J. E.; Stahl, S. S. *Org. Lett.* 2004, 6, 1845.

¹⁰³¹ Blass, B. E.; Drowns, M.; Harris, C. L.; Liu, S.; Portlock, D. E. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 6545.

¹⁰³² Обзоры см. Gibson, M. S.; Bradshaw, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1968, 7, 919.

Очевидно, что первичные амины, полученные по этой реакции, будут свободны от примесей вторичных или третичных аминов (в отличие от продуктов, полученных в реакции 10-31). Реакция идет довольно медленно, но есть удобный метод ее ускорения, который заключается в применении апротонного диполярного растворителя, такого как ДМФА¹⁰³³ или краун-эфира¹⁰³⁴. Гидролиз фталимида как при кислотном, так и при основном катализе (кислотный катализ используется значительно чаще) тоже, как правило, идет очень медленно, поэтому стараются применять улучшенные методики. Одной из распространенных является модификация Инга—Манске¹⁰³⁵, согласно которой фталимид нагревают с гидразином для протекания обменной реакции¹⁰³⁶:



В других методах используют сульфид натрия в водном растворе ТГФ или ацетоне¹⁰³⁷ и 40%-й водный метиламин¹⁰³⁸. N-арилимиды можно получить из $\text{AgPb}(\text{OAc})_3$ и NaNH ¹⁰³⁹.

Алкилгалогениды превращают в первичные амины с хорошим выходом в альтернативной синтезу Габриэля реакции: галогенид обрабатывают сильным основанием гуанидином и проводят щелочной гидролиз¹⁰⁴⁰. Известны и другие методики¹⁰⁴¹.

N-Алкиламины или имида можно также получить из спиртов обработкой последних эквимольной смесью амида или имида (Ph_3P) и диэтилазодикарбоксилата ($\text{EtOOCN}=\text{NCOOEt}$) при комнатной температуре (реакция Мицунобу 10-17)¹⁰⁴². В родственной реакции спирт подвергают действию $\text{SiCH}=\text{NMe}_2$, SiH_3 , затем фталимида калия, последующая обработка гидразином приводит к амину¹⁰⁴³. Известны катализируемые металлом синтезы амидов, основанные на окислительном сочетании спиртов и аминов. В модифицированных методиках используются комплексы Ru ¹⁰⁴⁴

¹⁰³³ См. Sheehan, J. C.; Bolhofer, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 2786. См. также Landini, D.; Rolla, F. *Synthesis* 1976, 389.

¹⁰³⁴ Soai, K.; Ookawa, A.; Kato, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1982, 55, 1671.

¹⁰³⁵ Ing, H. R.; Manske, R. H. F. *J. Chem. Soc.* 1926, 2348.

¹⁰³⁶ Кинетика гидролиза фталимидов: Khan, M. N. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4536.

¹⁰³⁷ Kukolja, S.; Lammert, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 5582.

¹⁰³⁸ Wolfe, S.; Hasan, S. K. *Can. J. Chem.* 1970, 48, 3572.

¹⁰³⁹ López-Alvarado, P.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6875.

¹⁰⁴⁰ Hebrard, P.; Olomucki, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1970, 1938.

¹⁰⁴¹ См. Grehn, L.; Ragnarsson, U. *Synthesis* 1987, 275; Dalla Croce, P.; La Rosa, C.; Ritieni, A. *J. Chem. Res. (S)* 1988, 346; Yinglin, H.; Hongwen, H. *Synthesis* 1990, 122.

¹⁰⁴² Mitsunobu, O.; Wada, M.; Sano, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 679; Grunewald, G. L.; Kolasa, T.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 4978; Sammes, P. G.; Thetford, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1989, 655.

¹⁰⁴³ Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; James, R. A.; Procopiou, P. A. *Chem. Commun.* 1997, 433.

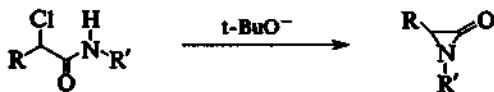
¹⁰⁴⁴ Nordström, L. U.; Vogt, H.; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 17672. См. также Watson, A. J. A.; Maxwell, A. C.; Williams, J. M. J. *Org. Lett.* 2009, 11, 2667; Dam, J. H.; Osztrovsky, G.; Nordström, L. U.; Madsen, R. *Chemistry: Eur. J.* 2010, 16, 6820.

и Ir^{1045} , RuCl_3^{1046} , FeCl_3^{1047} . Сообщалось об InCl_3 -катализируемой реакции окислительного сочетания спиртов с ToSMIC (ToSMIC — толуол-сульфонилметилцианид) ^{1048} .

Алкилирование амидов также можно провести и диазосоединениями как показано в реакции 10-34. Соли сульфонамидов (ArSO_2NH^-) при взаимодействии с алкилгалогенидами дают N-алкилсульфонамиды (ArSO_2NHR), которые можно алкилировать далее до $\text{ArSO}_2\text{NRR}'$. Гидролиз последних представляет собой хороший метод получения вторичных аминов. Вторичные амины можно получить также путем алкилирования CF_3CONHR (R = алкил или арил) в присутствии краун-эфира с последующим гидролизом образующегося $\text{CF}_3\text{CONRR}'^{1049}$.

Реакция между первичным амидом и бензальдегидом в присутствии силана и трифторуксусной кислоты приводит к соответствующему N-бензиламиду ^{1050} . Эта реакция является восстановительным алкилированием (реакция 16-17). N-алкиниламиды образуются в ходе катализируемой медью реакции 1-бромалкинов и вторичных амидов ^{1051} . 1-Галогеналкины обычно получают катализируемым основанием элиминированием 1,1-дигалогеналкенов ^{1052} или прямым галогенированием алкинов гипогалогенидом натрия или калия, полученных по реакции соответствующих оснований с галогенами ^{1053} .

Для получения сильнонапряженных α -лактамов используется внутри-молекулярное N-алкилирование ^{1054} .



OS I, 119, 203, 271; II, 25, 83, 208; III, 151; IV, 810; V, 1064; VI, 951; VII, 501.

¹⁰⁴⁵ Fujita, K.; Komatsubara, A.; Yamaguchi, R. *Tetrahedron* 2009, 65, 3624.

¹⁰⁴⁶ Ghosh, S. C.; Hong, S.-H. *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 4266.

¹⁰⁴⁷ Jana, U.; Maiti, S.; Biswas, S. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 858.

¹⁰⁴⁸ Krishna, P. R.; Sekhar, E. R.; Prapurna, Y. L. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 9048.

¹⁰⁴⁹ Nordlander, J. E.; Catalane, D. B.; Eberlein, T. H.; Farkas, L. V.; Howe, R. S.; Stevens, R. M.; Tripoulas, N. A. *Tetrahedron Lett.* 1978, 4987. Другие методы: Briggs, E. M.; Brown, G. W.; Jiricny, J.; Meidine, M. F. *Synthesis* 1980, 295; Zwierzak, A.; Brylikowska-Piotrowicz, J. *Synthesis* 1982, 922.

¹⁰⁵⁰ Dubé, D.; Scholte, A. A. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2295.

¹⁰⁵¹ Zhang, Y.; Hsung, R. P.; Tracey, M. R.; Kurtz, K. C. M.; Vera, E. L. *Org. Lett.* 2004, 6, 1151; Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Kurtz, K. C. M.; Shen, L.; Douglas, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 2368.

¹⁰⁵² Пример с бромом см. Bestmann, H.-J.; Frey, H. *Liebigs Ann. Chem.* 1980, 12, 2061.

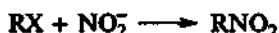
¹⁰⁵³ Пример с гипобромитом см. Mozuraitis, R.; Buda, V.; Liblikas, I.; Unelius, C. R.; Borg-Karlson, A.-K. *J. Chem. Ecol.* 2002, 28, 1191; Barbu, E.; Tsiouklis, J. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 5023.

¹⁰⁵⁴ См. Quast, H.; Leybach, H. *Chem. Ber.* 1991, 124, 849. Обзор по α -лактамам см. Lengyel, I.; Sheehan, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1968, 7, 25.

В. Другие азотсодержащие нуклеофилы

10-42 Образование нитросоединений¹⁰⁵⁵

Нитро-де-галогенирование



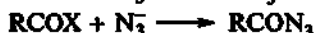
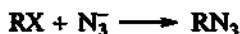
Для получения нитропроизводных из первичных или вторичных алкилбромидов или алкилиодидов можно использовать нитрит натрия, но этот метод имеет ограниченное применение. Нитрит серебра приводит к нитросоединениям только в том случае, если RX является первичным бромидом или иодидом¹⁰⁵⁶. Основными побочными продуктами во всех этих случаях (реакция 10-22) являются сложные нитритозэфир, и они становятся основными продуктами (по механизму S_N1) при обработке вторичных или третичных галогенидов нитритом серебра. Алкильные нитросоединения можно получить из алкилгалогенидов через соответствующие азида действием $HOAc$ в ацетонитриле¹⁰⁵⁷.

Нитросоединения можно получить из спиртов с применением $NaNO_2/HCl$ ¹⁰⁵⁸.

OS I, 410; IV, 368, 454, 724.

10-43 Образование азидов

Азидо-де-галогенирование



Алкилазиды можно получить при обработке соответствующего галогенида азид-ионом¹⁰⁵⁹. Удобными модификациями проведения реакции являются варианты с применением межфазного катализа¹⁰⁶⁰, ультразвука¹⁰⁶¹, а также реакционноспособных глини¹⁰⁶². Применяются субстраты с уходящими группами, отличными от галогена, включая OMs ¹⁰⁶³ (Ms — метансульфонил), OTs ¹⁰⁶⁴ (Ts — тозил) и OAc ¹⁰⁶⁵ (Ac — ацетил). Известны методы образования азиды из спиртов¹⁰⁶⁶. Предшественниками ази-

¹⁰⁵⁵ См. Larson, H. O. в Feuer, H. *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, pt. 1, Wiley, NY, 1969, pp. 325–339; Kornblum, N. *Org. React.* 1962, 12, 101.

¹⁰⁵⁶ См. Ballini, R.; Barboni, L.; Giario, G. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6907.

¹⁰⁵⁷ Rozen, S.; Carmeli, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 8118.

¹⁰⁵⁸ Baruah, A.; Kalita, B.; Barua, N. C. *Synlett* 2000, 1064.

¹⁰⁵⁹ См. Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* 1988, 88, 297; Biffin, M. E. C.; Miller, J.; Paul, D. B. в Patai, S. *The Chemistry of the Azido Group*, Wiley, NY, 1971, pp. 57–119; Alvarez, S. G.; Alvarez, M. T. *Synthesis* 1997, 413. Также см. Kim, J.-G.; Jang, D. O. *Synlett* 2008, 2075.

¹⁰⁶⁰ См. Reeves, W. P.; Bahr, M. L. *Synthesis* 1979, 823; Marti, M. J.; Rico, I.; Ader, J. C.; de Savignac, A.; Lattes, A. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1245.

¹⁰⁶¹ Priebe, H. *Acta Chem. Scand. Ser. B* 1984, 38, 895.

¹⁰⁶² См., например, Varma, R. S.; Naicker, K. P.; Aschberger, J. *Synth. Commun.* 1999, 29, 2823.

¹⁰⁶³ См. Murahashi, T.; Tanigawa, Y.; Imada, Y.; Taniguchi, Y. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 227.

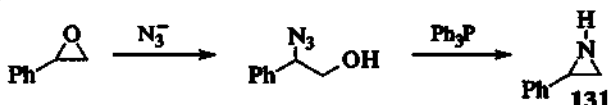
¹⁰⁶⁴ Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* 1988, 88, 297, См. p. 306.

¹⁰⁶⁵ Murahashi, S.; Taniguchi, Y.; Imada, Y.; Tanigawa, Y. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3292.

¹⁰⁶⁶ Rad, M. N. S.; Behrouz, S.; Khalafi-Nezhad, A. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 3445; Hajipour, A. R.; Rajaei, A.; Ruoho, A. E. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 708.

дов служат бороновые кислоты¹⁰⁶⁷. Арилазиды получают из ариламинов реакцией с *t*-BuONO и влажным NaN_3 и *t*-BuOH¹⁰⁶⁸.

Раскрытие кольца эпоксидов азотистыми нуклеофилами уже обсуждалось выше (см. реакцию 10-35). Однако здесь уместно подробно обсудить реакции с участием азидов. Эпоксиды взаимодействуют с NaN_3 (реакция 10-35) в различных условиях и средах, в том числе в ионных жидкостях¹⁰⁶⁹. Известны и другие реагенты: TMSN_3 (TMS — триметилсилил) и Ph_4SbOH ¹⁰⁷⁰, или SmI ¹⁰⁷¹, или $(i\text{-Bu})\text{AlHN}_3\text{Li}$ ¹⁰⁷², которые ведут к образованию β -азидоспиртов, которые затем легко превращаются в азиридины (131)¹⁰⁷³.



Это превращение является ключевой стадией при синтезе оптически активных азиридинов из оптически активных 1,2-диолей (полученных в результате реакции 15-48)¹⁰⁷⁴. Уходящей группой может быть даже водород. Бензильные атомы водорода замещаются N_3 под действием HN_3 в CHCl_3 в присутствии ДДХ (см. реакцию 19-1)¹⁰⁷⁵.

Третичные алкилазиды можно получить при перемешивании третичных алкилхлоридов с азидом натрия (NaN_3) и хлоридом цинка (ZnCl_2) в сероуглероде (CS_2)¹⁰⁷⁶ или путем обработки третичных спиртов NaN_3 в трифторуксусной кислоте (CF_3COOH)¹⁰⁷⁷ либо действием HN_3 и TiCl_4 ¹⁰⁷⁸ или BF_3 ¹⁰⁷⁹. Известно получение арилазидов из анилина и его производных¹⁰⁸⁰.

Ацилазиды, которые можно использовать в реакции Курциуса (реакция 18-14), можно синтезировать подобным образом из ацилгалогенидов, ангидридов¹⁰⁸¹, сложных эфиров¹⁰⁸² или других ацильных производных¹⁰⁸³. Предшественниками ацилазидов также являются ацилбензотриазо-

¹⁰⁶⁷ Tao, C.-Z.; Cui, X.; Li, J.; Liu, A.-X.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 3525.

¹⁰⁶⁸ Das, J.; Patil, S. N.; Awasthi, R.; Narasimhulu, C. P.; Trehan, S. *Syntheses* 2005, 1801.

¹⁰⁶⁹ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Jyothirmai, B.; Murty, M. S. R. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6559.

¹⁰⁷⁰ Fujiwara, M.; Tanaka, M.; Baba, A.; Ando, H.; Souma, Y. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 4849.

¹⁰⁷¹ Van de Weghe, P.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 1649.

¹⁰⁷² Youn, Y. S.; Cho, I. S.; Chung, B. Y. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 4337.

¹⁰⁷³ См. Ittah, Y.; Sasson, Y.; Shahak, I.; Tsaroom, S.; Blum, J. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 4271. Механизм преобразования в азиридины рассмотрены в Pöchlauer, P.; Müller, E. P.; Peringer, P. *Helv. Chim. Acta* 1984, 67, 1238.

¹⁰⁷⁴ Lohray, B. B.; Gao, Y.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2623.

¹⁰⁷⁵ Guy, A.; Lemor, A.; Doussot, J.; Lemaire, M. *Synthesis* 1988, 900.

¹⁰⁷⁶ Miller, J. A. *Tetrahedron Lett.* 1975, 2959. См. также Koziara, A.; Zwierzak, A. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 6513.

¹⁰⁷⁷ Balderman, D.; Kalir, A. *Syntheses* 1978, 24.

¹⁰⁷⁸ Hassner, A.; Fibiger, R.; Andisik, D. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 4237.

¹⁰⁷⁹ См., например, Adam, G.; Andrieux, J.; Plat, M. *Tetrahedron* 1985, 41, 399.

¹⁰⁸⁰ Liu, Q.; Tor, Y. *Org. Lett.* 2003, 5, 2571.

¹⁰⁸¹ См. Lwowski, W. в Patal, S. *The Chemistry of the Azido Group*, Wiley, NY, 1971, pp. 503–554.

¹⁰⁸² Rawal, V. H.; Zhong, H. M. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 4947.

¹⁰⁸³ Affandi, H.; Bayquen, A. V.; Read, R. W. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2729. Обработка с использованием трифосгена: Gumaste, V. K.; Bhawal, B. M.; Deshmukh, A. R. A. S. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1345.

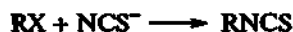
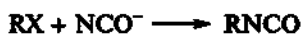
лы¹⁰⁸⁴. Ацилазиды можно также получить из альдегидов с применением $\text{SiCl}_4/\text{NaN}_3$ — MnO_2 ¹⁰⁸⁵, $\text{TMSN}_3/\text{CrO}_3$ ¹⁰⁸⁶ или из периодина Десса—Мартина (см. реакцию 19-3, п. 5) с NaN_3 ¹⁰⁸⁷.

OS III, 846; IV, 715; V, 273, 586; VI, 95, 207, 210, 910; VII, 433; VIII, 116; IX, 220; X, 378. См. также OS VII, 206.

10-44 Образование изоцианатов и изотиоцианатов

Изоцианато-де-галогенирование

Изотиоцианато-де-галогенирование

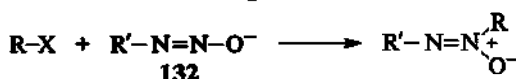


При использовании в качестве реагента тиоцианат-иона основной побочной реакцией является S-алкилирование (реакция 10-30), но цианат-ион практически всегда приводит исключительно к продуктам N-алкилирования⁵⁰⁹. Первичные алкилгалогениды превращали в изоцианаты действием нитроцианамид натрия (NaNCCNNO_2) и м-хлорпероксибензойной кислоты с последующим нагреванием $\text{RN}(\text{NO}_2)\text{CN}$, получаемого в начальной стадии¹⁰⁸⁸. При обработке алкилгалогенидов NCO^- в присутствии этанола можно непосредственно получать карбаматы (см. реакцию 16-8)¹⁰⁸⁹. Ацилгалогениды дают соответствующие ацилизоцианаты и ацилизотиоцианаты¹⁰⁹⁰. Образование изонитрилов рассмотрено в реакции 10-75. Изонитрилы в присутствии серы и Rh-катализатора превращаются в изотиоцианаты¹⁰⁹¹, как и амины¹⁰⁹².

OS III, 735.

10-45 Образование азоксисоединений

Алкил-NNO-азоксид-де-галогенирование



При взаимодействии алкилгалогенидов с алкандиазотатами (132) образуются азоксидалканы¹⁰⁹³. Группы R и R' могут быть одинаковыми или различными, но не арильными или третичными алкильными. Реакция региоселективна — получается только изображенный на схеме изомер.

¹⁰⁸⁴ Katritzky, A. R.; Widyan, K.; Kirichenko, K. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5802.

¹⁰⁸⁵ Elmorsy, S. S. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 1341.

¹⁰⁸⁶ Lee, J. G.; Kwak, K. H. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3165.

¹⁰⁸⁷ Bose, D. S.; Reddy, A. V. N. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3543.

¹⁰⁸⁸ Manimaran, T.; Wolford, L. T.; Boyer, J. H. *J. Chem. Res. (S)* 1989, 331.

¹⁰⁸⁹ Effenberger, F.; Drauz, K.; Förster, S.; Müller, W. *Chem. Ber.* 1981, 114, 173.

¹⁰⁹⁰ См. Tsuge, O. в Patai, S. *The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives*, pt. 1, Wiley, NY, 1977, pp. 445–506; Nuridzhanyan, K. A. *Russ. Chem. Rev.* 1970, 39, 130; Lozinskii, M. O.; Pel'kis, P. S. *Russ. Chem. Rev.* 1968, 37, 363.

¹⁰⁹¹ Arisawa, M.; Ashikawa, M.; Suwa, A.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 1727.

¹⁰⁹² Munch, H.; Hansen, J. S.; Pittelkow, M.; Christensen, J. B.; Boas, U. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 3117.

¹⁰⁹³ См. Yandovskii, V. N.; Gidasov, B. V.; Tselinskii, I. V. *Russ. Chem. Rev.* 1980, 49, 237; Moss, R. A. *Acc. Chem. Res.* 1974, 7, 421.

10.8.4. Галогенсодержащие нуклеофилы¹⁰⁹⁴

10-46 Обмен галогенов

Галоген-де-галогенирование



Обмен галогенов, называемый иногда *реакцией Финкельштайна*, представляет собой обратимый процесс, но часто равновесие можно сместить в желаемую сторону¹⁰⁹⁵. Наиболее широко эта реакция применяется для получения иодидов и фторидов. Иодиды получают из хлоридов или бромидов, используя тот факт, что иодид натрия растворим в ацетоне, а хлорид и бромид натрия не растворимы. При обработке алкилхлорида или алкилбромида раствором иодида натрия в ацетоне равновесие смещается вследствие выпадения в осадок хлорида или бромида натрия. Поскольку здесь действует механизм S_N2 , то для первичных галогенидов реакция идет лучше, чем для вторичных и третичных. Раствор иодида натрия в ацетоне часто применяют в тесте на первичные бромиды или хлориды. Третичные галогенпроизводные можно превратить в иодиды действием избытка иодида натрия в сероуглероде в присутствии хлорида цинка в качестве катализатора¹⁰⁹⁶. Винилбромиды дают винилиодиды с сохранением конфигурации при обработке иодидом калия в присутствии катализатора — бромида никеля с цинком¹⁰⁹⁷ или KI и CuI в горячем ГМФА¹⁰⁹⁸.

Алкилфториды¹⁰⁹⁹ получают при обработке других алкилгалогенидов любым из следующих фторирующих агентов¹¹⁰⁰: безводный фтороводород (его можно использовать только в случае реакционноспособных субстратов — таких как субстраты бензильного или аллильного типов), AgF, KF¹¹⁰¹, HgF₂, Et₃N · 2HF¹¹⁰², 4-Me-C₆H₄IF₂¹¹⁰³ и Me₃SiF₂Ph⁺-NBu₄¹¹⁰⁴. Сообщалось также о катализируемом Pd превращении хлоридов в фториды¹¹⁰⁵. Равновесие в этих случаях смещается в результате того, что образующийся алкилфторид не склонен вступать в обратную реакцию, так

¹⁰⁹⁴ См. Hudlicky, M.; Hudlicky, T. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement D*, pt. 2, Wiley, NY, 1983, pp. 1021–1172.

¹⁰⁹⁵ Список реагентов для взаимопреобразования алкилгалогенидов см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 667–671.

¹⁰⁹⁶ Miller, J. A.; Nunn, M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1976, 416.

¹⁰⁹⁷ Takagi, K.; Hayama, N.; Inokawa, S. *Chem. Lett.* 1978, 1435.

¹⁰⁹⁸ Suzuki, H.; Aihara, M.; Yamamoto, H.; Takamoto, Y.; Ogawa, T. *Synthesis* 1988, 236.

¹⁰⁹⁹ См. Mann, J. *Chem. Soc. Rev.* 1987, 16, 381; Rozen, S.; Filler, R. *Tetrahedron* 1985, 41, 1111; Hudlicky, M. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds*, pt. 2, Ellis Horwood, Chichester, 1976, pp. 24–169; Sheppard, W. A.; Sharts, C. M. *Organic Fluorine Chemistry*, W. A. Benjamin, NY, 1969, pp. 52–184, 409–430.

¹¹⁰⁰ См. Sharts, C. M.; Sheppard, W. A. *Org. React.* 1974, 21, 125; Hudlicky, M. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds*, pt. 2, Ellis Horwood, Chichester, 1976, pp. 91–136.

¹¹⁰¹ См. Makosza, M.; Bujok, R. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2761.

¹¹⁰² Giudicelli, M. B.; Picq, D.; Veyron B. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 6527. Также см. Sawaguchi, M.; Ayuba, S.; Nakamura, Y.; Fukuhara, J.; Hara, S.; Yoneda, N. *Synlett* 2000, 999.

¹¹⁰³ Sawaguchi, M.; Hara, S.; Nakamura, Y.; Ayuba, S.; Kukuvara, T.; Yoneda, N. *Tetrahedron* 2001, 57, 3315.

¹¹⁰⁴ Kvicala, J.; Mysik, P.; Paleta, O. *Synlett* 2001, 547.

¹¹⁰⁵ Katcher, M. H.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 17402.

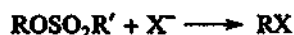
как фтор представляет собой плохую уходящую группу. Проведение этой обменной реакции в условиях межфазного катализа позволяет с высокими выходами получать как алкилфториды, так и алкилиодиды¹¹⁰⁶.

Первичные алкилхлориды можно превратить в бромиды при действии этилбромида, N-метил-2-пирролидона с участием каталитических количеств бромида натрия NaBr¹¹⁰⁷; LiBr в условиях фазового переноса¹¹⁰⁸; Bu₄N⁺Br⁻¹¹⁰⁹. Первичные бромиды превращали в хлориды при действии TMSCl/имидазол в горячем ДМФА¹¹¹⁰. Для вторичных и третичных алкилхлоридов высокий выход достигается действием CH₂Cl₂ с избытком газообразного HBr и безводного FeBr₃ в качестве катализатора¹¹¹¹ (эта методика также хорошо подходит для превращения хлорида в иодид). Алкилхлориды или бромиды можно приготовить из иодидов обработкой HCl или HBr в присутствии HNO₃, используя тот факт, что уходящий I⁻ окисляется до I₂ под действием HNO₃¹¹¹². Первичные иодиды дают хлориды при обработке PCl₅ в POCl₃¹¹¹³. Первичные алкилгалогениды превращают в соответствующие фториды при действии фторида тетрабутиламмония в *трет*-бутаноле¹¹¹⁴. Алкилфториды и хлориды превращаются в бромиды и иодиды (и алкилфториды в хлориды) нагреванием в избытке соответствующей HX¹¹¹⁵.

OS II, 476; IV, 84, 525; VIII, 486; IX, 502.

10-47 Образование алкилгалогенидов из сложных эфиров серной и сульфоновых кислот

Галоген-де-сульфонилокси-замещение и т. д.



Алкилсульфаты, тозилаты и другие сложные эфиры серной и сульфоновых кислот можно превратить в алкилгалогениды, содержащие любой из галогенов. Неопентилтозилат взаимодействует с Cl⁻, Br⁻ или I⁻ в ГМФА без перегруппировки¹¹¹⁶. Подобным образом действием хлорида лития в ГМФА из аллилтозилатов получают аллилхлориды без аллильной пе-

¹¹⁰⁶ См. Starks, C. M.; Liotta, C. *Phase Transfer Catalysts*, Academic Press, NY, 1978, pp. 112–125; Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis* Springer, NY, 1977, pp. 117–124. См. также Bram, G.; Loupy, A.; Pigeon, P. *Synth. Commun.* 1988, 18, 1661.

¹¹⁰⁷ Willy, W. E.; McKean, D. R.; Garcia, B. A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1976, 49, 1989. См. также Babler, J. H.; Spina, K. P. *Synth. Commun.* 1984, 14, 1313.

¹¹⁰⁸ Loupy, A.; Pardo, C. *Synth. Commun.* 1988, 18, 1275.

¹¹⁰⁹ Bidd, I.; Whiting, M. C. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5949.

¹¹¹⁰ Peyrat, J.-F.; Figadère, B.; Cavé, A. *Synth. Commun.* 1996, 26, 4563.

¹¹¹¹ Yoon, K. B.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3028.

¹¹¹² Svetlakov, N. V.; Moisak, I. E.; Averko-Antonovich, I. G. *J. Org. Chem. USSR* 1969, 5, 971.

¹¹¹³ Bartley, J. P.; Carman, R. M.; Russell-Maynard, J. K. L. *Aust. J. Chem.* 1985, 38, 1879.

¹¹¹⁴ Kim, D. W.; Jeong, H.-J.; Lim, S. T.; Sohn, M.-H. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 432.

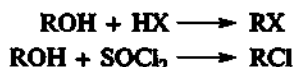
¹¹¹⁵ Namavari, M.; Satyamurthy, N.; Phelps, M. E.; Barrio, J. R. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 4973.

¹¹¹⁶ Список реагентов со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 697–700.

регрुпировки¹¹¹⁷. Аналогично реагируют и аллильные тозилаты: их можно превратить в хлориды без аллильной перегруппировки по реакции с LiCl в том же растворителе¹¹¹⁸. Сложные эфиры неорганических кислот являются интермедиатами в превращении спиртов в алкилгалогениды при действии таких реагентов, как SOCl₂, PCl₅, PCl₃ и т. п. (реакция 10-48), но их редко выделяют.

OS I, 25; II, 111, 404; IV, 597, 753; V, 545.

10-48 Получение алкилгалогенидов из спиртов Галоген-де-гидроксилирование



Спирты можно превратить в алкилгалогениды действием ряда реагентов¹¹¹⁹, наиболее распространенными среди которых являются галогеноводородные кислоты HX и галогенангидриды неорганических кислот, такие как SOCl₂¹¹²⁰, PCl₅, PCl₃ и POCl₃¹¹²¹. При использовании HX реализуется механизм S_N1cA или S_N2cA, т. е. уходящая группа — это не OH⁻, а OH₂ (см. разд. 10.3.3). В случае других реагентов OH⁻ тоже не является уходящей группой, так как спирт при этом вначале превращается в сложный эфир неорганической кислоты, например в ROSOCl при действии SOCl₂ (реакция 10-22). Следовательно, уходящая группа — это OSOCl⁻ или подобная ей (реакция 10-47). Эти интермедианты могут реагировать по механизму S_N1 или S_N2, а в случае ROSOCl — и по механизму S_Ni¹¹²² (см. разд. 10.2.3).

Для получения алкилбромидов обычно применяют HBr¹¹²³, а для алкилиодидов — HI. Эти реагенты часто генерируют *in situ* из галогенид-ионов и кислот, таких как фосфорная или серная. При использовании HI иногда происходит восстановление алкилиодида до алкана (реакция 19-53), а если субстрат ненасыщенный, то возможно восстановление двойной связи¹¹²⁴. Эту реакцию применяют для синтеза первичных, вторичных и третичных галогенидов, однако спирты изобутильного и неопентильного типов часто дают большое количество продуктов перегруппировки¹¹²⁵. Третичные алкилхлориды легко получить при действии концентрированной соляной

¹¹¹⁷ Stephenson, B.; Solladié, G.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 3171.

¹¹¹⁸ Stork, G.; Grieco, P. A.; Gregson, M. *Tetrahedron Lett.* 1969, 1393.

¹¹¹⁹ Список реагентов со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 689–697.

¹¹²⁰ См. Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 1, Wiley, NY, 1974, pp. 321–357. См. Mohana-zadeh, F.; Momeni, A. R. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1996, 28, 492 — использование SOCl₂ на силикагеле.

¹¹²¹ См. Salomaa, P.; Kankaanperä, A.; Pihlaja, K. в Patai, S. *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, pt. 1, Wiley, NY, 1971, pt. 1, pp. 595–622.

¹¹²² Schreiner, P. R.; Schleyer, P. v. R.; Hill, R. K. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2822.

¹¹²³ Chong, J. M.; Heuft, M. A.; Rabbat, P. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5837.

¹¹²⁴ Jones, R.; Pattison, J. B. *J. Chem. Soc. C* 1969, 1046.

¹¹²⁵ См. Di Deo, M.; Marcantoni, E.; Torregiani, E.; Bartoli, G.; Bellucci, M. C.; Bosco, M.; Sambri, L. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 2830.

кислоты, но первичные и вторичные спирты взаимодействуют с HCl так медленно, что необходимо использовать катализатор (обычно хлорид цинка)¹¹²⁶. Первичные спирты дают хорошие выходы хлоридов при обработке HCl в ГМФА¹¹²⁷.

Галогенангидриды неорганических кислот (SOCl_2 ¹¹²⁸, PCl_3 и т.д.) дают первичные, вторичные и третичные алкилхлориды, процесс сопровождается значительно меньшим образованием продуктов перегруппировки, чем при использовании HCl. Для этой цели также используются бром- и иодпроизводные неорганических кислот, особенно PBr_3 , но они более дорогие и применяются реже, чем HBr или HI, хотя некоторые из них можно получить *in situ* (как, например, PBr_3 — из фосфора и брома). Вторичные спирты всегда дают некоторое количество перегруппированных бромидов, если свободно другое вторичное положение, даже при действии PBr_3 , PBr_5 и SOBr_2 . Так, из 3-пентанола получаются 2- и 3-бромпентаны. Такую перегруппировку можно предотвратить, превратив спирт в сульфонат и введя его в реакцию 10-47¹¹²⁹, либо использовать межфазный катализ¹¹³⁰. Третичные спирты можно превратить в бромид действием VBr_3 при 0 °C¹¹³¹. Иодиды получают простым нагреванием спиртов с иодом¹¹³². Трихлоризоциануровая кислота (1,3,5-трихлоргексагидротриазин-2,4,6-трион) и трифенилфосфин превращают первичные спирты в соответствующий хлорид¹¹³³. Сообщалось об использовании пивалонилхлорид—ДМФА для превращения спиртов в хлориды¹¹³⁴. Иодистый натрий и Amberlyst-15¹¹³⁵ или *n*-толуолсульфокислота и KI под действием микроволнового излучения¹¹³⁶ превращают первичные спирты в иодиды.

Получение алкилфторидов проблематично и обычно требует применения специфических реагентов. Фтористый водород (HF) вообще не способен превращать спирты в алкилфториды¹¹³⁷. Наиболее важным реагентом для этой цели является коммерчески доступный диэтиламин-сульфотрифторид (Et_2NSF_3 , ДАСТ)¹¹³⁸, который превращает первичные, вторичные, третичные, аллиловые и бензиловые спирты во фториды с высоким выходом в мягких условиях¹¹³⁹. Фториды можно также получить из спиртов при действии неаффильным фторидом¹¹⁴⁰, дихлоридом

¹¹²⁶ Использовались и другие катализаторы межфазного переноса: Landini, D.; Montanari, F.; Rolla, F. *Synthesis* 1974, 37.

¹¹²⁷ Fuchs, R.; Cole, L. L. *Can. J. Chem.* 1975, 53, 3620.

¹¹²⁸ См. Chaudhari, S. S.; Akamanchi, K. G. *Synlett* 1999, 1763.

¹¹²⁹ Cason, J.; Correia, J. S. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 3645.

¹¹³⁰ Dakka, G.; Sasson, Y. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 1223.

¹¹³¹ Pelletier, J. D.; Poirier, D. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 1051.

¹¹³² Joseph, R.; Pallan, P. S.; Sudalai, A.; Ravindranathan, T. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 609.

¹¹³³ Hiegel, G. A.; Rubino, M. *Synth. Commun.* 2002, 32, 2691.

¹¹³⁴ Dubey, A.; Upadhyay, A. K.; Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 744.

¹¹³⁵ Tajbakhsh, M.; Hosseinzadeh, R.; Lasemi, Z. *Synlett* 2004, 635.

¹¹³⁶ Lee, J. C.; Park, J. Y.; Yoo, E. S. *Synth. Commun.* 2004, 34, 2095.

¹¹³⁷ Исключены из этого см. в Hanack, M.; Eggensperger, H.; Hühnle, R. *Liebigs Ann. Chem.* 1962, 652, 96; См. также Politanskii, S. F.; Ivanyk, G. D.; Sarancha, V. N.; Shevchuk, V. U. *J. Org. Chem. USSR* 1974, 10, 697.

¹¹³⁸ См. Hudlicky, M. *Org. React.* 1988, 35, 513.

¹¹³⁹ Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 574.

¹¹⁴⁰ Vorbrüggen, H. *Synthesis* 2008, 1165.

тетрабутиламмония¹¹⁴¹, CsI/BF₃¹¹⁴², TMSI/ZnCl₂¹¹⁴³ или косвенным путем (см. реакцию 10-47). Смесь IF₅, NEt₃ и избытка KF¹¹⁴⁴ или (Cl₃CO)₂C=O, бис(трихлорметил)карбоната и KF (которая *in situ* дает COF₂) с 18-краун-6¹¹⁴⁵ также превращает первичные спирты в первичные фториды.

Из первичных, вторичных и третичных спиртов можно получать любые алкилгалогениды при их обработке соответствующими солями NaX, KX или NH₄X в растворе полифтороводород—пиридин¹¹⁴⁶. Этот метод дает хорошие результаты даже для неопентилгалогенидов. Для галогенирования можно использовать ионные жидкости, а bmim-Cl (хлорид 1-н-бутил-3-метилимидазолия) обеспечивает образование хлорида напрямую из спирта без участия дополнительного реагента¹¹⁴⁷. Трифенилфосфин и иод могут превращать спирты в иодиды в ионных жидкостях без растворителя¹¹⁴⁸. *трет*-Бутилгалогениды галогенируют спирты в ионных жидкостях [pmim] Br при ультразвуковом воздействии¹¹⁴⁹.

Можно использовать и другие реагенты¹¹⁵⁰, включая ZrCl₄/NaI¹¹⁵¹, Me₃SiCl и BiCl₃¹¹⁵², или Me₃SiCl и InCl₃¹¹⁵³, или CaCl₂—тарtrat¹¹⁵⁴, или просто Me₃SiCl в DMSO¹¹⁵⁵. Эффективным бромлирующим агентом является 1,2-дипиридинийтрибромид этана, дающий продукт при простом перегревании спирта и реагента в фарфоровой ступке при комнатной температуре без растворителя¹¹⁵⁶. Разработаны также специальные реагенты — (RO)₃PRX¹¹⁵⁷ и R₃PX¹¹⁵⁸ (получают из RP и X), которые дают хороший выход в виде первичных (включая неопентил), вторичных и третичных галогенидов без перегруппировок¹¹⁵⁹. Такой же хороший результат дает смесь PPh₃

¹¹⁴¹ Kim, K.-Y.; Kim, B. C.; Lee, H. B.; Shin, H. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 8106. См. также Zhao, X.; Zhuang, W.; Fang, D.; Xue, X.; Zhou, J. *Synlett* 2009, 779.

¹¹⁴² Hayat, S.; Atta-ur-Rahman; Khan, K. M.; Choudhary, M. I.; Maharvi, G. M.; Zia-Ullah; Bayer, E. *Synth. Commun.* 2003, 33, 2531.

¹¹⁴³ Manickam, G.F.; Siddappa, U.; Li, Y. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 5867.

¹¹⁴⁴ Yoneda, N.; Fukuhara, T. *Chem. Lett.* 2001, 222.

¹¹⁴⁵ Flosser, D. A.; Olofson, R. A. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 4275.

¹¹⁴⁶ Olah, G. A.; Welch, J.; Vankar, Y. D.; Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3872. См. также Yin, J.; Zarkowsky, D. S.; Thomas, D. W.; Zhao, M. W.; Huffman, M. A. *Org. Lett.* 2004, 6, 1465.

¹¹⁴⁷ Ren, R. X.; Wu, J. X. *Org. Lett.* 2001, 3, 3727.

¹¹⁴⁸ Hajipour, A. R.; Mostafavi, M.; Ruoho, A. E. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2009, 41, 87.

¹¹⁴⁹ Ranu, B. C.; Jana, R. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 755.

¹¹⁵⁰ Также см. Classon, B.; Liu, Z.; Samuelsson, B. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 6126; Munyemana, F.; Frisque-Hesbain, A.; Devos, A.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 3077; Ernst, B.; Winkler, T. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 3081.

¹¹⁵¹ Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Jafarpour, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 7451.

¹¹⁵² Labrouillière, M.; LeRoux, C.; Oussaid, A.; Gaspard-Iloughmane, H.; Dubac, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1995 132, 522.

¹¹⁵³ Yasuda, M.; Yamasaki, S.; Onishi, Y.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 7186.

¹¹⁵⁴ Yasuda, M.; Shimizu, K.; Yamasaki, S.; Baba, A. *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6, 2790.

¹¹⁵⁵ Snyder, D. C. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 2638.

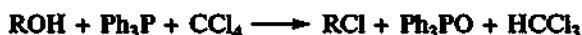
¹¹⁵⁶ Kavala, V.; Naik, S.; Patel, B. K. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4267.

¹¹⁵⁷ Rydon, H. N. *Org. Synth.* VI, 830.

¹¹⁵⁸ Sandri, J.; Viala, J. *Synth. Commun.* 1992, 22, 2945.

¹¹⁵⁹ M. Castro, B. R. *Org. React.* 1983, 29, 1; Mackie, R. K. в Cadogan, J. I. G. *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, NY, 1979; pp. 433–466.

и CCl_4 ¹¹⁶⁰ (или CBr_4 ¹¹⁶¹) и смесь $\text{PPh}_3/\text{Cl}_3\text{CCONH}_2$, которая является эффективным хлорирующим реагентом¹¹⁶². Под действием $\text{PPh}_3\text{—CCl}_3\text{CN}$ неопентильовый спирт превращается в неопентилхлорид с выходом 95%¹¹⁶³.



Методика с использованием $\text{PPh}_3\text{—CCl}_4$ или CBr_4 разработана для превращения аллильных спиртов¹¹⁶⁴ в соответствующие галогениды без аллильных перегруппировок¹¹⁶⁵, а также циклопропилкарбиноловых спиртов в галогениды без раскрытия цикла¹¹⁶⁶. Смесь трифенилфосфина и иода способствует превращению спиртов в иодиды в отсутствии растворителя с использованием микроволнового облучения¹¹⁶⁷. Разработан эффективный бромлирующим реагент — система гексабромацетон—этилтрибром-ацетат¹¹⁶⁸. N-Бромсахарин и N-иодсахарин в присутствии PPh_3 дают соответствующий бромид или иодид¹¹⁶⁹.

Аллиловые и бензиловые спирты также можно превратить в бромиды или иодиды под действием эфира NaX—BF_3 ¹¹⁷⁰ или в иодиды под действием AlI_3 ¹¹⁷¹. С помощью смеси метансульфонокислоты и NaI из бензиловых спиртов получают бензилные иодиды¹¹⁷². Аллиловые спирты превращаются в аллильные галогениды при использовании ацетилгалогенидов, но реакция протекает с аллильной перегруппировкой¹¹⁷³. Простой метод, который специфичен для бензиловых и аллиловых спиртов (и не дает аллильной перегруппировки), основан на реакции ХСИ или БСИ с метилсульфидом¹¹⁷⁴. Воздействием смеси БСИ, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ и диизопропилкарбодиимида на первичные спирты получают соответствующие бромиды¹¹⁷⁵. Сообщалось, что использование ХСИ приводит к хлориду,

¹¹⁶⁰ См. Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1975, 14, 801; Appel, R.; Halstenberg, M. в Cadogan, J. I. G. *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, NY, 1979, pp. 387—431. Также см. Slagle, J. D.; Huang, T. T.; Franzus, B. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 3526; Pollasatri, M. P.; Sagal, J. F.; Chang, G. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 2459.

¹¹⁶¹ Wagner, A.; Heitz, M.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 557. См. также Desmaris, L.; Percina, N.; Cottier, L.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7589.

¹¹⁶² Pluempunapat, W.; Chavasiri, W. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 6821. Также см. Pluempunapat, W.; Chantarasriwong, O.; Taboonpong, P.; Jang, D. O.; Chavasiri, W. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 223.

¹¹⁶³ Matveeva, E. D.; Yalovskaya, A. I.; Cherepanov, I. A.; Kurts, A. L.; Bundel', Yu. G. *J. Org. Chem. USSR* 1989, 25, 587.

¹¹⁶⁴ См. Magid, R. M. *Tetrahedron* 1980, 36, 1901, pp. 1924—1926.

¹¹⁶⁵ Axelrod, E. H.; Milne, G. M.; van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 92, 2139.

¹¹⁶⁶ Hrubec, R. T.; Smith, M. B. *Synth. Commun.* 1983, 13, 593.

¹¹⁶⁷ Hajipour, A. R.; Falahati, A. R.; Ruoho, A. E. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4191.

¹¹⁶⁸ Tongkate, P.; Pluempunapat, W.; Chavasiri, W. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 1146.

¹¹⁶⁹ Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Ebrahimpour, F. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 1771.

¹¹⁷⁰ Bandgar, B. P.; Sadavarte, V. S.; Uppalla, L. S. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 951.

¹¹⁷¹ Sarmah, P.; Barua, N. C. *Tetrahedron* 1989, 45, 3569.

¹¹⁷² Kamal, A.; Ramesh, G.; Laxman, N. *Synth. Commun.* 2001, 31, 827.

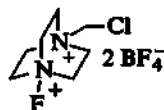
¹¹⁷³ Kishali, E. J.; Polat, M. F.; Altundas, R.; Kara, Y. *Helv. Chim. Acta* 2008, 91, 67.

¹¹⁷⁴ Corey, E. J.; Kim, C. U.; Takeda, M. *Tetrahedron Lett.* 1972, 4339.

¹¹⁷⁵ Li, Z.; Crosignani, S.; Linciau, B. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8143; Crosignani, S.; Nadal, B.; Li, Z.; Linciau, B. *Chem. Commun.* 2003, 260.

а N-иодсукцинимиды — к иодиду в идентичных условиях. В аналогичной методике тиолы превращают в алкилбромиды обработкой PPh_3 и BClI^{1176} .

Триалкилсилиловый простой эфир, такой как ROSiMe_3 , превращается в соответствующий иодид под действием $\text{SiO}_2\text{—Cl/NaI}^{1177}$, а гидроксикетоны превращаются в иодиды под действием иода и иодноватой кислоты¹¹⁷⁸. Пропаргилфториды могут быть получены из алленилсиланов под действием известного фторирующего реагента — Selectfluor¹¹⁷⁹.



Selectfluor

OS I, 25, 36, 131, 142, 144, 292, 294, 533; II, 91, 136, 159, 246, 308, 322, 358, 399, 476; III, 11, 227, 370, 446, 698, 793, 841; IV, 106, 169, 323, 333, 576, 681; V, 1, 249, 608; VI, 75, 628, 634, 638, 781, 830, 835; VII, 210, 319, 356; VIII, 451. См. также OS III, 818; IV, 278, 383, 597.

10-49 Образование алкилгалогенидов из простых эфиров Галоген-де-алкоксилирование



Простые эфиры можно расщепить нагреванием с концентрированным раствором иодоводородной или бромоводородной кислоты¹¹⁸⁰. Применение HCl редко бывает успешным¹¹⁸¹. HBr взаимодействует медленнее, чем HI , но часто оказывается более подходящим реагентом, так как дает меньше побочных реакций. Это превращение также проводят в условиях межфазного катализа¹¹⁸², доказана эффективность применения 47%-го HBr в ионной жидкости¹¹⁸³. Диалкил- и арилалкиловые эфиры также можно расщепить. В последнем случае связь разрывается между алкильной группой и кислородом. Как и в реакции 10-48, уходящей группой в действительности является не OR'^- , а OHR'^- . И хотя арилалкиловые эфиры всегда расщепляются с образованием алкилгалогенида и фенола, для диалкиловых эфиров такого общего правила не существует. Часто расщепление происходит по обе стороны от кислорода так, что приводит к образованию смеси двух спиртов и двух алкилгалогенидов. Однако метиловые эфиры взаимодействуют обычно таким образом, что продуктом оказывается метилбромид или метилиодид. Избыток HI или

¹¹⁷⁶ Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Aghapour, G. *Synlett* 2001, 1176.

¹¹⁷⁷ Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Hazarkhani, H. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7139.

¹¹⁷⁸ Patil, B. R.; Bhushare, S. R.; Pawar, R. P.; Vibhute, Y. R. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 7179.

¹¹⁷⁹ Carroll, L.; Pacheco, M. C.; Garcia, L.; Gouverneur, V. *Chem. Commun.* 2006, 4113.

¹¹⁸⁰ См. Bhatt, M. V.; Kulkarni, S. U. *Syntheses* 1983, 249; Staude, E.; Patat, F. в Patat, S. *The Chemistry of the Ether Linkage*, Wiley, NY, 1967, p. 22; Tiecco, M. *Syntheses* 1988, 749.

¹¹⁸¹ Также см. Jursic, B. *J. Chem. Res. (S)* 1989, 284.

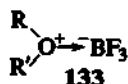
¹¹⁸² Landini, D.; Montanari, F.; Rolla, F. *Syntheses* 1978, 771.

¹¹⁸³ Boovanahalli, S. K.; Kim, D. W.; Chi, D. Y. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 3340.

НВг превращает получающийся спирт в алкилгалогенид, поэтому из диалкильных эфиров (но не из ариалкильных) можно получить 2 экв. алкилгалогенида. Эту реакцию часто именно так и проводят, чтобы вместо четырех продуктов получить только два.

О-Бензиловые эфиры легко расщепляются на спирт и углеводород путем гидрогенолиза, и наиболее распространенными методами являются гидрирование¹¹⁸⁴ или обработка растворенными в аммиаке Na или K¹¹⁸⁵. Нагревание в анизоле с 3% Sc(NTf₂)₃¹¹⁸⁶ или In в водном этаноле¹¹⁸⁷ также приводит к расщеплению простых бензиловых эфиров. Изопрениловые эфиры расщепляют действием иода в дихлорметане¹¹⁸⁸, а аллиловые эфиры — кислотами Льюиса в различных условиях¹¹⁸⁹. Группу OCH₂CH=CHPh смешанных аллиловых эфиров (O—CH₂CH=CH₂ и OCH₂CH=CHPh) в электролитических условиях можно отщепить селективно¹¹⁹⁰.

Подобным же образом можно расщепить и циклические эфиры (обычно производные тетрагидрофурана) (см. реакцию 10-50 для эпоксидов). Обработка 2-метилтетрагидрофурана ацетилхлоридом и ZnCl₂ дает первичный О-ацетил-4-хлор-1-пентанол¹¹⁹¹. Смесь Et₂NSiMe₃/2MeI расщепляет ТГФ с образованием О-триметилсилилового простого эфира 4-иод-1-бутанола¹¹⁹². Простые эфиры можно также расщепить под действием кислот Льюиса, таких как BF₃, Ce(OTf)₄¹¹⁹³, SiCl₄/LiI/BF₃¹¹⁹⁴, VBr₃¹¹⁹⁵ или AlCl₃¹¹⁹⁶. В этих случаях отщеплению группы OR способствует образование комплекса с кислотой Льюиса 133. Реагент NaI — эфират BF₃ селективно расщепляет простые эфиры в следующем порядке: бензиловые эфиры → алкильные метиловые эфиры → арильные метиловые эфиры¹¹⁹⁷.



¹¹⁸⁴ Heathcock, C. H.; Ratcliffe, R. J. *Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1746.

¹¹⁸⁵ Reist, E. J.; Bartuska, V. J.; Goodman, L. J. *Org. Chem.* 1964, 29, 3725.

¹¹⁸⁶ Ishihara, K.; Hiraiwa, Y.; Yamamoto, H. *Synlett* 2000, 80.

¹¹⁸⁷ Moody, C. J.; Pitts, M. R. *Synlett* 1999, 1575.

¹¹⁸⁸ Vatéle, J.-M. *Synlett* 2001, 1989. Метод с использованием ДДХ: Vatéle, J.-M. *Synlett* 2002, 507.

¹¹⁸⁹ См. Dahlen, A.; Sundgren, A.; Lahmann, M.; Oscarson, S.; Hilmersson, G. *Org. Lett.* 2003, 5, 4085; Bartoli, G.; Cupone, G.; Dalpozzo, R.; DeNino, A.; Mainolo, L.; Marcantoni, E.; Procopio, A. *Synlett* 2001, 1897; Chandrasekhar, S.; Reddy, Ch. R.; Rao, R. J. *Tetrahedron* 2001, 57, 3435; Tanaka, S.; Saburi, H.; Ishibashi, Y.; Kitamura, M. *Org. Lett.* 2004, 6, 1873. См. также Murakami, H.; Minami, T.; Ozawa, F. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4482.

¹¹⁹⁰ Solis-Oba, A.; Hudlicky, T.; Koroniak, L.; Frey, D. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1241.

¹¹⁹¹ Mimero, P.; Saluzzo, C.; Amouroux, R. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 1553.

¹¹⁹² Ohshita, J.; Iwata, A.; Kanetani, F.; Kunai, A.; Yamamoto, Y.; Matui, C. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 8024.

¹¹⁹³ Khalafi-Nezhad, A.; Alamdari, R. F. *Tetrahedron* 2001, 57, 6805.

¹¹⁹⁴ Zewge, D.; King, A.; Weissman, S.; Tschaen, D. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3729.

¹¹⁹⁵ Niwa, H.; Hida, T.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 4239.

¹¹⁹⁶ Johnson, F. в Olah, G. A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Vol. 4, Wiley, NY, 1965, pp. 1-109.

¹¹⁹⁷ Vankar, Y. D.; Rao, C. T. *J. Chem. Res. (S)* 1985, 232. См. также Sharma, G. V. M.; Reddy, Ch. G.; Krishna, P. R. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4574.

Диалкиловые и арилалкиловые эфиры расщепляются и под действием иодтриметилсилана¹¹⁹⁸: $\text{ROR}' + \text{Me}_3\text{SiI} \rightarrow \text{RI} + \text{Me}_3\text{SiOR}$ ¹¹⁹⁹. Удобнее и дешевле получать те же продукты при использовании смеси хлортриметилсилана и иодида натрия¹²⁰⁰. Трифенилдибромфосфоран (Ph_3PBr_2) расщепляет простые диалкиловые эфиры с образованием двух молей алкилбромидов¹²⁰¹. Простые арилалкиловые эфиры могут также расщепляться под действием LiI с образованием алкилиодидов и солей фенолов¹²⁰² по реакции, аналогичной 10-51. Аллиловые арилэфиры¹²⁰³ эффективно расщепляются под действием $\text{NaI/Me}_3\text{SiCl}$ ¹²⁰⁴ или NbCl_5 ¹²⁰⁵. Арилбензильные эфиры расщепляют действием BCl_3 с использованием пентаметилбензола в качестве нельюисовского основания — ловушки катионов¹²⁰⁶. Сообщалось также о расщеплении в ионных жидкостях¹²⁰⁷.

С обсуждаемой реакцией тесно связана реакция расщепления оксониевых солей:

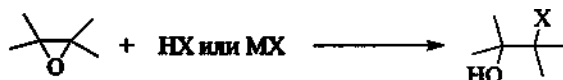


Для таких субстратов HX не требуется, а X может быть любым из четырех галогенов.

трет-Бутилдиметилсилиловые эфиры ($\text{ROSiMe}_2\text{CMe}_3$) можно превратить в бромиды RBr при действии Ph_3PBr_2 ¹²⁰⁸, $\text{Ph}_3\text{P}-\text{CBr}_4$ ¹²⁰⁹, BBr_3 ¹²¹⁰ или CuBr_2 ¹²¹¹. Спирты часто защищают превращением в силиловые эфиры данного типа¹²¹².

OS I, 150; II, 571; III, 187, 432, 586, 692, 753, 774, 813; IV, 266, 321; V, 412; VI, 353. См. также OS VIII, 161, 556.

10-50 Образование галогенгидринов из эпоксидов (3)OC-секо-Галоген-де-алкоксилирование



¹¹⁹⁸ См. Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R. *Adv. Silicon Chem.* 1991, 1, 1.

¹¹⁹⁹ Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3761; *Org. Synth.* VI, 353.

¹²⁰⁰ Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 1247; Amouroux, R.; Jatzak, M.; Chastrette, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1987, 505.

¹²⁰¹ Anderson, Jr., A. G.; Freenor, F. J. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 626.

¹²⁰² Harrison, I. T. *Chem. Commun.* 1969, 616.

¹²⁰³ См. Ishizaki, M.; Yamada, M.; Watanabe, S.-I.; Hoshino, O.; Nishitani, K.; Hayashida, M.; Tanaka, A.; Hara, H. *Tetrahedron* 2004, 60, 7973.

¹²⁰⁴ Kamal, A.; Laxman, E.; Rao, N. V. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 371.

¹²⁰⁵ Yadav, J. S.; Ganganna, B.; Bhunia, D. C.; Srihari, P. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 4318.

¹²⁰⁶ Okano, K.; Okuyama, K.; Fukuyama, Y.; Tokuyama, H. *Synlett* 2008, 1977. См. также Konieczny, M. T.; Maciejewski, G.; Konieczny, W. *Synthesis* 2005, 1575.

¹²⁰⁷ Park, J.; Chae, J. *Synlett* 2010, 1651; Cheng, L.; Aw, C.; Ong, S. S.; Lu, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2007, 80, 2008.

¹²⁰⁸ Aizpurua, J. M.; Cossio, F. P.; Palomo, C. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4941.

¹²⁰⁹ Mattes, H.; Benezra, C. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 1697.

¹²¹⁰ Kim, S.; Park, J. H. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 3111.

¹²¹¹ Bhatt, S.; Nayak, S. K. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 8395.

¹²¹² См. Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6190.

Это частный случай реакции 10-49, и это превращение часто используется для получения галогенгидринов¹²¹³. В отличие от простых эфиров с открытой цепью и циклических эфиров с большим размером цикла многие эпоксиды вступают в реакции со всеми четырьмя галогеноводородными кислотами, хотя с HF¹²¹⁴ простые алифатические и циклоалкильные эпоксиды¹²¹⁵ взаимодействуют плохо. Фтороводород реагирует с более жесткими эпоксидами, такими как, например, в стероидах. Реакцию можно распространить и на простые эпоксиды¹²¹⁶ при использовании в качестве реагента системы полифтороводород-пиридин. Реагент $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ превращает эпоксиды во фторгидрины под действием микроволнового излучения¹²¹⁷. Превращение эпоксидов во фторгидрины осуществляли с использованием комбинации ацетилфторида и фторсодержащего спирта в условиях катализа органическими соединениями¹²¹⁸. Хлор-, бром- и иодгидрины можно также получить¹²¹⁹ при обработке эпоксидов Ph_3P и X_2 ¹²²⁰, $\text{NaBr}/\text{H}_2\text{O}$ ¹²²¹, LiBr на смоле Amberlyst-15¹²²², ГЦА/КВr¹²²³, I_2 с SmI_2 -катализатором¹²²⁴ и LiI на силикагеле¹²²⁵. Эпоксиды могут быть превращены непосредственно в 1,2-дихлорсоединения обработкой SOCl_2 и пиридином¹²²⁶ или Ph_3P и CCl_4 ¹²²⁷. Это двухстадийные реакции: вначале образуется галогенгидрин и уже затем он превращается в дигалогенид (реакция 10-48). Как и следовало ожидать, инверсия обнаруживается при обоих атомах углерода. мезо-Эпоксиды расщепляются энантиоселективно под действием хиральных В-галогендиэпоксинокамфенилборанов (реакция 15-16), где галоген — Cl, Br или I¹²²⁸. Двухатомный иод дает иодгидрин в присутствии 2,6-бис[2-(*o*-аминофенокси)метил]-4-бром-1-метоксибензола в качестве катализатора¹²²⁹. Сообщалось о превращении эпоксидов в соответствующий хлоргидрин при обработке ионной жидкостью $[\text{AcMIm}]\text{Cl}$ ¹²³⁰.

¹²¹³ Wang, T.; Ji, W.-H.; Xu, Z.-Y.; Zeng, B.-B. *Synlett* 2009, 1511.

¹²¹⁴ См. Sharts, C. M.; Sheppard, W. A. *Organic Fluorine Chemistry*, W. A. Benjamin, NY, 1969, pp. 52–184, 409–430. Связанный обзор: Yoneda, N. *Tetrahedron* 1991, 47, 5329.

¹²¹⁵ Shahak, I.; Manor, S.; Bergmann, E. D. *J. Chem. Soc. C* 1968, 2129.

¹²¹⁶ Olah, G. A.; Meidar, D. *Isr. J. Chem.* 1978, 17, 148.

¹²¹⁷ Inagaki, T.; Fukuhara, T.; Hara, S. *Synthesis* 2003, 1157.

¹²¹⁸ Kalow, J. A.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 3268.

¹²¹⁹ Einhorn, C.; Luche, J. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1368; Ciaccio, J. A.; Ad-
dess, K. J.; Bell, T. W. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 3697; Spawn, C.; Drtina, G. J.; Wiemer, D. F.
Synthesis 1986, 315. Обзоры по теме: Bonini, C.; Righi, G. *Synthesis* 1994, 225; Chini, M.;
Crotti, P.; Gardelli, C.; Macchia, F. *Tetrahedron* 1992, 48, 3805.

¹²²⁰ Palumbo, G.; Ferreri, C.; Caputo, R. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 1307. См. Afonso, C. A. M.;
Vieira, N. M. L.; Motherwell, W. B. *Synlett* 2000, 382.

¹²²¹ Amantini, D.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4463.

¹²²² Bonini, C.; Giuliano, C.; Righi, G.; Rossi, L. *Synth. Commun.* 1992, 22, 1863.

¹²²³ Lu, Z.; Wu, W.; Peng, L.; Wu, L. *Can. J. Chem.* 2008, 86, 142.

¹²²⁴ Kwon, D. W.; Cho, M. S.; Kim, Y. H. *Synlett* 2003, 959. Тнофенол способствует
раскрытию цикла иодом; см. Wu, J.; Sun, X.; Sun, W.; Ye, S. *Synlett* 2006, 2489.

¹²²⁵ Kotsuki, H.; Shimanouchi, T. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 1845.

¹²²⁶ Campbell, J. R.; Jones, J. K. N.; Wolfe, S. *Can. J. Chem.* 1966, 44, 2339.

¹²²⁷ Isaacs, N. S.; Kirkpatrick, D. *Tetrahedron Lett.* 1972, 3869.

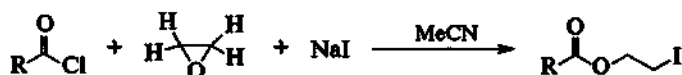
¹²²⁸ Srebnik, M.; Joshi, N. N.; Brown, H. C. *Isr. J. Chem.* 1989, 29, 229.

¹²²⁹ Nikam, K.; Nashi, T. *Tetrahedron* 2002, 58, 10259. Также см. Sharghi, H.; Niknam, K.; Poo-
yan, M. *Tetrahedron* 2001, 57, 6057; Sharghi, H.; Naeimi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1999, 72, 1525.

¹²³⁰ Ramu, B. C.; Banerjee, S. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4517.

Бициклические эпоксиды обычно раскрываются до *транс*-галогенгидрина. Раскрытие несимметричных эпоксидов как правило происходит с образованием смеси региоизомеров. В типичной реакции галоген атакует менее пространственно затрудненный атом углерода эпоксида. В отсутствие стерических факторов и направляющих замещающих групп образуется смесь региоизомерных галогенгидринов примерно в равных пропорциях. Пример такой группы — фенил, и реакция 1-фенил-2-алкилэпоксидов с $\text{POCl}_3/\text{ДМАП}$ приводит к хлоргидрину с хлором на углероде, связанным с фенилом¹²³¹ (ДМАП — 4-диметиламинопиридин). В ионной жидкости с Me_3SiCl стирольный эпоксид дает 2-хлор-2-фенилэтанол¹²³². Реакция тионилхлорида и поли(винилпирролидинона) превращает эпоксиды в соответствующие 2-хлор-1-карбинолы¹²³³. Реакция эпоксидов с бромом и фенилгидразином в качестве катализатора, однако, дает соответствующие 1-бром-2-карбинолы¹²³⁴.

Наличие алкенильной группы также приводит к галогенгидрину с галогеном на атоме углерода, несущем группу $\text{C}=\text{C}$ ¹²³⁵. Эпоксикарбоновые кислоты являются еще одним примером. В реакции с NaI при pH 4 основным региоизомером является 2-иод-3-гидроксисоединение, но при добавлении InCl_3 преимущественно образуется 3-иод-2-гидроксикарбоновая кислота¹²³⁶. Ацилхлориды взаимодействуют с оксидом этилена в присутствии NaI с образованием сложных 2-иодэтильных эфиров¹²³⁷.



Ацилхлориды взаимодействуют с эпоксидами с образованием сложных хлорэфиров в присутствии катализаторов $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ ¹²³⁸ [dpm = 1,1-бис(дифенилфосфино)метан] и YCr_2Cl ¹²³⁹.

Родственная реакция с эписульфидами приводит к сложным 2-хлортиоэфирам¹²⁴⁰. Азиридины раскрывают действием PPh_3 и галогенирующего агента¹²⁴¹, а также MgBr_2 , при этом образуются 2-галогенамиды¹²⁴².

¹²³¹ Sartillo-Piscil, F.; Quinero, L.; Villegas, C.; Santacruz-Juárez, E.; de Parrodi, C. A. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 15.

¹²³² Xu, L.-W.; Li, L.; Xia, C.-G.; Zhao, P.-Q. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2435.

¹²³³ Tamami, B.; Ghazi, I.; Mahdavi, H. *Synth. Commun.* 2002, 32, 3725.

¹²³⁴ Sharghi, H.; Eskandari, M. M. *Syntheses* 2002, 1519.

¹²³⁵ Ha, J. D.; Kim, S. Y.; Lee, S. J.; Kang, S. K.; Ahn, J. H.; Kim, S. S.; Choi, J.-K. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 5969.

¹²³⁶ Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4719. Также см. Concellón, J. M.; Bardales, E.; Concellón, C.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6923.

¹²³⁷ Belsner, K.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis* 1982, 239. См. также Iqbal, J.; Khan, M. A.; Srivastava, R. R. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4985.

¹²³⁸ Taniguchi, Y.; Tanaka, S.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 4559.

¹²³⁹ Qian, C.; Zhu, D. *Synth. Commun.* 1994, 24, 2203.

¹²⁴⁰ Kameyama, A.; Kiyota, M.; Nishikubo, T. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 4571.

¹²⁴¹ Kumar, M.; Pandey, S. K.; Gandhi, S.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 363.

¹²⁴² Righi, G.; D'Achille, R.; Bonini, C. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 6893.

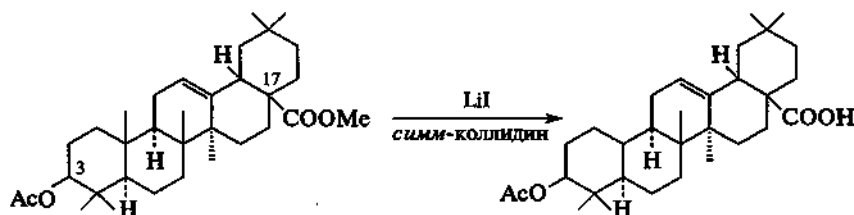
N-тозилазиридины взаимодействуют с $KF \cdot 2H_2O$ с образованием 2-фтор-тозиламинов¹²⁴³. Соли азиридиния раскрываются ионом бромид¹²⁴⁴.

OS I, 117; VI, 424; IX, 220.

10-51 Расщепление сложных эфиров действием иодида лития Иодо-де-ацилокси-замещение

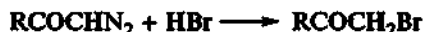


Сложные эфиры, в которых R является метильной или этильной группой, можно расщепить нагреванием с иодидом лития в кипящем пиридине или другом амине с еще более высокой температурой кипения¹²⁴⁵. Эта реакция полезна в тех случаях, когда молекула субстрата чувствительна к действию кислот и оснований (таким образом нельзя использовать реакцию 16-59) или когда желательно расщепить только одну сложноэфирную группу в молекуле, содержащей две или более таких функциональных групп. Например, при кипячении сложного метилового эфира О-ацетилолеанолевой кислоты LiI в *симм*-коллидине расщепляется только 17-карбометоксигруппа, а не 3-ацетильная¹²⁴⁶.



Сложные эфиры $RCOOR'$ и лактоны можно также расщепить действием смеси Me_3SiCl и NaI , при этом образуются $R'I$ и $RCOON$ ¹²⁴⁷. Взаимодействие ацетилхлорида и аллилацетата приводит к аллилхлориду¹²⁴⁸.

10-52 Превращение диазокетонов в α-галогенкетоны Гидро,галоген-де-диазо-дизамещение



При обработке диазокетонов HBr или HCl получают соответствующие α-галогенкетоны. Иодоводород не дает этой реакции, так как восста-

¹²⁴³ Fan, R.-H.; Zhou, Y.-G.; Zhang, W.-X.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 335.

¹²⁴⁴ D'hooghe, M.; Speybroeck, V. V.; Waroquier, M.; De Kimpe, N. *Chem. Commun.* 2006, 1554.

¹²⁴⁵ См. McMurry, J. *Org. React.* 1976, 24, 187–224.

¹²⁴⁶ Elsinger, F.; Schreiber, J.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* 1960, 43, 113.

¹²⁴⁷ Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 1247.

См. также Kolb, M.; Barth, J. *Synth. Commun.* 1981, 11, 763.

¹²⁴⁸ Yadav, V. K.; Babu, K. G. *Tetrahedron* 2003, 59, 9111.

навливают продукт реакции до метилкетона (реакция 19-67). α -Фторкетоны синтезируют, прибавляя диазокетон к системе полифтороводород — пиридин¹²⁴⁹. Этот метод дает хорошие результаты и в случае диазоалканов. Диазотирование α -аминокислот в указанной системе при комнатной температуре приводит к α -фторкарбоновым кислотам¹²⁵⁰. Если реакцию проводить в присутствии избытка хлорида или бромиды калия, то вместо фторпроизводного можно получать соответствующие α -хлор- и α -бром-замещенные кислоты¹²⁵¹.

OS III, 119.

10-53 Превращение аминов в галогениды

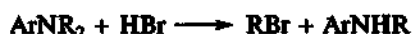
Галоген-де-аминирование



Первичные алкиламины RNH_2 можно превратить¹²⁵² в алкилгалогениды следующими путями:

- 1) получением из них RNTs_2 (см. разд. 10.3.3), которые затем обрабатывают Γ^- или Br^- в ДМФА⁴¹⁵, или производных N(Ts)-NH_2 с последующей обработкой $\text{N-бромсукцинимидом}$ в условиях фотолиза¹²⁵³;
- 2) диазотированием под действием *трет*-бутилнитрита и галогенида металла, например TiCl_4 , в ДМФА¹²⁵⁴;
- 3) по пирилий-пиридиниевому методу Катрицкого (см. разд. 10.7.2)¹²⁵⁵.

Алкильные группы вторичных или третичных ароматических аминов можно отщепить действием концентрированной HBr по реакции, подобной реакции 10-49, например¹²⁵⁶:



Третичные алифатические амины могут расщепляться и под действием HI , но в этой реакции редко получают полезные продукты. Третичные амины расщепляются также при взаимодействии с фенилхлорформинатом¹²⁵⁷: $\text{R}_3\text{N} + \text{ClCOOPh} \rightarrow \text{RCl} + \text{R}_2\text{NCOOPh}$. α -Хлорэтилхлорформинат ведет себя так же¹²⁵⁸. Алкилгалогениды могут об-

¹²⁴⁹ Olah, G. A.; Welch, J.; Vankar, Y. D.; Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3872.

¹²⁵⁰ Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Chao, Y. L. *Helv. Chim. Acta* 1981, 64, 2528; Barber, J.; Keck, R.; Rétey, J. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 1549.

¹²⁵¹ Olah, G. A.; Shih, J.; Prakash, G. K. S. *Helv. Chim. Acta* 1983, 66, 1028.

¹²⁵² Другой метод см. Lorenzo, A.; Molina, P.; Vilaplana, M. J. *Synthesis* 1980, 853.

¹²⁵³ Collazo, L. R.; Guziec Jr., F. S.; Hu, W.-X.; Pankayatselvan, R. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 7911.

¹²⁵⁴ Doyle, M. P.; Bosch, R. J.; Seites, P. G. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 4120.

¹²⁵⁵ Katritzky, A. R.; Chermprapai, A.; Patel, R. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, 2901.

¹²⁵⁶ Chambers, R. A.; Pearson, D. E. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 3144.

¹²⁵⁷ См. Cooley, J. H.; Evain, E. J. *Synthesis* 1989, 1.

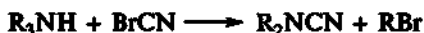
¹²⁵⁸ Olofson, R. A.; Martz, J. T.; Senet, J.; Pitcau, M.; Malfroot, T. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2081; Olofson, R. A.; Abbott, D. E. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2795. См. также Campbell, A. L.; Pilipauskas, D. R.; Khanna, I. K.; Rhodes, R. A. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 2331.

разовываться и при нагревании четвертичных аммониевых солей:
 $R_4N^+X^- \rightarrow R_3N + RX^{1259}$.

OS VIII, 119. См. также OS I, 428.

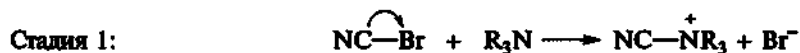
10-54 Превращение третичных аминов в цианамиды. Реакция Брауна

Бромо-де-диалкиламино-замещение



Реакция Брауна (*von Braun reaction*), которая включает расщепление третичных аминов под действием бромциана, дающее алкилбромид и дизамещенный цианамид, применима ко многим третичным аминам¹²⁶⁰. Обычно отщепляется та группа R, которой отвечает наиболее реакционноспособный галогенид (например, бензильная или аллильная). В случае простых алкильных групп легче всего отщепляются наименее объемистые. Одна или две из соединенных с азотом групп могут быть арильными, но они не отщепляются. Эта реакция часто используется для расщепления циклических аминов. Вторичные амины тоже вступают в эту реакцию, однако выходы обычно низки¹²⁶¹.

Механизм представляет собой два последовательных акта нуклеофильного замещения, причем на первой стадии нуклеофилом служит третичный амин, а на второй — освободившийся бромид-ион:



Интермедиат N-цианоаммонийбромид был уловлен, и его структура подтверждена химическими, аналитическими и спектральными методами¹²⁶². BrCN в этой реакции называют *контратакующим реагентом* — это такой реагент, который выполняет одновременно два превращения, необходимых для образования продукта¹²⁶³.

OS III, 608.

¹²⁵⁹ См. Ko, E. C. F.; Leffek, K. T. *Can. J. Chem.* 1971, 49, 129; Deady, L. W.; Korytsky, O. L. *Tetrahedron Lett.* 1979, 451.

¹²⁶⁰ См. Cooley, J. H.; Evain, E. J. *Syntheses* 1989, 1. См. Vaccari, D.; Davoli, P.; Spaggiari, A.; Prati, F. *Synlett* 2008, 1317.

¹²⁶¹ См. Hageman, H. A. *Org. React.* 1953, 205.

¹²⁶² Fodor, G.; Abidi, S.; Carpenter, T. C. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 1507. См. также Paukstelis, J. V.; Kim, M. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 1494.

¹²⁶³ См. Hwu, J. R.; Gilbert, B. A. *Tetrahedron* 1989, 45, 1233.

10.8.5. Углеродсодержащие нуклеофилы

В любой гетеролитической реакции, приводящей к образованию новой углерод-углеродной связи¹²⁶⁴, один атом углерода атакует как нуклеофил, а другой — как электрофил. Поэтому отнесение конкретной реакции к нуклеофильному или электрофильному типу — это вопрос традиции и, как правило, основывается на аналогиях. Хотя реакции с 11-8 по 11-25 и с 12-16 по 12-21 не обсуждаются в данной главе, они представляют собой нуклеофильное замещение по отношению к одному из реагентов, но традиционно они классифицируются по другому компоненту. Аналогично все реакции этого раздела можно называть электрофильным замещением (ароматическим или алифатическим), если реагент рассматривать как субстрат.

В реакциях 10-56–10-65 нуклеофилом выступает «карбанионная» часть металлоорганического соединения, часто реактива Гриньяра. О механизмах этих реакций известно немного; многие из них вообще не являются нуклеофильным замещением. В тех реакциях, которые все-таки представляют собой нуклеофильное замещение, атакующий углерод отдает пару электронов для образования новой связи C–C независимо от того, свободны или нет карбанионы, действительно принимающие участие в этом процессе. Образование связи между двумя алкильными или арильными группами называют *сочетанием*. Реакции 10-56–10-65 могут идти с образованием как симметричных, так и несимметричных продуктов. Процессы образования несимметричных продуктов называют *реакциями кросс-сочетания*. Другие типы реакции сочетания рассматриваются в следующих главах.

10-55 Реакции сочетания с силанами

Де-силлилалкил-сочетание



Органосиланы $RSiMe_3$ или $RSiMe_2F$ (где R может быть винильным, аллильным или алкинильным радикалом), вступая в реакции сочетания с винильными, аллильными или арильными бромидами и иодидами R^1X в присутствии катализаторов, дают продукты RR^1 с хорошими выходами¹²⁶⁵. Аллилсиланы взаимодействуют с аллилацетатами в присутствии иода¹²⁶⁶. Сочетание силанов, катализируемое переходным металлом, особенно аллильных силанов, является относительно новым и мягким способом введения алкильных фрагментов в молекулу¹²⁶⁷. $PhSiMe_2Cl$ вступает в реакцию сочетания с образованием дифенила в присутствии

¹²⁶⁴ См. Stowell, J. C. *Carbanions in Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1979; Noyori, R. в Alper, H. *Transition Metal Organometallics in Organic Synthesis* Vol. 1, Academic Press, NY, 1976, pp. 83–187.

¹²⁶⁵ Cho, Y. S.; Kang, S.-H.; Han, J.-S.; Yoo, B. R.; Jung, I. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 5584.

¹²⁶⁶ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, K. V.; Raj, K. S.; Rao, P. P.; Prasad, A. R.; Gunasekar, D. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6505.

¹²⁶⁷ См. Kakiuchi, F.; Tsuchiya, K.; Matsumoto, M.; Mizushima, E.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 12792; Nii, S.; Terao, J.; Kambe, N. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 1699.

CuI и $\text{Bu}_4\text{NF}^{1268}$, а винилсиланы взаимодействуют с аллилкарбонатами в присутствии палладиевого катализатора с образованием диенов¹²⁶⁹. Аллилсиланы сочетаются с субстратами, содержащими фрагменты бензотриазола, в присутствии эфира BF_3 (комплексного соединения трифторида бора с диэтиловым эфиром)¹²⁷⁰. В одном из вариантов использовали производные силилметилолова в палладий-катализируемом сочетании с арилидидами¹²⁷¹. Гомоаллиловые силаны сочетаются с Ph_3BiF_2 в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ с образованием продуктов фенилирования¹²⁷².

α -Силоксиметоксипроизводные $[\text{RCH}(\text{OMe})\text{OSiR}_3^1]$ реагируют с аллилтриметилсиланом ($\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) в присутствии производных TiX_4 , что приводит к замещению группы OMe и $\text{RCH}(\text{OSiR}_3^1)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ¹²⁷³. Третичная силилксигруппа замещается на аллильную в присутствии ZnCl_2 ¹²⁷⁴. Аллилацетаты взаимодействуют с $\text{Me}_3\text{SiSiMe}_3$ и LiCl при действии палладиевого катализатора с образованием аллилсилана¹²⁷⁵. Реагенты RSiF_3 можно также использовать в реакции сочетания с арилгалогенидом¹²⁷⁶. Аллилсиланы взаимодействуют с эпоксидами в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ с образованием 2-аллилспиртов¹²⁷⁷. Реакция α -бромлактонов, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Si}(\text{SiMe}_3)_3$ и ДАК приводит к α -аллиллактону¹²⁷⁸.

Силилэпоксиды получают из эпоксидов по реакции с *втор*-бутиллитием и хлортриметилсиланом¹²⁷⁹. α -Силил-N-Вос-производные аминов синтезируют аналогичным путем из N-Вос-амина¹²⁸⁰. Бензилсиланы сочетаются с аллилсиланами с образованием производных $\text{ArCH}_2\text{-R}$ в присутствии $\text{VO}(\text{OEt})\text{Cl}_2$ ¹²⁸¹, а производные аллилолова — в присутствии SnCl_4 ¹²⁸². В условиях фотолиза аллилсиланы сочетаются по α -углеродному атому аминов¹²⁸³.

Арилсиланы получали через интермедиат арилития с $\text{TfOSi}(\text{OEt})_3$ ¹²⁸⁴. В присутствии эфира BF_3 ацилсилан сочетается с α -метокси-N-карбо-

¹²⁶⁸ Kang, S.-K.; Kim, T. H.; Pyun, S.-J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1997, 797.

¹²⁶⁹ Matsushashi, H.; Asai, S.; Hirabayashi, K.; Hatanaka, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1997, 70, 1943.

¹²⁷⁰ Katritzky, A. R.; Mehta, S.; He, H.-Y.; Cui, X. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 4364.

¹²⁷¹ Itami, K.; Kamei, T.; Yoshida, J.-i. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8773.

¹²⁷² Matano, Y.; Yoshimune, M.; Suzuki, H. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 7475.

¹²⁷³ Maeda, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6429.

¹²⁷⁴ Yokozawa, T.; Furuhashi, K.; Natsume, H. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 5243.

¹²⁷⁵ Tsuji, Y.; Funato, M.; Ozawa, M.; Ogiyama, H.; Kajita, S.; Kawamura, T. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 5779.

¹²⁷⁶ Hatanaka, Y.; Goda, K.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 6511; Matsushashi, H.; Kuroboshi, M.; Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 6507.

¹²⁷⁷ Prestat, G.; Baylon, C.; Heck, M.-P.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3829.

¹²⁷⁸ Chatgililoglu, C.; Ferreri, C.; Ballestri, M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 6387; Chatgililoglu, C.; Alberti, A.; Ballestri, M.; Macciantelli, D.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 6391.

¹²⁷⁹ Hodgson, D. M.; Norsikian, S. L. M. *Org. Lett.* 2001, 3, 46'.

¹²⁸⁰ Harrison, J. R.; O'Brien, P.; Porter, D. W.; Smith, N. W. *Chem. Commun.* 2001, 1202.

¹²⁸¹ Hirao, T.; Fujii, T.; Ohshiro, Y. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 8005.

¹²⁸² Takeda, T.; Takagi, Y.; Takano, H.; Fujiwara, T. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5381.

¹²⁸³ Pandey, G.; Rani, K. S.; Lakshmaiah, G. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5107. См. Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J.-C.; Louvet, A.; Remuson, R. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 73.

¹²⁸⁴ Seganish, W. M.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6790.

бензоксимидами (N-остаток бензиловой кислоты)¹²⁸⁵. Арилцианиды превращали в арилсиланы с использованием Rh-катализатора и $\text{Me}_3\text{SiSiMe}_3$ ¹²⁸⁶.

Реакция винилиодида с $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ и в присутствии палладиевого катализатора дает с хорошим выходом соответствующий винилсилан¹²⁸⁷.

OSCV 10, 531.

10-56 Сочетание алкилгалогенидов. Реакция Вюрца

Де-галоген-сочетание



Сочетание алкилгалогенидов при обработке натрием с образованием симметричного продукта называется *реакцией Вюрца (Wurtz reaction)*. Роль побочных реакций (элиминирования и перегруппировок) настолько велика, что эта реакция редко используется в синтетических целях. Проведение смешанной реакции Вюрца для двух разных алкилгалогенидов случается еще реже из-за большого числа образующихся продуктов. Несколько более полезная в практическом отношении реакция (хотя все еще не совсем удачная) происходит при обработке металлическим натрием смеси алкил- и арилгалогенидов; она дает алкилированное ароматическое соединение (*реакция Вюрца-Фиттига*)¹²⁸⁸. Однако проведение сочетания двух арилгалогенидов при действии натрия не имеет практического значения (см. реакцию 13-11). Для проведения реакции Вюрца использовались и другие металлы¹²⁸⁹, а именно серебро, цинк¹²⁹⁰, железо¹²⁹¹, активированную медь¹²⁹², In ¹²⁹³, La ¹²⁹⁴ и соединения марганца¹²⁹⁵. Литий в комбинации с ультразвуком использовался для сочетания алкил-, арил- и бензилгалогенидов¹²⁹⁶.

В родственной реакции 12-38 реактивы Гриньяра сочетаются в присутствии трифторсульфонового ангидрида¹²⁹⁷. С реактивами Гриньяра сочетаются тозилаты и другие сульфонаты, чаще всего получаемые из арил- или бензилгалогенидов^{1298, 1299}. В реакциях с реактивами Гриньяра

¹²⁸⁵ Matos, M. R. P. N.; Afonso, C. A. M.; Batey, R. A. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7007.

¹²⁸⁶ Tobisu, M.; Kita, Y.; Ano, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 15982.

¹²⁸⁷ Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 9255.

¹²⁸⁸ В качестве примера см. Kwa, T. L.; Boelhouwer, C. *Tetrahedron* 1970, 25, 5771.

¹²⁸⁹ Список реагентов, в том числе металлов и других реагентов, со ссылками см. в La-rock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 83–84.

¹²⁹⁰ См., например, Nosek, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1964, 29, 597.

¹²⁹¹ Onsager, O. *Acta Chem. Scand. Ser. B* 1978, 32, 15.

¹²⁹² Ginah, F. O.; Donovan, T. A.; Suchan, S. D.; Pfennig, D. R.; Ebert, G. W. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 584.

¹²⁹³ Ranu, B. C.; Dutta, P.; Sarkar, A. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 9557.

¹²⁹⁴ Nishino, T.; Watanabe, T.; Okada, M.; Nishiyama, Y.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 966.

¹²⁹⁵ См. Ma, J.; Chan, T.-H. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2499; Gilbert, B. C.; Lindsay, C. I.; McGrail, P. T.; Parsons, A. F.; Whittaker, D. T. E. *Synth. Commun.* 1999, 29, 2711.

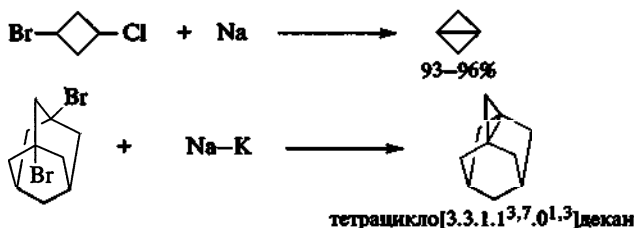
¹²⁹⁶ Han, B. H.; Boudjouk, P. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 2757.

¹²⁹⁷ Nishiyama, T.; Seshita, T.; Shodai, H.; Aoki, K.; Kameyama, H.; Komura, K. *Chem. Lett.* 1996, 549.

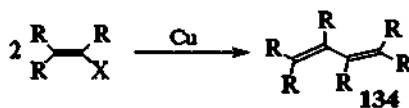
¹²⁹⁸ См. Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 1277–1286.

¹²⁹⁹ См. Danheiser, R. L.; Tsai, Y.; Fink, D. M. *Org. Synth.* 66, 1.

лучшими субстратами являются, как правило, алкилсульфаты и сульфонаты, а не соответствующие галогениды (реакция 10-57). Этот метод применим для первичных и вторичных R.



Наиболее полезная разновидность реакций Вюрца — реакция замыкания малых, особенно трехчленных, циклов¹³⁰⁰. Например, 1,3-дибромпропан можно превратить в циклопропан под действием Zn и NaI¹³⁰¹. Таким образом были синтезированы две сильнонапряженные молекулы: бициклобутан¹³⁰² и тетрацикло[3.3.1.1^{3,7}.0^{1,3}]декан¹³⁰³. Трех- и четырехчленные циклы можно замкнуть таким же образом и при действии некоторых других реагентов¹³⁰⁴, включая бензоилпероксид¹³⁰⁵, *t*-BuLi¹³⁰⁶ и амальгаму лития¹³⁰⁷, а также электрохимическим путем¹³⁰⁸. Катализируемое Pd и Ni кросс-сочетание реагентов Гриньяра и алкилгалогенидов часто называют *сочетанием Кумады*¹³⁰⁹.



Сочетание винилгалогенидов, приводящее к 1,3-бутадиенам (134), происходит при обработке их порошком активированной меди по реакции,

¹³⁰⁰ См. Freidlina, R. Kh.; Kamysheva, A. A.; Chukovskaya, E. Ts. *Russ. Chem. Rev.* 1982, 51, 368; в Rappoport, Z. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, pt. 1, Wiley, NY, 1987, обзоры Tsuji, T.; Nishida, S. (pp. 307–373) и Verhé, R.; De Kimpe, N. (pp. 445–564).

¹³⁰¹ Обсуждение механизма см. в Applequist, D. E.; Pfohl, W. F. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 867.

¹³⁰² Wiberg, K. B.; Lampman, G. M. *Tetrahedron Lett.* 1963, 2173; Lampman, G. M.; Aumiller, J. C. *Org. Synth.* VI, 133.

¹³⁰³ Pincock, R. E.; Schmidt, J.; Scott, W. B.; Torupka, E. J. *Can. J. Chem.* 1972, 50, 3958.

¹³⁰⁴ Список реагентов со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 175–184.

¹³⁰⁵ Kaplan, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 1753; *J. Org. Chem.* 1967, 32, 4059.

¹³⁰⁶ Bailey, W. F.; Gagnier, R. P. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 5123.

¹³⁰⁷ Connor, D. S.; Wilson, E. R. *Tetrahedron Lett.* 1967, 4925.

¹³⁰⁸ Rifi, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 4442; *Org. Synth.* VI, 153.

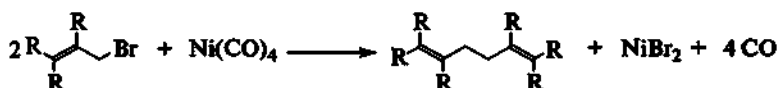
¹³⁰⁹ Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 4374; Terao, J.; Kambe, N. *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1545; Lopez-Perez, A.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* 2009, 11, 5514; Frisch, A. C.; Shaikh, N.; Zapf, A.; Beller, M. *Angew. Chem.* 2002, 114, 4218. См. Chen, X.; Wang, L.; Liu, J. *Synthesis* 2009, 2408; Limmert, M. E.; Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 9364; Tsai, F.-Y.; Lin, B.-N.; Chen, M.-J.; Mou, C.-Y.; Liu, S. T. *Tetrahedron* 2007, 63, 4304; Organ, M. G.; Abdel-Hadi, M.; Avola, S.; Hadei, N.; Nasielski, J.; O'Brien, C. J.; Valente, C. *Chemistry: European J.* 2007, 13, 150; Gauthier, D.; Beckendorf, S.; Gøsgis, T. M.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 3536. Реакции сочетания арилиодидов с гетероциклическими реагентами Гриньяра: Ruben Martin, R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 3844.

подобной реакции Ульмана (реакция 13-11)¹³¹⁰. Это взаимодействие проходит стереоспецифично с сохранением конфигурации при обоих атомах углерода. Винилгалогениды вступают в реакцию сочетания¹³¹¹ также при действии Zn-NiCl_2 ¹³¹² и $n\text{-BuLi}$ в эфире в присутствии MnCl_2 ¹³¹³. Реакция сочетания таких реагентов, как винилолово и винилгалогениды, происходит при действии палладиевого катализатора¹³¹⁴.

Механизм реакции Вюрца, по-видимому, состоит из двух основных стадий. Первая представляет собой обмен галоген-металл, приводящий к металлоорганическому соединению ($\text{RX} + \text{M} \rightarrow \text{RM}$), которое во многих случаях можно выделить (реакция 12-38). Вслед за этим металлоорганическое соединение взаимодействует со второй молекулой алкилгалогенида ($\text{RX} + \text{RM} \rightarrow \text{RR}$). Эта реакция и ее механизм рассматриваются ниже (реакция 10-57).

OS III, 157; V, 328, 1058; VI, 133, 153.

В разновидностях реакции сочетания Вюрца используют и другие металлы для облегчения протекания реакции. В некоторых случаях, эти превращения представляют синтетический интерес. Благодаря наличию фрагмента 1,5-диена во многих природных соединениях такие методы сочетания¹³¹⁵ алильных структур¹³¹⁶ приобретают особое значение. В одном из этих методов алилгалогениды, тозилаты, и ацетаты симметрично сочетали под действием карбонила никеля¹³¹⁷ при комнатной температуре в ТГФ или ДМФА с образованием 1,5-диенов¹³¹⁸. Порядок реакционной способности галогенидов следующий: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$. С несимметричными алильными субстратами сочетание почти всегда происходит у наименее замещенного атома.



Реакция может быть осуществлена внутримолекулярно; большие (11–20-членные) циклы можно получать с хорошими выходами (60–80%)

¹³¹⁰ Cohen, T.; Poeth, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 4363.

¹³¹¹ См. Grigg, R.; Stevenson, P.; Worakun, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 971; Vanderesse, R.; Fort, Y.; Becker, S.; Caubere, P. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 3517.

¹³¹² Takagi, K.; Mimura, H.; Inokawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1984, 57, 3517.

¹³¹³ Cahiez, G.; Bernard, D.; Normant, J. F. *J. Organomet. Chem.* 1976, 113, 99.

¹³¹⁴ Paley, R. S.; de Dios, A.; de la Pradilla, R. F. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 2429.

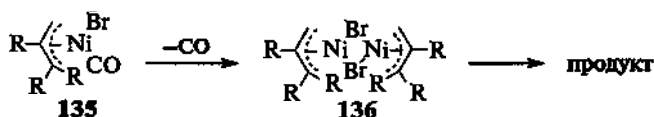
¹³¹⁵ См. Magid, R. M. *Tetrahedron* 1980, 36, 1901, pp. 1910–1924.

¹³¹⁶ В этом разделе рассматриваются методы, в которых одна из молекул — галогенид. См. также другие реакции алильного сочетания: 10-57, 10-63 и 10-60.

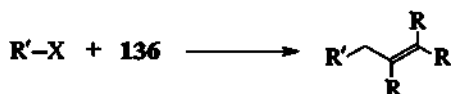
¹³¹⁷ См. Tamao, K.; Kumada, M. в Hartley, F. R. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond* Vol. 4, Wiley, NY, 1987, pp. 819–887.

¹³¹⁸ Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, 2nd ed., University Science Books, Mill Valley, CA, 1987, pp. 739–748; Billington, D. C. *Chem. Soc. Rev.* 1985, 14, 93; Kochi, J. K. *Organometallic Mechanisms and Catalysis*, Academic Press, NY, 1978, pp. 398–408; Semmelhack, M. F. *Org. React.* 1972, 19, 115, pp. 162–170; Baker, R. *Chem. Rev.* 1973, 73, 487, pp. 512–517.

при сильном разбавлении¹³¹⁹. Механизм сочетания, вероятно, включает реакцию аллильного соединения с $\text{Ni}(\text{CO})_4$ с образованием одного или нескольких π -аллильных комплексов, один из которых может оказаться η^3 -комплексом 135. Потеря CO, дающая бромид π -аллилникеля (136), и перенос лиганда приводит к сочетанию и образованию конечного продукта. В некоторых случаях комплексы 136 можно выделить из раствора и кристаллизовать в виде стабильных твердых веществ.



Несимметричное сочетание может быть осуществлено при обработке алкилгалогенида напрямую при действии 136 в полярном апротонном растворителе¹³²⁰ — процесс сочетания в этом случае идет по менее замещенному фрагменту. Понятно, что в таких сочетаниях могут участвовать свободные радикалы¹³²¹. Гидроксильные и карбонильные группы в алкилгалогенидах не мешают реакции. Когда 136 взаимодействует с аллилгалогенидом, посредством обмена галоген—металл образуется смесь трех продуктов. Например, аллилбромид, обработанный полученным из металилбромиды 136, дает статистическую смесь 1,5-гексадиена, 2-метил-1,5-гексадиена и 2,5-диметил-1,5-гексадиена¹³²². Аллилтозилаты могут симметрично сочетаться при использовании $\text{Ni}(\text{CO})_4$.



Симметричное сочетание алкилгалогенидов достигается также и при нагревании в присутствии магния в эфире¹³²³. Сочетание двух различных аллильных групп удается провести при обработке аллилбромиды аллильным реактивом Гриньяра в ТГФ, содержащем ГМФА¹³²⁴, либо аллильным реагентом олова¹³²⁵. Такой вид сочетания происходит почти без аллильной перегруппировки субстрата (и почти полной аллильной перегруппировке реагента)¹³²⁶. Та же реакция между первичными и вторичными галогенидами и аллилтрибутилстанным представляет собой альтер-

¹³¹⁹ Corey, E. J.; Wat, E. K. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 2757. См. также Reijnders, P. J. M.; Blankert, J. F.; Buck, H. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1978, 97, 30.

¹³²⁰ См. Semmelhack, M. F. *Org. React.* 1972, 19, 115, pp. 147–162; Semmelhack, M. F. *Org. React.* 1972, 199, 115, pp. 144–146.

¹³²¹ Hegedus, L. S.; Thompson, D. H. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 5663.

¹³²² Corey, E. J.; Semmelhack, M. F.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 2416.

¹³²³ Turk, A.; Chanan, H. *Org. Synth.* III, 121.

¹³²⁴ Stork, G.; Grieco, P. A.; Gregson, M. *Tetrahedron Lett.* 1969, 1393; Grieco, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 5660.

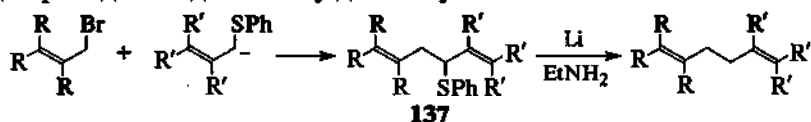
¹³²⁵ Hosomi, A.; Imai, T.; Endo, M.; Sakurai, H. *J. Organomet. Chem.* 1985, 285, 95. См. также Yanagisawa, A.; Norikate, Y.; Yamamoto, H. *Chem. Lett.* 1988, 1899.

¹³²⁶ Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 1969.

нативный способ несимметричного сочетания ($RX + CH_2=CHCHSnBu_3 \rightarrow RCH_2CH=CH_2$)¹³²⁷.

В другом методе сочетания двух различных аллильных групп¹³²⁸ карбанион, полученный из β, γ -ненасыщенного тиоэфира, сочетается с аллилгалогенидом, приводя к 137¹³²⁹. Группа SPh, содержащаяся в 137, может быть удалена (под действием Li в этиламіне) с образованием 1,5-диена. В отличие от большинства ранее рассмотренных методик, преимущество этого способа состоит в том, что в процессе сочетания сохраняются первоначальные положение и конфигурации двух двойных связей и не происходят аллильные перегруппировки.

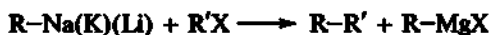
Обработка сопряженных кетонов SmI_2 в ГМФА посредством сочетания Вюрца приводит к сдвоенному diketону¹³³⁰.



OS III, 121; IV, 748; VI, 722.

10-57 Взаимодействие алкилгалогенидов и сульфонатных эфиров с металлоорганическими реагентами I и II групп¹³³¹

Алкил-де-галогенирование



Разнообразие металлоорганических соединений¹³³² позволяет использовать их для сочетания с алкилгалогенидами¹³³³. Натрий- и калийорганические соединения более реакционноспособны, чем реактивы Гриньяра, и сочетаются даже с менее реакционноспособными галогенидами (см. ниже). Литийорганические соединения вполне возможно сочетать с алкилгалогенидами¹³³⁴ или арилгалогенидами^{1335, 1336}. Неактивированные арилгалогениды сочетаются с реагентами алкиллития в ТГФ¹³³⁷. Взаимо-

¹³²⁷ См. Keck, G. E.; Yates, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 5829; Migita, T.; Nagai, K.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* 1983, 56, 2480.

¹³²⁸ См. Axelrod, E. H.; Milne, G. M.; van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 2139; Morizawa, Y.; Kanemoto, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 2953.

¹³²⁹ Biellmann, J. F.; Ducep, J. B. *Tetrahedron Lett.* 1969, 3707.

¹³³⁰ Cabrera, A.; Rosas, N.; Sharma, P.; LeLagadeec, R.; Velasco, L.; Salmón, M. *Synth. Commun.* 1998, 28, 1103.

¹³³¹ См. Naso, F.; Marchese, G. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement D*, pt. 2, Wiley, NY, 1983, pp. 1353–1449.

¹³³² Список реагентов и субстратов со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 101–127.

¹³³³ См. Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.* 1983, 250, 551; Larock, R. C. *Organomercury Compounds in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1985, pp. 249–262.

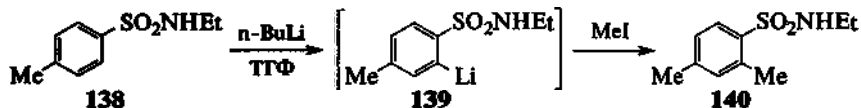
¹³³⁴ Snieckus, V.; Rogers-Evans, M.; Beak, P.; Lee, W. K.; Yum, E. K.; Freskos, J. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 4067.

¹³³⁵ Dieter, R. K.; Li, S. J. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7726. Также см. Beak, P.; Wu, S.; Yum, E. K.; Jun, Y. M. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 276.

¹³³⁶ См. например, Brimble, M. A.; Gorsuch, S. *Aust. J. Chem.* 1999, 52, 965.

¹³³⁷ Merrill, R. E.; Negishi, E. *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 3452. Другой метод: Halberg, A.; Westerlund, C. *Chem. Lett.* 1982, 1993.

действие системы *n*-бутиллитий—тетраметил—этилендиамин с гомоаллиловым спиртом $[\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}]$ приводит к производным аллиллития, а последующая реакция с алкилгалогенидом — к замещенному гомоаллиловому спирту $[\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_2\text{R})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}]$ ¹³³⁸. Литийорганические реагенты задействованы в основной побочной реакции: они взаимодействуют с эфирными растворителями (известен период их полупревращения в таких растворителях)¹³³⁹. Трудность же состоит в их получении и удержании на время, достаточном для добавления алкилгалогенидов. Алкены можно получить путем сочетания соединений виниллития с первичными галогенидами¹³⁴⁰ или винилгалогенидов с алкиллитием в присутствии Pd или Ru в качестве катализатора¹³⁴¹. Также можно синтезировать α-литийэпоксиды, а реакция с алкилгалогенидом дает замещенный эпоксид¹³⁴². Арилсиланы, такие как 2-триметилсилилпирридин, подвергаются депротонированию силилметильной группы при обработке *трет*-бутиллитием с образованием соответствующего реагента $\text{ArMe}_2\text{SiCH}_2\text{Li}$ ¹³⁴³. Последующая реакция с алкилгалогенидом приводит к замещенному силану. Литийорганические реагенты, полученные путем обмена Li—H в присутствии (–)-спартеина, сочетаются с алкилгалогенидами с высокой асимметрической индукцией¹³⁴⁴. Обмен оловоорганических соединений с литийорганическими реагентами приводит к новым литийорганическим соединениям; сообщалось о внутримолекулярном сочетании в присутствии (–)-спартеина, что привело к хиральным производным пирролидина¹³⁴⁵. Пропаргиллитиевые реагенты, полученные в присутствии солей ртути, сочетаются с галогенидами¹³⁴⁶, а 1-литийалкины сочетаются с алкилгалогенидами в присутствии палладиевого катализатора¹³⁴⁷.

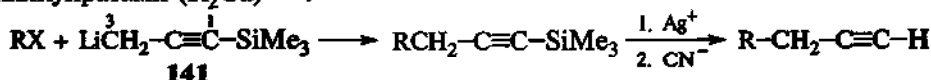


В результате обмена металл-галоген с арилгалогенидами или обмена H-металл с различными ароматическими соединениями образуются ариллитиевые реагенты, которые взаимодействуют с алкилгалогенидами. Например, реакция 138 с *n*-бутиллитием приводит к образованию ариллития (139), который при взаимодействии с нодметаном дает 140¹³⁴⁸. Когда гетероатом или содержащий его заместитель находится в ароматическом ядре, то реакция протекает по механизму *ortho*-металлирования.

- 1338 Yong, K. H.; Lotoski, J. A.; Chong, J. M. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 8248.
1339 Stanetty, P.; Mihovilovic, M. D. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1514.
1340 Duhamel, L.; Poirier, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 8356.
1341 Murahashi, S.; Yamamura, M.; Yanagisawa, K.; Mita, N.; Kondo, K. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 2408.
1342 Marié, J.-C.; Curillon, C.; Malacria, M. *Synlett* 2002, 553.
1343 Itami, K.; Kamel, T.; Mitsudo, K.; Nokami, T.; Yoshida, J.-i. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 3970.
1344 Basu, A.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 1575; Wu, S.; Lee, S.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 715; Dieter, R. K.; Sharma, R. R. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 5937.
1345 Serino, C.; Stehle, N.; Park, Y. S.; Florio, S.; Beak, P. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1160.
1346 Ma, S.; Wang, L. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3497.
1347 Yang, L.-M.; Huang, L.-F.; Luh, T.-Y. *Org. Lett.* 2004, 6, 1461.
1348 MacNeil, S. L.; Familoni, O. B.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 3662.

тическом кольце, реакция с сильным основанием, таким как литий-органический реагент, обычно приводит к *орто*-литиированным соединениям¹³⁴⁹. Последующая реакция с электрофилами дает *орто*-замещенные продукты. Это явление известно как *прямое орто-металлирование* (см. реакцию 13-17). Такая селективность была открыта независимо Гилманом и Виттигом в 1939–1940 гг., когда было найдено, что анизол *орто*-депротонируется в присутствии бутиллития¹³⁵⁰. Возможно алкилирование в *орто*-положение к карбонилу; так, обработка ацилгидразида $[\text{PhC}(=\text{O})\text{NHNMe}_2]$ *втор*-бутиллитием, а затем иодэтаном приводит к *орто*-этилированным производным¹³⁵¹. Отмечено, что при реакции производные аминафталина с *трет*-бутиллитием образование арилития происходило по незамещенному положению ароматического кольца с последующим метилированием¹³⁵².

Для пропаргилирования алкилгалогенида без аллильной перегруппировки галогенид обрабатывают литий-1-триметилсилилпропином (141), представляющим собой литиевое соединение, защищенное триметилсилильной группой (SiMe_3)¹³⁵³. Атака амбидентного нуклеофила по положению 1 (приводящая к аллену) происходит лишь в незначительной степени, что объясняется стерическим препятствием этому объемистой группы SiMe_3 . Эта группа легко удаляется действием Ag^+ с последующей обработкой CN^- . Производное пропаргила 141 получают обработкой пропиниллития Me_3SiCl , при этом образуется $\text{MeC}\equiv\text{CSiMe}_3$, из которого с помощью BuLi удаляется протон. Группа R может быть первичной или аллильной¹³⁵⁴. В то же время пропаргилгалогениды можно проалкилировать практически с полной аллильной перегруппировкой, приводящей к алленам, при обработке реактивами Гриньяра и солями металлов¹³⁵⁵ или диалкилкупратами (R_2Cu)¹³⁵⁶.



Реактивы Гриньяра обычно не реагируют с алкилгалогенидами, за исключением аллильных или бензильных субстратов¹³⁵⁷. С одной стороны, реактивы Гриньяра легче получать, чем $\text{R}'_2\text{CuLi}$ (см. реакцию 10-58), но с другой стороны, реакция значительно беднее по своим возможностям.

¹³⁴⁹ См. Snieckus, V. *Chem. Rev.* 1990, 90, 879; Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Org. React.* 1979, 26, 1. См. также Green, L.; Chauder, B.; Snieckus, V. *J. Heterocyclic Chem.* 1999, 36, 1453.

¹³⁵⁰ Gilman, H.; Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1939, 61, 109; Wittig, G.; Fuhrman, G. *Chem. Ber.* 1940, 73, 1197.

¹³⁵¹ McCombie, S. W.; Lin, S.-I.; Vico, S. F. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 8767.

¹³⁵² Kraus, G. A.; Kim, J. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2358.

¹³⁵³ Corey, E. J.; Kirst, H. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 6314.

¹³⁵⁴ См. Ireland, R. E.; Dawson, M. I.; Lipinski, C. A. *Tetrahedron Lett.* 1970, 2247.

¹³⁵⁵ Pado, D. J.; Chou, S.; Waterhouse, A.; Shults, R. H.; Hennion, G. F. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 1385; Jeffery-Luong, T.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 5019.

¹³⁵⁶ Pado, D. J.; Chou, S.; Shults, R. H.; Waterhouse, A.; Hennion, G. F. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 1389. См. также Tanigawa, Y.; Murahashi, S. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 4536.

¹³⁵⁷ См. Raston, C. L.; Salem, G. в Hartley, F. R. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 4, Wiley, NY, 1987, pp. 161–306, 269–283; Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 1046–1165.

Реактивы Гриньяра сочетаются только с активными галогенидами — аллильными (хотя обычно реакция сопровождается аллильной перегруппировкой) или бензильными. Конечно, возможно сочетание с третичными алкилгалогенидами, но обычно выходы низкие или умеренные¹³⁵⁸.

Аллилгалогениды более реакционноспособны чем алифатические алкилгалогениды, и для облегчения сочетания с алкилгалогенидами магния используют соли меди¹³⁵⁹. Действительно, реактивы Гриньяра могут реагировать с алкилгалогенидами в присутствии некоторых металлических катализаторов¹³⁶⁰, в таких реакциях возможен стереоэлектронный контроль¹³⁶¹. Эти катализаторы, среди которых соединения Cu(I) (см. реакцию 10-58)¹³⁶² и Ag¹³⁶³, комплексы Pd¹³⁶⁴, соединения Co¹³⁶⁵ и Fe¹³⁶⁶ и комплексы Fe с аминами, как было показано выше, катализируют реакции сочетания Гриньяра¹³⁶⁷.

Наночастицы железа также используются для облегчения подобных реакций сочетания¹³⁶⁸. Алкилтрифлаты применяют чаще, чем алкилгалогениды¹³⁶⁹. Реакции с алициклическими галогенидами проводили с участием хиральных комплексов меди, при этом перегруппированные продукты алкилирования получались с высокой энантиоселективностью¹³⁷⁰. Аналогичные реакции были описаны для реактива Гриньяра и хирального имидазольного карбенового комплекса¹³⁷¹. Как было указано выше, реактивы Гриньяра реагируют с аллильными субстратами, но если имеются стерические затруднения при атоме углерода, от которого должна отщепиться уходящая группа, реакция может пойти по пути S_N2 (см. разд. 10.5)¹³⁷².

Арилгалогениды, даже если они активированы, как правило, не сочетаются с реактивами Гриньяра, хотя в присутствии некоторых переход-

¹³⁵⁸ См. Ohno, M.; Shimizu, K.; Ishizaki, K.; Sasaki, T.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 729.

¹³⁵⁹ Tissot-Croset, K.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 7375; Tissot-Croset, K.; Polet, D.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 2426.

¹³⁶⁰ См. Erdik, E. *Tetrahedron* 1984, 40, 641; Kochi, J. K. *Organometallic Mechanisms and Catalysis*, Academic Press, NY, 1978, pp. 374–398.

¹³⁶¹ Bäckvall, J.-E.; Persson, E. S. M.; Bombrun, A. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 4126.

¹³⁶² Terao, J.; Ikumi, A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 5646.

См. также Hintermann, L.; Xiao, L.; Labonne, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 8246; Cahiez, G.; Gager, O.; Buendia, J. *Synlett* 2010, 299.

¹³⁶³ Someya, H.; Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* 2008, 10, 969.

¹³⁶⁴ López-Perez, A.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* 2009, 11, 5514. Другие ссылки см. L. Rock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 386–392.

¹³⁶⁵ Hamaguchi, H.; Uemura, M.; Yasui, H.; Yorimitsu, H.; Koichiro Oshima, K. *Chem. Lett.* 2008, 37, 1178.

¹³⁶⁶ Cahiez, G.; Hablak, V.; Duplais, C.; Moyeux, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4364; Molander, G. A.; Rahn, B. J.; Shubert, D. C.; Bonde, S. E. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 5449. См. Bedford, R. B.; Bruce, D. W.; Frost, R. M.; Goodby, J. W.; Hird, M. *Chem. Commun.* 2004, 2822.

¹³⁶⁷ Bedford, R. B.; Bruce, D. W.; Frost, R. M.; Hird, M. *Chem. Commun.* 2005, 4161.

¹³⁶⁸ Bedford, R. B.; Betham, M.; Bruce, D. W.; Davis, S. A.; Frost, R. M.; Hird, M. *Chem. Commun.* 2006, 1398.

¹³⁶⁹ Wang, S.; Zhang, A. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2008, 40, 293.

¹³⁷⁰ Geurts, K.; Fletcher, S. P.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 15572.

¹³⁷¹ Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 15604.

¹³⁷² Kar, A.; Argade, N. P. *Synthesis* 2005, 2995. For an example, См. Sen, S.; Singh, S.; Sieburth, S. McN. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 2884.

ных металлов, в частности соединений ванадия¹³⁷³, эта реакция идет с переменными выходами¹³⁷⁴. Реакции с реактивами Гриньяра протекают гораздо лучше, когда OR является уходящей группой при условии наличия активирующей группы в ароматическом кольце. Арилтрифлаты сочетаются с арилмагнийгалогенидами в присутствии катализатора Pd¹³⁷⁵, аналогично ведут себя винилгалогениды с RМgX с Pd¹³⁷⁶ или Ni-катализаторами¹³⁷⁷. Сообщалось о сочетании алкилгалогенидов с арилмагнийбромидными в присутствии катализатора Co¹³⁷⁸. Также можно сочетать алкилмагнийгалогениды с арилиодидами в присутствии катализаторов Pd¹³⁷⁹. Нанесенный на силикагель комплекс Pd-фосфин был использован для сочетания арилмагнийгалогенидов с арилиодидами¹³⁸⁰. Арильные реактивы Гриньяра сочетаются с алкилгалогенидами, включая неопентилиодид, в присутствии ZnCl₂ и Ni-катализаторов¹³⁸¹.

Винил-¹³⁸² и арилгалогениды¹³⁸³ сочетаются с алкильными реактивами Гриньяра в присутствии каталитических количеств Fe¹³⁸⁴, так же как винилтрифлаты с CuI¹³⁸⁵ или винилгалогениды с использованием катализа Co¹³⁸⁶. Реактивы Гриньяра, полученные из первичных или вторичных¹³⁸⁷ алкил- или арилгалогенидов, могут сочетаться с винил- или арилгалогенидами (см. реакцию 13-9) с высоким выходом в присутствии Ni(II)-катализатора¹³⁸⁸. При использовании в качестве катализатора хирального производного никеля(II) из ахиральных реагентов можно получить оптически активные углеводороды¹³⁸⁹. Разработан Pd-катализатор для сочетания арилмагнийгалогенидов с винилбромидными¹³⁹⁰.

Поскольку реактивы Гриньяра взаимодействуют с группами C=O (реакции 16-24 и 16-82), их нельзя применять для сочетания с галогенидами, содержащими в молекуле кетонную, сложноэфирную (CO₂R) или

¹³⁷³ Yasuda, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2008, 81, 287.

¹³⁷⁴ См. Bell, T. W.; Hu, L.; Patel, S. V. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3847; Ozawa, F.; Kurihara, K.; Fujimori, M.; Hidaka, T.; Toyoshima, T.; Yamamoto, A. *Organometallics* 1989, 8, 180.

¹³⁷⁵ Kamikawa, T.; Hayashi, T. *Synlett*, 1997, 163.

¹³⁷⁶ Babudri, F.; Fiandrese, V.; Mazzone, L.; Naso, F. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 8847.

¹³⁷⁷ Hoffmann, R. W.; Gieson, V.; Fuest, M. *Liebigs Ann. Chem.* 1993, 629.

¹³⁷⁸ Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 1886.

¹³⁷⁹ Negishi, E.; Kotora, M.; Xu, C. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 8957.

¹³⁸⁰ Cai, M.-Z.; Song, C.-S.; Huang, X. *J. Chem. Res. (S)* 1998, 264.

¹³⁸¹ Kondo, S.; Ohira, M.; Kawasoe, S.; Kunisada, H.; Yuki, Y. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 5003.

¹³⁸² Nagano, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* 2004, 6, 1297; Terao, J.; Watabe, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3656.

¹³⁸³ Martin, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 3955.

¹³⁸⁴ Dohle, W.; Kopp, F.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Synlett* 2001, 1901. См. Scheiper, B.; Bonnekessel, M.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 3943.

¹³⁸⁵ Karlström, A. S. E.; Rönn, M.; Thorarensen, A.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2517.

¹³⁸⁶ Cahiez, G.; Avedissian, H. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 6159.

¹³⁸⁷ Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 158.

¹³⁸⁸ Böhm, V. P. W.; Gstöttmayr, C. W. K.; Weskamp, T.; Hermann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 3387; Terao, J.; Watanabe, H.; Ikumi, A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 4222. См. Kumada, M. *Pure Appl. Chem.* 1980, 52, 669.

¹³⁸⁹ См. Hayashi, T.; Kumada, M. в Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis* Vol. 5, Academic Press, NY, 1985, pp. 147–169. См. также Iida, A.; Yamashita, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, 61, 2365.

¹³⁹⁰ Rathore, R.; Deselnicu, M. I.; Burns, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 14832.

амидную функции. И хотя сочетание реактивов Гриньяра с обычными алкилгалогенидами обычно не находит применение в синтезах, небольшие количества симметричных продуктов сочетания часто получаются при приготовлении самого реактива.

Симметричное сочетание металлоорганических реагентов ($2RM \rightarrow RR$) рассмотрено в т. 3 при описании реакций 14-24 и 14-25.

Выяснению механизма этих реакций¹³⁹¹ посвящено много исследований, но окончательные выводы до сих пор не сделаны отчасти потому, что механизм сильно зависит от металла, R-группы в составе катализатора (если таковой имеется) и условий реакции. Можно предположить два наиболее вероятных механизма: нуклеофильное замещение (S_N1 или S_N2) и свободнорадикальный механизм. Это может быть и SET-механизм или какой-либо другой путь, который приводит к образованию радикалов. В любом случае в клетке растворителя будут находиться два радикала $R^\cdot$ и $R'^\cdot$:



Здесь необходимо постулировать протекание реакции в клетке растворителя, поскольку при участии совершенно свободных радикалов продукты составили бы около 50% RR' , 25% RR и 25% $R'R'$. Обычно распределение продуктов отличается от статистического — в большинстве реакций единственным или доминирующим продуктом является RR' ¹³⁹². Для реакции аллил- или бензиллитиевых реагентов с вторичными галогенидами доказана реализация механизма S_N2 (по инверсии конфигурации R)¹³⁹³. Тот факт, что в некоторых из этих случаев реакция может успешно протекать для арильных или винильных субстратов, свидетельствует о том, что простой S_N -процесс не может быть единственным механизмом. Один из возможных вариантов: реагенты вначале проходят реакцию обмена: $AgX + RM \rightarrow RX + AgM$, а затем происходит нуклеофильное замещение. С другой стороны, есть множество доказательств тому, что большинство реакций сочетания с участием металлоорганических реагентов с простыми алкильными группами идут по свободнорадикальному механизму. Среди таких доказательств¹³⁹⁴: наблюдение ХИДПЯ в реакциях алкилгалогенидов с простыми литийорганическими реагентами¹³⁹⁵ (см. т. 1, разд. 5.8), детектирование свободных радикалов методом ЭПР-спектроскопии¹³⁹⁶ (см. т. 1, разд. 5.8) и образование 2,3-диметил-2,3-дифенилбутана при

¹³⁹¹ См. Beletskaya, I. P.; Artamkina, G. A.; Reutov, O. A. *Russ. Chem. Rev.* 1976, 45, 330.

¹³⁹² Симметричное распределение продуктов свидетельствует о свободнорадикальном механизме: клетка растворителя не эффективна и разрушается.

¹³⁹³ Sommer, L. H.; Korte, W. D. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 22; Korte, W. D.; Kinner, L.; Kaska, W. C. *Tetrahedron Lett.* 1970, 603. См. также Schlosser, M.; Fouquet, G. *Chem. Ber.* 1974, 107, 1162, 1171.

¹³⁹⁴ См. Muraoka, K.; Nojima, M.; Kusabayashi, S.; Nagase, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1986, 761.

¹³⁹⁵ Podoplelov, A. V.; Leshina, T. V.; Sagdeev, R. Z.; Kamkha, M. A.; Shein, S. M. *J. Org. Chem. USSR* 1976, 12, 488; Ward, H. R.; Lawler, R. G.; Cooper, R. A. в Lepley, A. R.; Closs, G. L. *Chemically Induced Magnetic Polarization*, Wiley, NY, 1973, pp. 281–322.

¹³⁹⁶ Russell, G. A.; Lamson, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 3967.

проведении реакции в присутствии кумола¹³⁹⁷ (этот продукт образуется, когда свободный радикал отщепляет водород от кумола с образованием димеризующегося радикала PhCMe_2). Доказательство осуществления свободнорадикального механизма также было обнаружено и в реакции сочетания алкилгалогенидов с простыми натрийорганическими соединениями (реакция Вюрца)¹³⁹⁸, с реактивами Гриньяра¹³⁹⁹ и с диалкилкупратами лития (см. реакцию 10-58)¹⁴⁰⁰. Есть свидетельства участия свободных радикалов в катализируемом ионами металла сочетании алкильных и арильных галогенидов с реактивами Гриньяра¹⁴⁰¹.

OS I, 186; III, 121; IV, 748; VI, 407; VII, 77, 172, 326, 485; VIII, 226, 396; IX, 530; X, 332, 396.

10-58 Взаимодействие алкилгалогенидов и сульфонатных эфиров с органокупратами

Алкил-де-галогенирование



Диалкилкупраты лития¹⁴⁰² (которые также называют *реагентами Гилмана*)¹⁴⁰³ взаимодействуют с алкилбромидами, алкилхлоридами и алкилиодидами в эфире или ТГФ с хорошими выходами продуктов кросс-сочетания¹⁴⁰⁴. Их получают (см. реакцию 12-36) по реакции литийорганического соединения с CuI или CuBr , но, как правило, можно использовать и большинство других соединений Cu(I) ¹⁴⁰⁵. Из-за термической нестабильности многих диалкилкупратов обычно синтез ведут при температурах ниже 0°C .

¹³⁹⁷ Bryce-Smith, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1963, 1418.

¹³⁹⁸ Garst, J. F.; Hart, P. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 215.

¹³⁹⁹ Kasukhin, L. F.; Ponomarchuk, M. P.; Buteiko, Zh. F. *J. Org. Chem. USSR* 1972, 8, 673; Singh, P. R.; Tayal, S. R.; Nigam, A. J. *Organomet. Chem.* 1972, 42, C9.

¹⁴⁰⁰ Bertz, S. H.; Dabbagh, G.; Mujsce, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 631.

¹⁴⁰¹ Tamura, M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1483, 1485, 1487; *J. Organomet. Chem.* 1971, 31, 289; 1972, 42, 205; Lehr, G. F.; Lawler, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 106, 4048.

¹⁴⁰² См. Pearson, R. G.; Gregory, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 4098. См. также Lipshutz, B. H.; Kozlowski, J. A.; Breneman, C. M. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5911; Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, 2nd ed., University Science Books, Mill Valley, CA, 1987, pp. 682–698.

¹⁴⁰³ См. Stemmler, T. L.; Barnhart, T. M.; Penner-Hahn, J. E.; Tucker, C. E.; Knoche, P.; Böhme, M.; Frenking, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 12489. Также были изучены составы растворов реагентов Гилмана. См. Lipshutz, B. H.; Kayser, F.; Siegmann, K. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6693.

¹⁴⁰⁴ Bergbreiter, D. E.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 779. См. Bertz, S. H.; Eriksson, M.; Miao, G.; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 118, 10906 о реакционной способности β -силильных органокупратов.

¹⁴⁰⁵ Пример с солью Cu(II) : Nguyen, T. T.; Chevallier, F.; Jouikov, V.; Mongin, F. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 6787.

Реакции с алкилгалогенидами очень многочисленны и разнообразны¹⁴⁰⁶. Группа R в R_2CuLi может быть первичной алкильной, аллильной, бензильной, арильной, винильной или алленильной, а субстрат может включать кетоновые, $COOH$ -, $COOR$ - или $CONR_2$ -группы¹⁴⁰⁷. Механизм этих реакций, вероятно, включает образование промежуточного соединения $Cu(II)$ ¹⁴⁰⁸. Реакция с аллильными субстратами обычно протекает с высокой селективностью по γ -положению¹⁴⁰⁹, в реакциях типа S_N2' ¹⁴¹⁰.

При взаимодействии 2-бромбутана с Ph_2CuLi ¹⁴¹¹ наблюдалась инверсия, но, как сообщалось, та же реакция с 2-иодбутаном протекает с рацемизацией¹⁴¹². Реакция с винильным субстратом происходит стереоспецифически с обращением конфигурации¹⁴¹³. Многие геминальные дигалогениды в реакцию не вступают, но если оба атома галогена находятся в α -положении по отношению к ароматическому¹⁴¹⁴ или циклопропановому кольцу¹⁴¹⁵, то оба они могут быть замещены на R, например $PhCHCl_2 \rightarrow PhCHMe_2$. Однако для 1,2-дигбридидов наблюдается исключительно элиминирование¹⁴¹⁶ (реакция 17-22). Винилмагниеые галогениды при добавлении каталитических количеств Li_2CuCl_4 сочетаются с алкилгалогенидами¹⁴¹⁶.

Литиевые диалкилмедные реагенты сочетаются с алкилтозилатами¹⁴¹⁷. Высокий выход продуктов обеспечивается с первичными тозилатами, тогда как вторичные тозилаты дают менее интересный результат¹⁴¹⁸. Арилтозилаты в эту реакцию не вступают. Винилтрифлаты¹⁴¹⁹ очень хорошо сочетаются друг с другом с образованием алкенов¹⁴²⁰, а также

¹⁴⁰⁶ См. Posner, G. H. *Org. React.* 1975, 22, 253; Lipshutz, B. H. *Accs. Chem. Res.* 1997, 30, 277; Posner, G. H. *An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*, Wiley, NY, 1980. Список субстратов и реагентов со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 392-399, 599-604, 1564.

¹⁴⁰⁷ См. Mori, S.; Nakamura, E.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 7294.

¹⁴⁰⁸ Подробное обсуждение механизма реакции между органокупратами и алкилгалогенидами или эпоксидами проведено в Mori, S.; Nakamura, E.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 7294; Posner, G. H. *An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*, Wiley, NY, 1980. См. Bertz, S. H.; Cope, S.; Dorton, D.; Murphy, M.; Ogle, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 7082.

¹⁴⁰⁹ Yoshikai, N.; Zhang, S.-L.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 12862.

¹⁴¹⁰ В этой реакции были выделены некоторые промежуточные соединения. См. Bartholomew, E. R.; Bertz, S. H.; Cope, S.; Murphy, M.; Ogle, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 11244. Обзор: Falcicola, C. A.; Alexakis, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 3765.

¹⁴¹¹ Posner, G. H.; Ting, J. *Synth. Commun.* 1973, 3, 281.

¹⁴¹² Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Nugent, S. T.; Little, R. D.; Baizer, M. M. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3306.

¹⁴¹³ Klein, J.; Levene, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 2520. Обсуждение механизма см. в Yoshikai, N.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 12264.

¹⁴¹⁴ Posner, G. H.; Brunelle, D. J. *Tetrahedron Lett.* 1972, 293.

¹⁴¹⁵ См. Kitatani, K.; Hiya, C.; Tz; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1977, 50, 1600.

¹⁴¹⁶ Cahiez, G.; Chaboche, C.; Jézéquel, M. *Tetrahedron* 2000, 56, 2733.

¹⁴¹⁷ Johnson, C. R.; Dutra, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 7777, 7783. См. Posner, G. H. *An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*, Wiley, NY, 1980, pp. 85-90.

¹⁴¹⁸ Вторичные тозилаты дают более высокие выходы, если они содержат атомы O или S: Hanessian, S.; Thavonekham, B.; DeHoff, B. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5831.

¹⁴¹⁹ См. Scott, W. J.; McMurry, J. E. *Acc. Chem. Res.* 1988, 21, 47.

¹⁴²⁰ Tsushima, K.; Araki, K.; Murai, A. *Chem. Lett.* 1989, 1313.

с аллилкупратами с образованием 1,4-диенов¹⁴²¹. Пропаргилтозилаты сочетаются с винилкупратами с образованием винилалленов¹⁴²².

Группа R' в R'_2CuLi может быть первичной алкильной, винильной, аллильной или арильной. Таким образом, в обсуждавшейся до сих пор реакции ни R , ни R' не могут быть вторичной или третичной алкильной группой в органокупратах или в алкилгалогенидах. Однако сочетания с участием вторичных и третичных алкильных групп удается достичь (для первичных RX) при использовании $R'_2CuLi \cdot P Bu_3$ ¹⁴²³ (при работе возможны осложнения) или $PhS(R')CuLi$ ¹⁴²⁴, в присутствии которого вторичный или третичный R' селективно сочетается с первичным нидридом RI с образованием RR' ¹⁴²⁵. Можно получить смешанные купраты, в которых один лиганд прочно связан с медью, позволяя другим лигандам подключаться к реакции сочетания. Распространенным примером является внедрение 2-тиенил-группы в купрат с образованием $R(Th)CuLi$, где место тиенильного фрагмента занимает R -группа¹⁴²⁶. Литиевый неопентил-арилкупрат селективно переносится на арильную группу в аллилгалогениде¹⁴²⁷.

Сочетание вторичных алкилгалогенидов (R в RX вторичен или выше) можно осуществить с высокими выходами с реагентами $R'_2Cu(CN)Li_2$ ¹⁴²⁸, где R' — первичная алкильная или винильная группа (но не арильная)¹⁴²⁹. Этот модифицированный реагент широко известен как *смешанный купрат высшего порядка*. Реагенты $RCu(PPh_2)Li$, $RCu(NR'_2)Li$ и $RCu(PR'_2)Li$ (R' = циклогексил) более стабильны, чем R_2CuLi , поэтому их можно использовать при повышенных температурах¹⁴³⁰. В любом случае эти реагенты достаточно реакционноспособны. Неактивированные арилтрифлаты¹⁴³¹ ($ArOSO_2CF_3$) взаимодействуют с образованием ArR с высокими выходами продуктов при действии $R_2Cu(CN)Li_2$ ¹⁴³² и R_3Al ¹⁴³³ в присутствии комплексного катализатора Pd ¹⁴³⁴. При описании реакции 10-59 при-

¹⁴²¹ Lipshutz, B. H.; Elworthy, T. R. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1695.

¹⁴²² Baudouy, R.; Goré, J. *J. Chem. Res. (S)* 1981, 278. См. также Elsevier, C. J.; Vermeer, P. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3726.

¹⁴²³ Whitesides, G. M.; Fischer, Jr., W. F.; San Filippo, Jr., J.; Bashe, R. W.; House, H. O., *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 4871.

¹⁴²⁴ Готовят, как описано в работе 1444, или использованием $PhSCu$ с RLi : Posner, G. H.; Brunelle, D. J.; Sinoway, L. *Synthesis* 1974, 662.

¹⁴²⁵ Posner, G. H.; Whitten, C. E.; Sterling, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 7788.

¹⁴²⁶ См. Malmberg, H.; Nilsson, M.; Ullenius, C. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3823; Lipshutz, B. H.; Kozlowski, J. A.; Parker, D. A.; Nguyen, S. L.; McCarthy, K. E. *J. Organomet. Chem.* 1985, 285, 437.

¹⁴²⁷ Piazza, C.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 3263.

¹⁴²⁸ См. Lipshutz, B. H. *Synthesis* 1987, 325; *Synlett* 1990, 119. См. также Bertz, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4031; Lipshutz, B. H.; Sharma, S.; Ellsworth, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4032.

¹⁴²⁹ Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Floyd, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 7672.

¹⁴³⁰ Bertz, S. H.; Dabbagh, G. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 1119.

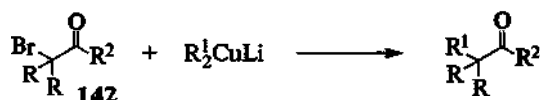
¹⁴³¹ См. Aoki, S.; Fujimura, T.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 3296.

¹⁴³² McMurry, J. E.; Mohanraj, S. *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 2723.

¹⁴³³ Hirota, K.; Isobe, Y.; Maki, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1989, 2513.

¹⁴³⁴ Echavarren, E. M.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5478. Аналогичные реакции с ариловыми фторсульфонатами: Roth, G. P.; Fuller, C. E. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 3493.

ведены и другие примеры с использованием Al, Sn и Pd в реакции сочетания. Обе группы OTf в $RCH(OTf)_2$ могут быть замещены с помощью $Me_2(CN)CuLi$ ¹⁴³⁵. Реакция $R(CN)CuLi$ с алленильным субстратом может происходить как обычное замещение (с сохранением конфигурации)¹⁴³⁶ или как реакция S_N2' с образованием алкина¹⁴³⁷. В последнем случае из хирального аллена (см. т. 1, разд. 4.2, п. 5) можно получить хиральный алкин. Структуры этих смешанных купратов высшего порядка вызвали сомнения¹⁴³⁸ у Берца¹⁴³⁹, который предположил, что реагент представляет собой $R_2CuLi \cdot LiCN$ в ТГФ, что противоречит точке зрения Липшутца¹⁴⁴⁰.



Тот факт, что R'_2CuLi не вступает во взаимодействие с кетонами, привел к разработке способа алкилирования кетонов путем сочетания органокупратов с α -галогенкетонами, такими как 142¹⁴⁴¹ (см. также реакции 10-68 и 10-73). Отметим, что реакция обмена галоген-металл (реакция 12-39) является побочной реакцией, но может стать и основной¹⁴⁴². При обработке α, α' -дибромкетонов Me_2CuLi в эфире при -78°C с последующим разбавлением реакционной смеси метанолом выделяют продукты монометилирования¹⁴⁴³ (диметилирования не наблюдается). Предполагается, что реакция включает циклизацию (реакция 10-56) с образованием циклопропанона с последующей нуклеофильной атакой, приводящей к енолятиону, который протонируется метанолом. Если вместо метанола добавить метилиодид, получается α, α' -диметилкетон, вероятно, вследствие S_N2 -атаки (реакция 10-68). Один из немногих методов введения третичной алкильной группы в карбонильную группу — первичное, вторичное и третичное моноалкилирование, достигаемое с использованием литий-*трет*-бутоксид(алкил)купрата¹⁴⁴⁴ вместо Me_2CuLi .

Когда диалкилкупраты цинка $R_2CuZnCl$ сочетаются с аллилгалогенидами, аллильные перегруппировки (S_N2') протекают почти полностью,

¹⁴³⁵ Martínez, A. G.; Barcina, J. O.; Díez, B. R.; Subramanian, L. R. *Tetrahedron* 1994, 50, 13231.

¹⁴³⁶ Mooiweer, H. H.; Elsevier, C. J.; Wijkens, P.; Vermeer, P. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 65.

¹⁴³⁷ Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3059, 3063. Реакция этих реагентов с галогеналкинами: Yeh, M. C. P.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 4799.

¹⁴³⁸ Bertz, S. H.; Miao, G.; Eriksson, M. *Chem. Commun.* 1996, 815; Snyder, J. P.; Bertz, S. H. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4312. Также см. Snyder, J. P.; Tipson, G. E.; Spangler, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 1507.

¹⁴³⁹ Bertz, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4031.

¹⁴⁴⁰ Lipshutz, B. H.; James, B. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 7585 и ссылки, приведенные там же.

¹⁴⁴¹ Dubois, J. E.; Fournier, P.; Lion, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1976, 1871.

¹⁴⁴² См. Corey, E. J.; Posner, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 3911; Wakselman, C.; Mondon, M. *Tetrahedron Lett.* 1973, 4285.

¹⁴⁴³ Posner, G. H.; Sterling, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 3076. См. также Posner, G. H.; Sterling, J. J.; Whitten, C. E.; Lentz, C. M.; Brunelle, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 107; Lion, C.; Dubois, J. E. *Tetrahedron* 1975, 31, 1223. См. Lei, X.; Doubleday, Jr., C.; Turro, N. J. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4671.

¹⁴⁴⁴ Готовят обработкой CuI с *t*-BuOLi в ТГФ при 0°C и добавлением RLi к этому раствору.

а если аллилгалогенид содержит δ -алкоксигруппу, то реакция будет диастереоселективной¹⁴⁴⁵. Из системы $RZnI/CuCN$ был получен другой тип реагента меди, который сочетается с алкенилгалогенидами¹⁴⁴⁶. Диэтилцинк в присутствии каталитических количеств $CuBr$ сочетается с аллилхлоридами¹⁴⁴⁷. При действии на аллилгалогениды медьорганических соединений и кислот Льюиса (например, $n-BuCu \cdot BF_3$) происходит почти полная аллильная перегруппировка, независимо от степени замещения с обоих концов аллильной системы¹⁴⁴⁸.

OS IX, 502.

10-59 Взаимодействие алкилгалогенидов и сульфонатных эфиров с другими металлоорганическими реагентами

Алкил-де-галогенирование



В качестве катализаторов для реакций сочетания можно использовать другие металлы и их комплексы. Аллюминийорганические соединения очень хорошо сочетаются с третичными алкилгалогенидами (с образованием продуктов, содержащих четвертичный атом углерода) и бензилгалогенидами при $-78^\circ C$ ¹⁴⁴⁹. Эта реакция может быть применима в том числе и к аллилгалогенидам, а также вторичным и некоторым первичным галогенидам, но при комнатной температуре она длится несколько дней (см. также реакцию 10-63). Винилаллюминиевые соединения (в присутствии подходящего катализатора на основе переходного металла) сочетаются с аллилгалогенидами, ацетатами и производными спирта с образованием 1,4-диенов¹⁴⁵⁰, а с винил- и бензилгалогенидами — с образованием 1,3-диенов и аллилированных аренов соответственно¹⁴⁵¹. Обратите внимание, что алкилбороновые кислоты сочетаются в присутствии Ag_2O и каталитического количества $CuCl_2$ с образованием симметричных алкильных производных¹⁴⁵².

Соединения, содержащие четвертичный атом углерода, можно получить при взаимодействии третичных галогенидов с реагентами диалкил- или диарилцинка в дихлорметане CH_2Cl_2 ¹⁴⁵³, с тетраметилсиланом (Me_4Si)

¹⁴⁴⁵ Nakamura, E.; Sekiya, K.; Arai, M.; Aoki, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 3091.

¹⁴⁴⁶ Marquais, S.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Synlett*, 1994, 849.

¹⁴⁴⁷ Malda, H.; van Zijl, A. W.; Arnold, L. A.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* 2001, 3, 1169.

¹⁴⁴⁸ Yamamoto, Y.; Yamamoto, S.; Yatai, H.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 2318. См. также Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 5869.

¹⁴⁴⁹ Kennedy, J. P. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 532. См. также Sato, F.; Kodama, H.; Sato, M. *J. Organomet. Chem.* 1978, 157, C30.

¹⁴⁵⁰ См. Lee, Y.; Akiyama, K.; Gillingham, D. G.; Brown, M. K.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 446.

¹⁴⁵¹ Negishi, E.; Takahashi, T.; Baba, S.; Van Horn, D. E.; Okukado, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2393.

¹⁴⁵² Falck, J. R.; Mohapatra, S.; Bondlela, M.; Venkataraman, S. K. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 8149.

¹⁴⁵³ Reetz, M. T.; Wenderoth, B.; Peter, R.; Steinbach, R.; Westermann, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 1202. См. также Klingstedt, T.; Frejd, T. *Organometallics* 1983, 2, 598.

и хлоридом алюминия $AlCl_3$ ¹⁴⁵⁴ или с алкилтитановыми реагентами R_2TiCl_2 и R_2TiCl_2 ¹⁴⁵⁵. Алкил- или арилтрифлаты (галогениды) с алкил- или $ArZn(Hal)$ -реагентами реагируют в присутствии палладиевых катализаторов¹⁴⁵⁶. Такие реакции сочетания с цинкорганическими реагентами можно проводить в ионных жидкостях¹⁴⁵⁷. Винилгалогениды можно сочетать с винильными производными олова в присутствии CuI ¹⁴⁵⁸, а арильные производные олова сочетаются с винилгалогенидами¹⁴⁵⁹ в присутствии Pd-катализаторов¹⁴⁶⁰. Сочетание винилолова с винилтрифлатами в присутствии Pd известно как *реакция Стилле* (реакция 12-15): винилтрифлаты сочетаются в присутствии Pd и LiCl с оловоорганическими соединениями $R'SnMe_3$, где R' может быть алкильным, алильным, винильным или алкинильным радикалом¹⁴⁶¹. Для получения макроциклических лактонов реакцию можно проводить внутримолекулярно¹⁴⁶².

Сочетание алкил- или алкенилгалогенидов с цинкорганическими соединениями в присутствии комплексов Ni известно как *реакция Негishi*¹⁴⁶³ и за последние годы опубликованы несколько ее вариантов. Были использованы арилцинковые производные¹⁴⁶⁴ и арилвинилиниды¹⁴⁶⁵. Изучена структура бис(иодцинк)метана в растворе ТГФ¹⁴⁶⁶. Соединения пиридилцинка были использованы в реакции сочетания Негishi¹⁴⁶⁷. Сообщалось о сочетании с одновременным карбонилированием в присутствии CO¹⁴⁶⁸. Известны также Pd-катализируемые процессы сочетания

¹⁴⁵⁴ Bolestova, G. I.; Parnes, Z. N.; Latypova, F. M.; Kursanov, D. N. *J. Org. Chem. USSR* 1981, 17, 1203.

¹⁴⁵⁵ Reetz, M. T.; Westermann, J.; Steinbach, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1980, 19, 900, 901.

¹⁴⁵⁶ Takahashi, H.; Hossain, K. M.; Nishihara, Y.; Shibata, T.; Takagi, K. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 671. См. также Sase, S.; Jaric, M.; Metzger, A.; Malakhov, V.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7380.

¹⁴⁵⁷ Sirieix, J.; Ofberger, M.; Betzemeier, B.; Knochel, P. *Synlett* 2000, 1613.

¹⁴⁵⁸ Kang, S.-K.; Kim, J.-S.; Choi, S.-C. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 4208.

¹⁴⁵⁹ Shen, W.; Wang, L. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 8873.

¹⁴⁶⁰ Fouquet, E.; Rodriguez, A. L. *Synlett* 1998, 1323.

¹⁴⁶¹ Kwon, H. B.; McKee, B. H.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3114. См. Stang, P. J.; Kowalski, M. H.; Schiavelli, M. D.; Longford, D. J. *Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 3347; Stang, P. J.; Kowalski, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 3356.

¹⁴⁶² Stille, J. K.; Tanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 3785.

¹⁴⁶³ Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 340; Negishi, E.; Baba, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 597; Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 6729; King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 683; Negishi, E.; Okukado, N.; King, A. O.; van Horn, D. E.; Spiegel, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 2254; Schade, M. A.; Metzger, A.; Hug, S.; Knochel, P. *Chem. Commun.* 2008, 3046; Phapale, V. B.; Guisán-Ceinos, M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *Chemistry: Eur. J.* 2009, 15, 12681; Dong, Z.-B.; Manolikas, G.; Shi, L.; Knochel, P.; Mayr, H. *Chemistry: Eur. J.* 2010, 16, 248. Для ознакомления с механизмом см. Casares, J. A.; Espinet, P.; Fuentes, B.; Salas, G. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 3508. О сочетании с неактивированными вторичными галогенидами см. в Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 8347.

¹⁴⁶⁴ Mutule, I.; Suna, E. *Tetrahedron* 2005, 61, 11168.

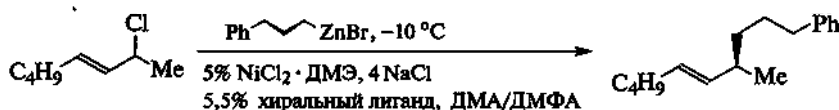
¹⁴⁶⁵ Kabir, M. S.; Monte, A.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7269.

¹⁴⁶⁶ Matsubara, S.; Oshima, K.; Matsuoka, H.; Matsumoto, K.; Ishikawa, K.; Matsubara, E. *Chem. Lett.* 2005, 34, 952.

¹⁴⁶⁷ Coleridge, B. M.; Bello, C. S.; Ellenberger, D. H.; Leitner, A. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 357.

¹⁴⁶⁸ Wang, Q.; Chen, C. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2916.

алкилгалогенидов с цинкорганическими соединениями¹⁴⁶⁹. Соединения диалкилцинка могут сочетаться с алкилиодидами в присутствии никелевого катализатора¹⁴⁷⁰, а с геминальными диодсоединениями — без катализатора¹⁴⁷¹. Асимметрический синтез основан на использовании хиральных субстратов или хиральных катализаторов¹⁴⁷², например с участием алициклического хлорида (ДМА — диметилацетамид)¹⁴⁷³.



Описано сочетание с пропаргильовыми субстратами¹⁴⁷⁴. Соединения меди также можно использовать в качестве катализаторов с реагентами диалкилцинка¹⁴⁷⁵. Реакция арилгалогенидов с Me_4ZnLi_2 , а затем с $\text{VO}(\text{OEt})\text{Cl}_2$ приводит к метилированному арилу¹⁴⁷⁶. Изопропилцинк (iPrZn) вытесняет иод из γ -иодкетонов с образованием алкилзамещенного соединения, не вступая во взаимодействие с карбонильной группой¹⁴⁷⁷. Реакции цинкорганических реагентов с карбонильными соединениями, идущие с присоединением по ацильному карбонилу, представлены при описании реакции Реформатского (16–28). Третичные галогениды также сочетаются с реагентами аллилголова в присутствии ДАК¹⁴⁷⁸. Алкилгалогениды можно обрабатывать SmI_2 , а затем CuBr , при этом образуются активные комплексы, которые затем сочетаются с другими алкилгалогенидами¹⁴⁷⁹. Соединения триалкилиндия сочетаются с аллилбромидом в присутствии $\text{Cu}(\text{OTf})_2 \cdot \text{P}(\text{OEt})_3$ ¹⁴⁸⁰, соединения винилиндия — со сложными α -галогенэфирами в присутствии катализатора BEt_3 ¹⁴⁸¹. Арилсульфонилхлориды сочетаются с аллилгалогенидами в присутствии висмута с образованием аллиларильных соединений¹⁴⁸². Винилиодидами сочетаются с RMnCl

¹⁴⁶⁹ См. Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 8503; Andrei, D.; Wnuk, S. F. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 405. Варианты с использованием Pd-наночастиц описаны в Liu, J.; Deng, Y.; Wang, H.; Zhang, H.; Yu, G.; Wu, B.; Zhang, H.; Li, Q.; Marder, T. B.; Yang, Z.; Lei, A. *Org. Lett.* 2008, 10, 2661.

¹⁴⁷⁰ Giovannini, R.; Stillemann, T.; Devasagayaraj, A.; Dussin, G.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3544; Jensen, A. E.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 79; Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 14726; Terao, J.; Todo, H.; Watanabe, H.; Ikumi, A.; Kambe, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 6180.

¹⁴⁷¹ Shibli, A.; Varghese, J. P.; Knochel, P.; Marek, I. *Synlett* 2001, 818.

¹⁴⁷² См. Fischer, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4594; Arp, F. O.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10482.

¹⁴⁷³ Son, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 2756.

¹⁴⁷⁴ Smith, S. W.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 9334.

¹⁴⁷⁵ Shi, W. J.; Wang, L.-X.; Fu, Y.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron Asymmetry* 2003, 14, 3867.

¹⁴⁷⁶ Hu, J.-b.; Zhao, G.; Yang, G.-s.; Ding, Z.-d. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 303.

¹⁴⁷⁷ Jensen, A. E.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 79.

¹⁴⁷⁸ Kraus, G. A.; Ansrsh, B.; Su, Q.; Shi, J. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1741.

¹⁴⁷⁹ Berkowitz, W. F.; Wu, Y. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 3171.

¹⁴⁸⁰ Rodriguez, D.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 2518.

¹⁴⁸¹ Takami, K.; Yoritatsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* 2004, 6, 4555.

¹⁴⁸² Baruah, M.; Boruah, A.; Prajapati, D.; Sandu, J. S. *Synlett* 1998, 1083.

в присутствии железного катализатора¹⁴⁸³, а Bu_3MnMgBr взаимодействует с гемминальным дибромциклопропаном с образованием диалкилированного циклопропана¹⁴⁸⁴. α -Галогенкетоны сочетаются с арилгалогенидами при использовании никелевого катализатора¹⁴⁸⁵. Производные аллилгалогенида сочетаются со сложными α -бромэфирами в присутствии VBt_3/O_2 ¹⁴⁸⁶.

Арилпалладиевые соли ArPdX , полученные при взаимодействии арилртутных соединений и хлорида палладий-лития сочетаются с аллилхлоридами с умеренными выходами, хотя при этом могут происходить и аллильные перегруппировки¹⁴⁸⁷. В большинстве случаев для облегчения сочетания к субстрату добавляют комплексы $\text{Pd}(0)$, иногда вместе с другими металлами. В этих условиях арилпалладиевые соединения образуются *in situ*. Аллильные, бензильные, винильные и арильные галогениды или трифлаты (трифторметилсульфонаты) сочетаются с оловоорганическими реагентами в процессах, катализируемых комплексами палладия¹⁴⁸⁸. Такие функциональные группы, как COOR , CN , OH и CHO , могут присутствовать у обоих реагентов, но в субстрате при sp^3 -углероде не должно быть β -водорода, иначе будет происходить элиминирование. Сообщалось об использовании индия для содействия сочетания аллилгалогенида и комплекса арилпалладия¹⁴⁸⁹, а индийорганические соединения сочетались с 1-иоднафталином и палладиевым катализатором¹⁴⁹⁰. Арилгалогениды также сочетались с аллильными силанами в присутствии катализатора Pd ¹⁴⁹¹.

Диметилцинк сочетался с арилгалогенидами в присутствии палладиевого катализатора¹⁴⁹², а производные цинка (см. реакцию 16-28) сочетались с арилгалогенидами при использовании палладиевого катализа в условиях микроволнового излучения¹⁴⁹³. В присутствии палладиевого катализатора алкилгалогениды сочетаются с AgMnCl или с RMnCl ¹⁴⁹⁴. Известны реакции сочетания в присутствии катализатора кобальта¹⁴⁹⁵.

Во многих случаях металлоорганический реагент получают из соответствующего литийорганического реагента (реакция 10-57), как и в процессе превращения ариллития в арилцирконий, который впоследствии сочетается с арилгалогенидами в присутствии палладиевого катализато-

¹⁴⁸³ Cahiez, G.; Marquais, S. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 1773.

¹⁴⁸⁴ Kakiya, H.; Inoue, R.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron* 2000, 56, 2131.

¹⁴⁸⁵ Durandetti, M.; Sibille, S.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Synth. Commun.* 1994, 24, 145.

¹⁴⁸⁶ Usugi, S.-I.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4535.

¹⁴⁸⁷ Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5531 (см. реакцию 13-10). См. также Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Academic Press, NY, 1985, pp. 208-214, 242-249; Yin, L.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* 2007, 107, 133.

¹⁴⁸⁸ См. Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1986, 25, 508; Bumagin, N. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.* 1990, 59, 1174. См. Martínez, A. G.; Barcina, J. O.; Heras, Md. R. C.; Cerezo, A. d. F. *Org. Lett.* 2000, 2, 1377.

¹⁴⁸⁹ Lee, P. H.; Sung, S.-y.; Lee, K. *Org. Lett.* 2001, 3, 3201.

¹⁴⁹⁰ Rodríguez, D.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8136.

¹⁴⁹¹ Denmark, S. E.; Werner, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 16382.

¹⁴⁹² Herbert, J. M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 817.

¹⁴⁹³ Bentz, E.; Moloney, M. G.; Westaway, S. M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 7395.

¹⁴⁹⁴ Riquet, E.; Alami, M.; Cahiez, G. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 4397.

¹⁴⁹⁵ Czaplik, W. M.; Mayer, M.; Jacobi von Wangelin, A. *Synlett* 2009, 2931.

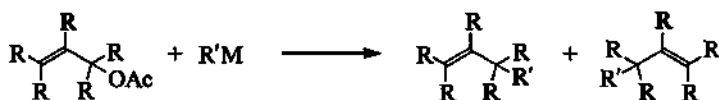
ра¹⁴⁹⁶. Известно о сочетании реагентов винилциркония с алкилгалогенидами с участием Pd-катализатора¹⁴⁹⁷.

Алкилбораны сочетаются с алкилгалогенидами в присутствии Ni-катализатора¹⁴⁹⁸.

OS VII, 245; VIII, 295; X, 391.

10-60 Сочетание металлоорганических реагентов со сложными эфирами карбоновых кислот

Алкил-де-ацилокси-замещение



Некоторые металлоорганические реагенты взаимодействуют со сложными аллиловыми эфирами и карбонатами с образованием продуктов сочетания. Диалкилкупраты лития вступают в реакцию сочетания с аллилацетатами и при этом в зависимости от природы субстрата образуются либо продукты нормального сочетания, либо продукты аллильной перегруппировки¹⁴⁹⁹. Был предложен механизм образования σ -аллилмеди(III)¹⁵⁰⁰. В реакции с бензоатами с образованием аллилсиланов также были использованы силилкупраты¹⁵⁰¹. Интересного сочетания аллилсиланов с ацетатами достигали с применением $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ ¹⁵⁰² или BF_3 ¹⁵⁰³.



Аллины можно также получать при обработке пропаргилацетатов метилмагнийиодидом¹⁵⁰⁴. Диалкилкупраты лития дают продукты нормального сочетания с енолацетатами β -дикарбонильных соединений¹⁵⁰⁵. Кроме того, можно осуществлять сочетание аллилацетатов с реактивами Гриньяра

¹⁴⁹⁶ Frid, M.; Perez, D.; Peat, A. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 9469. См. также Villiers, P.; Vicart, N.; Ramondenc, Y.; Plé, G. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 8781.

¹⁴⁹⁷ Sato, A.; Ito, H.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 709.

¹⁴⁹⁸ Saito, B.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 6694.

¹⁴⁹⁹ Purpura, M.; Krause, N. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 267.

¹⁵⁰⁰ Goering, H. L.; Kantner, S. S.; Seitz, Jr., E. P. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 5495.

¹⁵⁰¹ Fleming, I.; Higgins, D.; Lawrence, N. J.; Thomas, A. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1992, 3331.

¹⁵⁰² Rubin, M.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* 2001, 3, 2705. См. Schwier, T.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* 2004, 6, 1999.

¹⁵⁰³ Smith, D. M.; Tran, M. B.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 14149; Ayala, L.; Lucero, C. G.; Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 15521.

¹⁵⁰⁴ Roumestant, M.; Gore, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1972, 591, 598; Crabbé, P.; Barreiro, E.; Dollat, J.; Luche, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 183 и ссылки, приведенные там же.

¹⁵⁰⁵ Casey, C. P.; Marten, D. F. *Tetrahedron Lett.* 1974, 925. См. также Posner, G. H.; Brunelle, D. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 907; Kobayashi, S.; Takei, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* 1973, 1097.

в присутствии каталитических количеств солей меди¹⁵⁰⁶. Выходы этим методом получаются выше, а региоселективностью можно управлять с помощью подбора солей меди.

Аллил-, бензил- и циклопропилметилацетаты вступают в реакцию сочетания с триалкилалюминием¹⁵⁰⁷, а аллилацетаты сочетаются с реагентами арил- и винилолово в присутствии Pd-катализатора¹⁵⁰⁸ (см. ниже). Аллилацетаты могут симметрично сочетаться при действии $\text{Ni}(\text{CO})_4$ (реакция 10-56) или при действии Zn и комплексных катализаторов палладия¹⁵⁰⁹ либо превращаться в несимметричные 1,5-диены при действии аллилстаннана $\text{R}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{SnR}_3$ в присутствии комплексных катализаторов палладия¹⁵¹⁰. Известны и другие реакции сочетания в присутствии катализаторов $\text{Ni}(0)$ ¹⁵¹¹, Ti ¹⁵¹², Ir ¹⁵¹³ и Fe ¹⁵¹⁴. Сообщалось о сочетании арилгалогенидов с аллилацетатами при действии $\text{CoBr}_2/\text{Mn}/\text{FeBr}_2$ ¹⁵¹⁵. Аллильные фосфонаты использовались в качестве субстратов для замещения купратами более высокого порядка¹⁵¹⁶ (см. реакцию 10-58) или диалкилцинковыми реагентами¹⁵¹⁷.

В настоящее время наибольшее распространение получила реакция η^3 - π -аллильных комплексов палладия¹⁵¹⁸ (см. т. 1, разд. 3.3.1) с различными нуклеофилами¹⁵¹⁹. Эти комплексы получают из сложных аллиловых эфиров (чаще всего применяют ацетат) или аллильных карбонатов (см. реакцию 10-31). Данную реакцию сочетания часто называют реакцией Цудзи—Троста (Tsuji—Trost)¹⁵²⁰; ее механизм с участием π -аллильных комплексов палладия уже обсуждался¹⁵²¹. Структура и характер лигандов,

¹⁵⁰⁶ Karlström, A. S. E.; Huerta, F. R.; Muezelar, G. J.; Bäckvall, J.-E. *Synlett* 2001, 923; Alexakis, A.; Malan, C.; Lea, L.; Benhaim, C.; Fournieux, X. *Synlett* 2001, 927.

¹⁵⁰⁷ van Klaveren, M.; Persson, E. S. M.; del Villar, A.; Grove, D. M.; Bäckvall, J.-E.; van Koten, G. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3059.

¹⁵⁰⁸ Del Valle, L.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3019. Другой метод см. Legros, J.; Flaud, J. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 7453.

¹⁵⁰⁹ Sasaoka, S.; Yamamoto, T.; Kinoshita, H.; Inomata, K.; Kotake, H. *Chem. Lett.* 1985, 315.

¹⁵¹⁰ Trost, B. M.; Keinan, E. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2595.

¹⁵¹¹ Yatsumonji, Y.; Ishida, Y.; Tsubouchi, A.; Takeda, T. *Org. Lett.* 2007, 9, 4603.

¹⁵¹² Mandal, S. K.; Paira, M.; Roy, S. C. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 3823.

¹⁵¹³ Spiess, S.; Welter, C.; Franck, G.; Taquet, J.-P.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 7652.

¹⁵¹⁴ Plietker, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 6053.

¹⁵¹⁵ Gomes, P.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Org. Lett.* 2003, 5, 1043.

¹⁵¹⁶ Belekic, J. L.; Chong, J. M. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 5552.

¹⁵¹⁷ Kacprzynski, M. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10676.

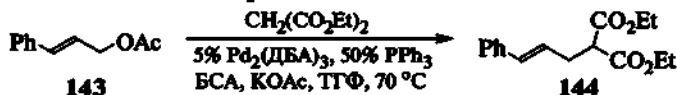
¹⁵¹⁸ Cm. Tsuji, J. в Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal—Carbon Bond*, Vol. 3, Wiley, NY, 1985, pp. 163–199.

¹⁵¹⁹ Cm. Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* 2003, 103, 2921. Обсуждение механизма см. Tsurugi, K.; Nomura, N.; Aoi, K. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 469.

¹⁵²⁰ Cm. Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Chemistry: Asian J.* 2007, 2, 1476; Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1989, 28, 1173; *Acc. Chem. Res.* 1980, 13, 385; Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* 1987, 20, 140, *Organic Syntheses with Palladium Compounds*, Springer, Berlin, 1981, pp. 45, 125; Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, NY, 1985, pp. 130–166; Hegedus, L. S. в Bunce, E.; Durst, T. *Comprehensive Carbanion Chemistry*, Vol. 5, pt. B, Elsevier, NY, 1984, pp. 30–44. Cm. Liao, M.-c.; Duan, X.-h.; Liang, Y.-m. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 3469.

¹⁵²¹ Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 4545.

ассоциированных с металлом, играют существенную роль в этих процессах, особенно в отношении их стереоселективности¹⁵²².



Типичным превращением для **143**, как показано, является реакция с диэтилмалонатом, N,O-бис(триметилсилил)ацетамидом (BCA) и ацетатом калия; в присутствии палладиевого катализатора образуются продукты сочетания **144**¹⁵²³. Эта реакция является разновидностью основных превращений, описанных ранее Тростом¹⁵²⁴. В качестве нуклеофилов чаще всего используют анионы енолятов активных метиленовых соединений¹⁵²⁵, а также сульфоновые анионы¹⁵²⁶. Частицами R'M в большинстве случаев являются анионы активных метиленовых соединений (таких как диметилмалонаты натрия, калия или лития), или карбанионы типа Кнёвенагеля (см. реакцию 16-38), или аминокислотные заместители¹⁵²⁷. Реакцию также можно провести с енолят-анионами (см. реакцию 10-68)¹⁵²⁸. В целях замещения аллильных ацетатов можно использовать другие нуклеофилы¹⁵²⁹. В реакции данного типа используемый Pd-катализатор, условия реакции и природа металлоорганических соединений могут сильно различаться. Несмотря на то что через образование π-аллильного промежуточного продукта можно получить два продукта аллильного сочетания, обычно атака происходит по менее замещенному положению. Это превращение осуществляют в ионных жидкостях¹⁵³⁰, кроме того, ионные жидкости в каталитических количествах добавляют к другим растворителям¹⁵³¹. Для активации этой реакции используются наночастицы палладия¹⁵³². Известны реакции S_N2' с аллилацетатами¹⁵³³. Сообщалось об успешном использовании бензоатов вместо ацетатов¹⁵³⁴. Реакцию с аллил-

¹⁵²² См., например, Liu, D.; Xie, F.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 585; Guimet, E.; Diéguez, M.; Ruiz, A.; Claver, C. *Tetrahedron Asymmetry* 2005, 16, 959; Mikhael, I.; Goux-Henry, C.; Sinou, D. *Tetrahedron Asymmetry* 2006, 17, 1853; Ruzziconi, R.; Santi, C.; Spizzichino, S. *Tetrahedron Asymmetry* 2007, 18, 1742; Wang, Q.-F.; He, W.; Liu, X.-Y.; Chen, H.; Qin, X.-Y.; Zhang, S.-Y. *Tetrahedron Asymmetry* 2008, 19, 2447; Polet, D.; Alexakis, A.; Tissot-Croset, K.; Corminboeuf, C.; Ditrach, K. *Chem. Eur. J.* 2006, 12, 3596. Также см. Mino, T.; Sato, Y.; Saito, A.; Tanaka, Y.; Saitome, H.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 7979.

¹⁵²³ Poli, G.; Giambastiani, G.; Mordini, A. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2962.

¹⁵²⁴ Trost, B. M.; Weber, L.; Strega, P. E.; Fullerton, T. J.; Dietsche, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 3416, 3426. Эти работы включают обсуждение механизма реакции.

¹⁵²⁵ Braun, M.; Meier, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 6952.

¹⁵²⁶ Manchand, P. S.; Wong, H. S.; Blount, J. F. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 4769.

¹⁵²⁷ Nakoji, M.; Kanayama, T.; Okino, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* 2001, 3, 3329.

¹⁵²⁸ Braun, M.; Laicher, F.; Meier, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 3494.

¹⁵²⁹ NaN(CHO)₂; Wang, Y.; Ding, K. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 3238. Инден: Hayashi, T.; Suzuki, T.; Okada, A.; Kawatsura, M. *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 545.

¹⁵³⁰ См. Chen, W.; Xu, L.; Chatterton, C.; Xiao, J. *Chem. Commun.* 1999, 1247.

¹⁵³¹ Sato, Y.; Yoshino, T.; Mori, M. *Org. Lett.* 2003, 5, 31.

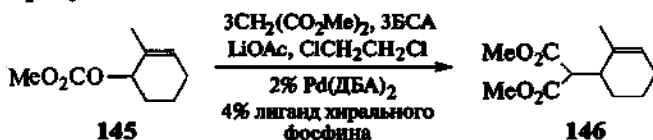
¹⁵³² Jansat, S.; Gómez, M.; Philippot, K.; Müller, G.; Guin, E.; Claver, C.; Castillón, S.; Chaudret, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1592.

¹⁵³³ Falcicola, C. A.; Tissot-Croset, K.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 5995.

¹⁵³⁴ Krafft, M. E.; Sugiura, M.; Abboud, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9174.

ацетатами проводят не только с каталитическими системами на основе палладия¹⁵³⁵.

Использование хиральных лигандов¹⁵³⁶ или хиральных добавок, которые могут действовать как лиганды¹⁵³⁷, приводит к асимметрической индукции в продукте сочетания¹⁵³⁸.



Как уже говорилось выше, часто ацетатную уходящую группу заменяют на карбонатную ($-\text{OCO}_2\text{R}$), причем наиболее распространена метилкарбонатная ($-\text{OCO}_2\text{Me}$)¹⁵³⁹. В репрезентативной реакции превращения 145 в 146¹⁵⁴⁰ использование хирального лиганда обеспечивает умеренную асимметрическую индукцию. Действительно, как и в случае с аллил-ацетатами хиральные лиганды и хиральные добавки приводят к асимметрической индукции¹⁵⁴¹. В качестве нуклеофила могут использоваться разнообразные метиленактивные соединения¹⁵⁴², в том числе енолят-анионы¹⁵⁴³. Для замещения аллильных карбонатов¹⁵⁴⁴ можно использовать другие нуклеофилы, часто в сочетании с хиральными лигандами с образованием энантиоселективного продукта. Сообщалось об успешном использовании лигандов на основе полимерного фосфина¹⁵⁴⁵. Катализирующие системы,

¹⁵³⁵ Ir: Kinoshita, N.; Marx, K. H.; Tanaka, K.; Tsubaki, K.; Kawabata, T.; Yoshikai, N.; Nakamura, E.; Fuji, K. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 7960. Pt: Blacker, A. J.; Clarke, M. L.; Loft, M. S.; Mahon, M. F.; Humphries, M. E.; Williams, J. M. J. *Chem. Eur. J.* 2000, 6, 353. Ru: Renaud, J.-L.; Bruneau, C.; Demerseman, B. *Synlett* 2003, 408.

¹⁵³⁶ См. Boaz, N. W.; Ponaskik Jr., J. A.; Large, S. E.; Debenham, S. D. *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 2151.

¹⁵³⁷ Molander, G. A.; Burke, J. P.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8062; Kloetzing, R. J.; Lotz, M.; Knochel, P. *Tetrahedron Asymmetry* 2003, 14, 255; Nakano, H.; Yokayama, J.-i.; Koyama, Y.; Fujita, R.; Hongo, H. *Tetrahedron Asymmetry* 2003, 14, 2361; Mercier, F.; Brebion, F.; Dupont, R.; Mathey, F. *Tetrahedron Asymmetry* 2003, 14, 3137.

¹⁵³⁸ См. Consiglio, G.; Waymouth, R. M. *Chem. Rev.* 1989, 89, 257.

¹⁵³⁹ См. Ito, K.; Kashiwagi, R.; Hayashi, S.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Synlett* 2001, 284.

¹⁵⁴⁰ Hamada, Y.; Sakaguchi, K.-c.; Hatano, K.; Hara, O. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1297.

¹⁵⁴¹ Kuwano, R.; Kondo, Y.; Matsuyama, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 12104; Faller, J. W.; Wilk, J. C. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 7613.

¹⁵⁴² Амидные сложные эфиры: Kazmaier, U.; Zumpe, F. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 1468.

¹⁵⁴³ Evans, P. A.; Lawler, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 8642. Реакции сирилового эфира енола см. в Muraoka, T.; Matsuda, I.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8807.

¹⁵⁴⁴ Аллилативные реагенты: Evans, P. A.; Uruguchi, D. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 7158. Алкоголяты: Evans, P. A.; Leahy, D. K.; Sliker, L. M. *Tetrahedron Asymmetry* 2003, 14, 3613. Енолят-анионы: Evans, P. A.; Leahy, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 5012; López, F.; Ohmura, T.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3426. Вторичные амины: Matsushima, Y.; Onitsuka, K.; Kondo, T.; Mitsudo, T.-a.; Takahashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 14005. Первичные амины: Ohmura, T.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 15164. N-Литиосульфониламы: Evans, P. A.; Robinson, J. E.; Baum, E. W.; Fazal, A. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 8782. С-алкилирование с индолом: Bandini, M.; Melloni, A.; Umami-Ronchi, A. *Org. Lett.* 2004, 6, 3199. Присоединение сопряженных эфиров по Михаэлю: Muraoka, T.; Matsuda, I.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 12, 9552.

¹⁵⁴⁵ Uozumi, Y.; Shibamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 2919.

отличные от палладия, применяли для реакции с аллилкарбонатами¹⁵⁴⁶. Винилтрифторбораты калия (реакция 10-73) также использовались в реакциях сочетания с аллилацетатами, катализируемых Pd¹⁵⁴⁷.

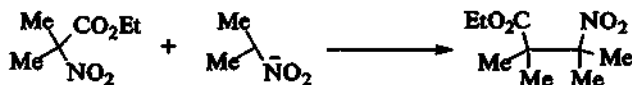
Когда в одной молекуле присутствуют и метиленактивное соединение, и аллилацетатная функция (или карбонатная), возможна внутримолекулярная циклизация¹⁵⁴⁸. Реакции сочетания проводили с пропаргильными эфирами при катализе Pd, включая реакцию с триалкилиндиевыми реагентами¹⁵⁴⁹.

10-61 Сочетание металлоорганических реагентов со сложными эфирами сульфатов, сульфоксидами, сульфонами, нитросоединениями и ацетальми

Алкил-де-сульфонил- и алкил-де-сульфонил-оксид-замещение и т. д.; алкил-де-алкокси-замещение и т. д.; алкил-де-нитрование и т. д.



Иногда помимо галогенидов, сложных эфиров, карбонатов или сложных сульфонатных эфиров используют другие уходящие группы. Ожидаемые продукты дают сульфаты, сульфонаты и эпоксиды. Сообщалось о реакции сульфонатов натрия и алкилгалогенидов в ионных жидкостях¹⁵⁵⁰. В присутствии комплекса Pd(0) уходящей группой может стать группа SO_2Ph аллилсульфонов¹⁵⁵¹. Группа NR_2 в основаниях Манниха, таких как $\text{RCOCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$, также может выступать в этой реакции в качестве уходящей группы (механизм отщепления—присоединения, см. разд. 10.6). Нитрогруппа может быть вытеснена¹⁵⁵² солями нитроалканов в сложных α -нитроэфирах, кетонах, нитрилах, α,α -динитросоединениях¹⁵⁵³ и даже в простых третичных соединениях азота типа R_3CNO_2 ¹⁵⁵⁴ или ArR_2CNO_2 ¹⁵⁵⁵, например:



¹⁵⁴⁶ Ru: Trost, B. M.; Fraisse, P. L.; Ball, Z. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1059. Mo: Glorius, F.; Pfaltz, A. *Org. Lett.* 1999, 1, 141; Malkov, A. V.; Spoor, P.; Vinader, V.; Kocovsky, P. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 509. Ir: Alexakis, A.; Polet, D. *Org. Lett.* 2004, 6, 3529; Lee, P. H.; Sung, S.-y.; Lee, K.; Chang, S. *Synlett* 2002, 146.

¹⁵⁴⁷ Kabalka, G. W.; Al-Masum, M. *Org. Lett.* 2006, 8, 11.

¹⁵⁴⁸ Castaño, A. M.; Méndez, M.; Ruano, M.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 589. См. также Zhang, Q.; Lu, X.; Han, X. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 7676.

¹⁵⁴⁹ Riveiros, R.; Rodríguez, D.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* 2006, 8, 1403.

¹⁵⁵⁰ Hu, Y.; Chen, Z.-C.; Le, Z.-G.; Zheng, Q. G. *Synth. Commun.* 2004, 34, 4031.

¹⁵⁵¹ Trost, B. M.; Schmuff, N. R.; Miller, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 5979.

¹⁵⁵² См. Kornblum, N. в Patai, S. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement F*, pt. 1, Wiley, NY, 1982, pp. 361–393; Kornblum, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1975, 14, 734; Tamura, R.; Kamimura, A.; Ono, N. *Synthesis* 1991, 423; Kornblum, N. в Feuer, H.; Nielsen, A. T. *Nitro Compounds: Recent Advances in Synthesis and Chemistry*, VCH, NY, 1990, pp. 46–85.

¹⁵⁵³ Kornblum, N.; Kelly, W. J.; Kestner, M. M. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4720.

¹⁵⁵⁴ Kornblum, N.; Erickson, A. S. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 1037.

¹⁵⁵⁵ Kornblum, N.; Carlson, S. C.; Widmer, J.; Ffollett, M. J.; Newton, B. N.; Smith, R. G. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 1394.

Эти реакции протекают по *SET*-механизму¹⁵⁵⁶. Однако, при участии α -нитросульфонон замещается сулфо-, а не нитрогруппа¹⁵⁵⁷. Группу SO_2R алильных сульфонон можно заместить на CHZZ' ($\text{C}=\text{CCH}_2\text{SO}_2\text{R} \rightarrow \text{C}=\text{CCH}_2\text{CHZZ}'$) в присутствии катализатора $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ¹⁵⁵⁸.

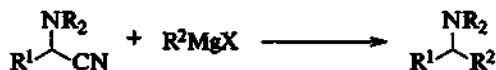
трет-Бутилсульфонон сочетаются с литийорганическими реагентами в присутствии каталитических количеств комплекса железа¹⁵⁵⁹. В этом случае «уходящей группой» становится *t*-BuSO₂. При циклизации карбоновой кислоты, содержащей сульфоксидный заместитель при C(4), «уходящей группой» является сульфоксид. При действии фенилиодонийбис(трифторацетата) образуется циклический 5-членный лактон¹⁵⁶⁰. Аналогичное замещение ToISO_2 наблюдалось с толилсульфононами и диэтилцинком¹⁵⁶¹.

Фосфононовые эфиры $\text{ROPO}(\text{OR})_2$ вступают в реакцию с алильными реагентами Гриньяра с образованием продуктов сочетания¹⁵⁶².

OS I, 471; II, 47, 360; VII, 351; VIII, 97, 471.

10-62 Реакция Брильянтса

Алкил-де-цианирование



Реакцией Брильянтса называют превращение аминонитрила с реагентом Гриньяра с образованием замещенного амина¹⁵⁶³. Эта реакция чаще всего используется для получения алифатических аминов с помощью алифатических реагентов Гриньяра. В некоторых случаях для получения алиламинов можно применять винильные реагенты Гриньяра¹⁵⁶⁴. Использование AgBF_4 для превращения аминонитрилов в соответствующий ион иминия облегчает протекание реакции Брильянтса с винильными реагентами Гриньяра¹⁵⁶⁵. Возможно также замещение цианогруппы в третичном нитриле¹⁵⁶⁶.

Замещение цианогруппы возможно и в α -цианокетонах. Обработка α -цианокетона SmI_2 с последующим добавлением избытка алилбромиды приводит к производным α -алилкетона¹⁵⁶⁷. α -Цианамины взаимодействуют

¹⁵⁵⁶ Обзор механизма см. Beletskaya, I. P.; Drozd, V. N. *Russ. Chem. Rev.* 1979, 48, 431. См. также Kornblum, N.; Wade, P. A. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 5301; Bowman, W. R. *Chem. Soc. Rev.* 1988, 17, 283; ссылка 1479.

¹⁵⁵⁷ Kornblum, N.; Boyd, S. D.; Ono, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 2580.

¹⁵⁵⁸ Trost, B. M.; Merlic, C. A. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1127.

¹⁵⁵⁹ Jin, L.; Julia, M.; Verpeaux, J. N. *Synlett* 1994, 215.

¹⁵⁶⁰ Casey, M.; Manage, A. C.; Murphy, P. J. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 965.

¹⁵⁶¹ Dahmen, S.; Bräse, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5940.

¹⁵⁶² Yanagisawa, A.; Hibino, H.; Nomura, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 5879.

¹⁵⁶³ Bruylants, P. *Bull. Soc. Chem. Belg.* 1924, 33, 467.

¹⁵⁶⁴ Trost, B. M.; Spagnol, M. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1995, 2083.

¹⁵⁶⁵ Agami, C.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* 2000, 2, 2085.

¹⁵⁶⁶ Katritzky, A. R.; Yang, H.; Singh, S. K. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 286.

¹⁵⁶⁷ Zhu, J.-L.; Shia, K.-S.; Liu, H.-J. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7055.

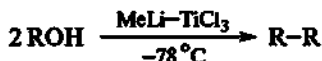
вуют с аллилбромидом, а затем с металлическим цинком с образованием гомоаллильных аминов после обработки разбавленной уксусной кислотой в ТГФ¹⁵⁶⁸.

10-63 Сочетание с участием спиртов

Де-гидроксил-сочетание



В некоторых случаях спирты могут сочетаться с металлоорганическими соединениями¹⁵⁶⁹. Например, в присутствии $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ аллиловые спирты сочетаются с бромидом алкилмagnия¹⁵⁷⁰. Аллиловые спирты могут вступать в реакцию сочетания также с арилбороновыми кислотами в ионной жидкости в качестве растворителя в присутствии родиевого катализатора¹⁵⁷¹. Также известны палладий-катализируемые реакции метилен-активных соединений с аллиловыми¹⁵⁷² или бензиловыми спиртами¹⁵⁷³. В присутствии рутениевого катализатора возможно сочетание спирта с α -углеродом кетона ($\text{RCOMe} + \text{R}'\text{OH}$) с образованием β -замещенного спирта ($\text{RCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{R}'$)¹⁵⁷⁴. Спирты сочетали с алленами в присутствии катализатора Ir ¹⁵⁷⁵, аллильные карбонаты — с аллиловыми спиртами с Ni -катализатором¹⁵⁷⁶.



Аллиловые или бензиловые спирты могут вступать в реакцию симметричного сочетания¹⁵⁷⁷ при обработке металлитием и трихлоридом титана при -78°C ¹⁵⁷⁸ или при кипячении с TiCl_3 и LiAlH_4 ¹⁵⁷⁹. При использовании в качестве субстратов аллиловых спиртов реакция идет не-региоспецифично и образуется смесь продуктов нормального сочетания и продуктов аллильных перегруппировок. Реализуется механизм с участием свободных радикалов¹⁵⁸⁰. Реагент TiCl_3 — LiAlH_4 также может превращать 1,3-диоли в циклопропаны при условии, что в субстрате есть, по крайней мере, одна фенильная группа¹⁵⁸¹.

¹⁵⁶⁸ Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Capitó, E.; Dessole, G.; Fochi, M.; Comes-Franchini, M.; Ricci, A. *Synlett* 2003, 1778.

¹⁵⁶⁹ Обзор Pd-катализируемых реакций: См. Muzart, J. *Tetrahedron* 2005, 61, 4179.

¹⁵⁷⁰ Kulinkovich, O. G.; Epstein, O. L.; Isakov, V. E.; Khmel'nitskaya, E. A. *Synlett* 2001, 49.

¹⁵⁷¹ Kabalka, G. W.; Dong, G.; Venkataiah, B. *Org. Lett.* 2003, 5, 893.

¹⁵⁷² Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* 2004, 6, 4085.

¹⁵⁷³ Bisaro, F.; Prestat, G.; Vitale, M.; Poli, G. *Synlett* 2002, 1823.

¹⁵⁷⁴ Cho, C. S.; Kim, B. T.; Kim, T.-J.; Shim, S. C. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 9020. См. также Morita, M.; Obora, Y.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* 2007, 2850.

¹⁵⁷⁵ Bower, J. F.; Skucas, E.; Patman, R. L.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 15134.

¹⁵⁷⁶ Sumida, Y.; Hayashi, S.; Hirano, K.; Hideki, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* 2008, 10, 1629.

¹⁵⁷⁷ Cm. Lai, Y. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1980, 12, 363, pp. 377–388.

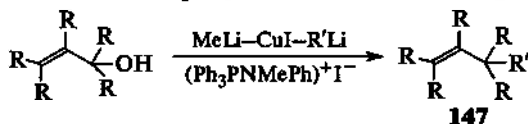
¹⁵⁷⁸ Sharpless, K. B.; Hanzlik, R. P.; van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 209.

¹⁵⁷⁹ McMurry, J. E.; Silvestri, M. G.; Fleming, M. P.; Hoz, T.; Grayston, M. W. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 3249. Другой метод: Nakanishi, S.; Shundo, T.; Nishibuchi, T.; Otsuji, Y. *Chem. Lett.* 1979, 955.

¹⁵⁸⁰ van Tamelen, E. E.; Akemark, B.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 1552.

¹⁵⁸¹ Walborsky, H. M.; Murati, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 426.

Третичные спирты взаимодействуют с триметилалюминием в условиях повышенных температур (80–200 °C), при этом происходит метилирование¹⁵⁸². Наличие в реакционной смеси побочных продуктов, образующихся в результате элиминирования и перегруппировки, а также отсутствие стереоспецифичности¹⁵⁸³ указывают на реализацию S_N1 -механизма. Реакция также применима для первичных и вторичных спиртов, если они содержат арильную группу в α -положении. Соединения триалкилалюминия с высшими алкенами подходят гораздо меньше, так как тогда восстановление конкурирует с алкилированием [см. также в т. 3 реакции Me_3Al с кетонами (16–24) и с карбоновыми кислотами (16–82)]. Подобным образом с третичными спиртами взаимодействует Me_2TiCl_2 ¹⁵⁸⁴. Сообщалось об β -алкилировании вторичных спиртов с использованием спиртовых субстратов в присутствии комплекса Ir^{1585} . Аллиловые спирты вступают в реакцию сочетания с реагентами, полученными из MeLi , CuI и $\text{R}'\text{Li}$ в присутствии $(\text{Ph}_3\text{PNMePh})^+\text{I}^-$ с образованием алкенов, как, например, 147, являющихся продуктами аллильной перегруппировки¹⁵⁸⁶.



Реакция с первичными, вторичными и третичными спиртами, а также с алкил- и ариллитиевыми реагентами¹⁵⁸⁷ протекает с хорошими выходами. Аллиловые спирты также сочетаются с некоторыми реагентами Гриньяра¹⁵⁸⁸ в присутствии комплекса никеля с образованием как нормальных продуктов, так и продуктов аллильной перегруппировки.

Аллиленовые спирты сочетаются с арилиндиевыми реагентами при 140 °C с образованием аллиловых спиртов¹⁵⁸⁹. Подобным образом ω -гидроксилактоны вступают в реакцию сочетания с органическими производными индия¹⁵⁹⁰. Фенолы взаимодействуют с винилборонатами в присутствии медного катализатора с образованием арилвинильных эфиров¹⁵⁹¹.

Спирты взаимодействуют с аллилсиланами в присутствии InCl_3 ¹⁵⁹² или InBr_3 ¹⁵⁹³ в качестве катализатора ($\text{R}_2\text{CHOH} \rightarrow \text{R}_2\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

¹⁵⁸² Harney, D. W.; Meisters, A.; Mole, T. *Aust. J. Chem.* 1974, 27, 1639.

¹⁵⁸³ Salomon, R. G.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 3715.

¹⁵⁸⁴ Reetz, M. T.; Westermann, J.; Steinbach, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 237.

¹⁵⁸⁵ Fujita, K.; Asai, C.; Yamaguchi, T.; Hanasaka, F.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* 2005, 7, 4017.

¹⁵⁸⁶ Goering, H. L.; Tseng, C. C. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1597. Другой способ: Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *J. Organomet. Chem.* 1978, 156, C9.

¹⁵⁸⁷ См. Cella, J. A. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 2125.

¹⁵⁸⁸ Consiglio, G.; Morandini, F.; Piccolo, O. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 1846 и ссылки, приведенные там же. См. Felkin, H.; Swierczewski, G. *Tetrahedron* 1975, 31, 2735; Fujisawa, T.; Iida, S.; Yukizaki, H.; Sato, T. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 5745.

¹⁵⁸⁹ Araki, S.; Usui, H.; Kato, M.; Butsugan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 4699.

¹⁵⁹⁰ Bernardelli, P.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 8284.

¹⁵⁹¹ McKinley, N. F.; O'Shea, D. F. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5087.

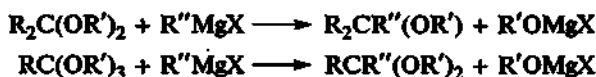
¹⁵⁹² Saito, T.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 8516; Yasuda, M.; Somyo, T.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 793.

¹⁵⁹³ Kim, S. H.; Shin, C.; Pac, A. N.; Koh, H. Y.; Chang, M. H.; Chung, B. Y.; Cho, Y. S. *Synthesis* 2004, 1581.

Силиловые эфиры также сочетаются с аллилсиланами в присутствии InCl_3 ¹⁵⁹⁴. Сообщалось о сочетании пропаргильных спиртов с аллилсиланами в присутствии катализатора Au ¹⁵⁹⁵ или Rh ¹⁵⁹⁶.

10-64 Сочетание металлоорганических реагентов с соединениями, содержащими функциональную группу простого эфира¹⁵⁹⁷

Алкил-де-алкокси-замещение



Ацетали¹⁵⁹⁸, кетали и ортоэфиры¹⁵⁹⁹ взаимодействуют с реактивами Гриньяра с образованием соответственно простых эфиров и ацеталей (или кеталей). Последние можно гидролизовать до альдегидов и кетонов (см. реакцию 10-6). Эта процедура представляет собой метод превращения галогенидов $\text{R}''\text{X}$ (группа R'' может быть алкильной, арильной, винильной или алкинильной) в альдегиды $\text{R}''\text{CHO}$ с увеличением длины углеродной цепи на один атом углерода (см. также реакцию 10-76). При синтезе кетонов выходы, как правило, более низкие. Ацетали, в том числе аллил-ацетали, также вступают в реакцию с медьорганическими соединениями и BF_3 ¹⁶⁰⁰. Дигидропираны взаимодействуют с реактивами Гриньяра в присутствии никелевого катализатора¹⁶⁰¹. Ацетали также подвергаются замещению при действии силиловых эфиров енола или аллилсиланов с кислотой Льюиса в качестве катализатора¹⁶⁰², например ω -этоксилактамы вступают в реакцию с реактивами Гриньяра с образованием ω -замещенных лактамов¹⁶⁰³.



¹⁵⁹⁴ Saito, T.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 8588.

¹⁵⁹⁵ Georgy, M.; Boucard, V.; Campagne, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14180.

¹⁵⁹⁶ Funayama, A.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 15354.

¹⁵⁹⁷ См. Трофимов, В. А.; Korostova, S. E. *Russ. Chem. Rev.* 1975, 44, 41.

¹⁵⁹⁸ См. Mukaiyama, T.; Murakami, M. *Synthesis* 1987, 1043; Abell, A. D.; Massy-West-gopp, R. A. *Aust. J. Chem.* 1985, 38, 1031. Список субстратов и реагентов со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 934–942.

¹⁵⁹⁹ См. DeWolfe, R. H. *Carboxylic Ortho Acid Derivatives*, Academic Press, NY, 1970, pp. 44–45, 224–230.

¹⁶⁰⁰ Normant, J. F.; Alexakis, A.; Ghribi, A.; Mangeney, P. *Tetrahedron* 1989, 45, 507; Alexakis, A.; Mangeney, P.; Ghribi, A.; Marek, I.; Sedrani, R.; Guir, C.; Normant, J. F. *Pure Appl. Chem.* 1988, 60, 49.

¹⁶⁰¹ Ducoux, J.-P.; LeMénez, P.; Kunesch, N.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1290.

¹⁶⁰² См. Mori, I.; Ishihara, K.; Flippin, L. A.; Nozaki, K.; Yamamoto, H.; Bartlett, P. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 6107 и ссылки, приведенные там же.

¹⁶⁰³ Wei, Z. Y.; Knaus, E. E. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1993, 25, 255.

Третичные амины можно получить при взаимодействии аминоэфиров с реактивами Гриньяра¹⁶⁰⁴ ($R_2NCH_2-OR' + R^2MgX \rightarrow R_2NCH_2-R^2$) или с диалкилкупратами лития¹⁶⁰⁵.

Обычно простые эфиры не расщепляются реактивом Гриньяра (наоборот, диэтиловый эфир и ТГФ наиболее широко используются как растворители для реактивов Гриньяра), хотя такое расщепление возможно при действии более активных металлоорганических соединений¹⁶⁰⁶. Однако в метиловых эфирах метоксигруппу можно заместить на метильную ($MeMgX + ROME \rightarrow R-Me$) при сочетании с $MeMgBr$ в присутствии Ni-катализатора¹⁶⁰⁷. Оксетаны раскрываются при действии литийорганических реагентов и $BF_3 \cdot OEt_2$ ¹⁶⁰⁸, а также избытка металлического лития с дифенилом в качестве катализатора¹⁶⁰⁹. Аллиловые простые эфиры можно расщепить действием реактивов Гриньяра в ТГФ в присутствии $CuBr$ ¹⁶¹⁰. Реакция идет с аллильной перегруппировкой или без нее¹⁶¹¹. Пропаргильные эфиры дают аллены¹⁶¹². Простые виниловые эфиры также расщепляются при взаимодействии с реактивом Гриньяра в присутствии катализатора, например, комплексов никеля¹⁶¹³. Силиловые эфиры енола $R_2C=CHOSiMe_3$ ведут себя подобным же образом¹⁶¹⁴. Бициклические бензофураны можно раскрыть диалкилцинком в присутствии палладиевого катализатора¹⁶¹⁵.

Некоторые ацетали и кетали можно димеризовать по реакции, подобной реакции 10-56, например при обработке $TiCl_4-LiAlH_4$ ¹⁶¹⁶:



См. также реакцию 10-65.

OS II, 323; III, 701. Также см. OS V, 431.

¹⁶⁰⁴ См. Mesnard, D.; Migoniac, L. *J. Organomet. Chem.* 1989, 373, 1. См. также Bourhis, M.; Bosc, J.; Golse, R. *J. Organomet. Chem.* 1983, 256, 193.

¹⁶⁰⁵ Germon, C.; Alexakis, A.; Normant, J. F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1984, II-377.

¹⁶⁰⁶ См. Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 1013-1045.

¹⁶⁰⁷ Guan, B.-T.; Xiang, S.-K.; Wang, B.-Q.; Sun, Z.-P.; Wang, Y.; Zhao, K.-Q.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 3268.

¹⁶⁰⁸ Bach, T.; Eilers, F. *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 2161.

¹⁶⁰⁹ Rama, K.; Pasha, M. A. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 1073.

¹⁶¹⁰ Commercon, A.; Bourgain, M.; Delaumeny, M.; Normant, J. F.; Villieras, J. *Tetrahedron Lett.* 1975, 3837; Claesson, A.; Olsson, L. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 621.

¹⁶¹¹ Calo, V.; Lopez, L.; Pesce, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1988, 1301. См. также Valverde, S.; Bernabé, M.; Garcia-Ochoa, S.; Gómez, A. M. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 2294.

¹⁶¹² Alexakis, A.; Marek, I.; Mangeney, P.; Normant, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8042.

¹⁶¹³ Kocienski, P.; Dixon, N. J.; Wadman, S. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2353.

¹⁶¹⁴ Hayashi, T.; Katsuro, Y.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 3915.

¹⁶¹⁵ Lauens, M.; Renaud, J.-L.; Hiebert, S. *J. Am. Chem. Soc.* 200, 122, 1804.

¹⁶¹⁶ Ishikawa, H.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1978, 51, 2059.

10-65 Взаимодействие металлоорганических реагентов с эпоксидами

3(OC)-секо-Алкил-де-алкокси-замещение



Реакция между реагентами Гриньяра или литийорганическими реагентами с эпоксидами весьма ценна и часто используется для увеличения углеродной цепи между двумя атомами углерода¹⁶¹⁷. Реактивы Гриньяра могут быть ароматическими или алифатическими, хотя в случае третичных производных выходы низки. Как и следует ожидать для S_N2 -процесса, атака происходит по наименее замещенному атому углерода. Для алильных реагентов Гриньяра добавление каталитического количества $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ способствует алкилированию¹⁶¹⁸. Литийорганические реагенты¹⁶¹⁹ в присутствии хиральных добавок дают C(2)-замещенный спирт с хорошей энантиоселективностью. Подобные реакции с хиральными основаниями Шиффа образуют аналогичные продукты с отличной энантиоселективностью¹⁶²⁰.

Диалкилкупраты лития также вступают в эту реакцию¹⁶²¹, как и купраты высшего порядка¹⁶²², часто давая более высокие выходы. Дополнительное преимущество этого метода заключается в том, что реагенты не вступают в реакцию с эфирными, кетонными или карбоксильными группами, таким образом, эпоксидный цикл эпоксиэфиров, кетонов и карбоновых кислот может быть атакован региоселективно¹⁶²³. Применение BF_3 увеличивает реакционную способность соединений R_2CuLi , что позволяет использовать их с термически нестабильными эпоксидами¹⁶²⁴. Также использовались диаминицианокупраты лития¹⁶²⁵.

Реакции проводят и с другими металлоорганическими соединениями¹⁶²⁶. Производные триалкилалюминия раскрывают эпоксиды с присоеди-

¹⁶¹⁷ См. Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 961–1012; Schaap, A.; Arens, J. F. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*. 1968, 87, 1249. Также см. Schruppf, G.; Grätz, W.; Meinecke, A.; Fellenberger, K. *J. Chem. Res. (S)* 1982, 162.

¹⁶¹⁸ Likhari, P. R.; Kumar, M. P.; Bandyopadhyay, A. K. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 3333.

¹⁶¹⁹ Hodgson, D. M.; Stent, M. A. H.; Stefane, B.; Wilson, F. X. *Org. Biomol. Chem.* 2003, 1, 1139; Hodgson, D. M.; Maxwell, C. R.; Miles, T. J.; Paruch, E.; Stent, M. A. H.; Matthews, I. R.; Wilson, F. X.; Witherington, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 4313.

¹⁶²⁰ Oguni, N.; Miyagi, Y.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 9023.

¹⁶²¹ См. Posner, G. H. *An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*, Wiley, NY, 1980, pp. 103–113. См. также Lipshutz, B. H.; Kozlowski, J.; Wilhelm, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 2305; Blanchot-Courtois, V.; Hanna, I. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 8087.

¹⁶²² Chauvet, D. C.; Chong, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3695.

¹⁶²³ Chong, J. M.; Cyr, D. R.; Mar, E. K. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 5009; Larchevêque, M.; Petit, Y. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 1993.

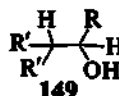
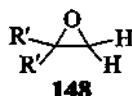
¹⁶²⁴ См. Alexakis, A.; Jachiet, D.; Normant, J. F. *Tetrahedron* 1986, 42, 5607.

¹⁶²⁵ Yamamoto, Y.; Asao, N.; Meguro, M.; Tsukada, N.; Nemoto, H.; Sadayori, N.; Wilson, J. G.; Nakamura, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1993, 1201.

¹⁶²⁶ См. Wardell, J. L.; Paterson, E. S. в Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 2, Wiley, NY, 1985, pp. 307–310; Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1045–1063. Ba: Yasue, K.; Yanagisawa, A.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1997, 70, 493. Min: Tang, J.; Yorimitsu, H.; Kakiya, H.; Inoue, R.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 9019. Sa: Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Sathesh, G. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6501. Za: Equey, O.; Vrancken, E.; Alexakis, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 2151.

нением алкильной группы к атому углерода¹⁶²⁷. В присутствии кислоты Льюиса в качестве катализатора, такой как BF_3 , алкилирование может произойти и у более замещенного атома углерода¹⁶²⁸. Алкилирование по Фриделю—Крафтсу (см. реакцию 11-11) возможно при взаимодействии ароматических соединений с эпоксидом и AlCl_3 ¹⁶²⁹. Эпоксиды реагируют с аллилбромидом в присутствии металлического индия и ожидаемым при соединением аллила к менее замещенному атому углерода¹⁶³⁰. Когда замещенный эпоксид обрабатывают CO , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ в присутствии кобальтового катализатора, происходит карбонилирование и конечным продуктом является β -лактон¹⁶³¹. Сообщалось о подобных реакциях образования β -лактона с использованием замещенных эпоксидов, CO и комплексного соединения металл— BF_3 ¹⁶³². Известно двойное карбонилирование эпоксидов в присутствии комплекса Al , приводящее к ангидриду¹⁶³³. Пятичленные циклические лактамы также удается получить из замещенных эпоксидов при использовании $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ с последующей обработкой KHF_2 ¹⁶³⁴. Было показано, что раскрытие эпоксидов соединениями титана идет селективно по более замещенному атому углерода¹⁶³⁵. Эпоксиды реагируют с серебряными солями алкинов в присутствии соединений Zn с образованием продуктов перегруппировки — пропаргиловых спиртов¹⁶³⁶. Описана реакция раскрытия цикла, индуцируемая Ga/Sm ¹⁶³⁷.

В присутствии скандиевого катализатора хиральные аллилбораны раскрывают эпоксиды по менее замещенному положению с образованием хиральных гомоаллиловых спиртов¹⁶³⁸.



Когда геминально дизамещенные (а иногда и другие) эпоксиды **148** обрабатывают реактивами Гриньяра, продуктом может оказаться спирт **149**, т. е. новая алкильная группа может присоединиться к тому же

¹⁶²⁷ Schneider, C.; Brauner, J. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 4445; Sasaki, M.; Tanino, K.; Miyashita, M. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 5388; Sasaki, M.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Org. Lett.* 2001, 3, 1765; Shanmugam, P.; Miyashita, M. *Org. Lett.* 2003, 5, 3265 (образование O-силилового эфира). Реакции в ионных жидкостях: Zhou, H.; Campbell, E. J.; Nguyen, S. T. *Org. Lett.* 2001, 3, 2229.

¹⁶²⁸ См. Zhao, H.; Pagenkopf, B. L. *Chem. Commun.* 2003, 2592.

¹⁶²⁹ Lin, J.; Kanazaki, S.; Kashino, S.; Tsuboi, S. *Synlett* 2002, 899.

¹⁶³⁰ Hirashita, T.; Mitsui, K.; Hayashi, Y.; Araki, S. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 9189. Реакция с использованием наночастиц палладия: Jang, N.; Hu, Q.; Reid, C. S.; Ou, Y.; Li, C. J. *Chem. Commun.* 2003, 2318.

¹⁶³¹ Lee, J. T.; Thomas, P. J.; Apler, H. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 5424.

¹⁶³² Schmidt, J. A. R.; Mahadevan, V.; Getzler, Y. D. Y. L.; Coates, G. W. *Org. Lett.* 2004, 6, 373.

¹⁶³³ Rowley, J. M.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 4948.

¹⁶³⁴ Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 2456.

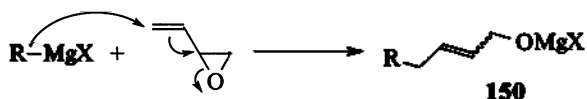
¹⁶³⁵ Tanaka, T.; Hiramatsu, K.; Kobayashi, Y.; Ohno, H. *Tetrahedron* 2005, 61, 6726.

¹⁶³⁶ Albert, B. J.; Koide, K. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 1093.

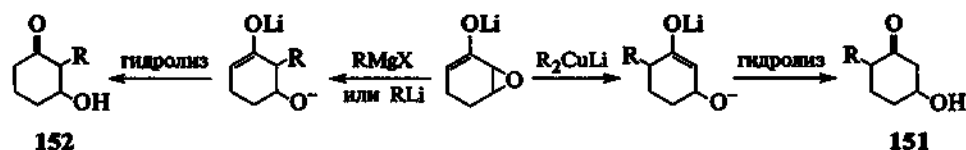
¹⁶³⁷ Gohain, M.; Prajapati, D. *Chem. Lett.* 2005, 34, 90.

¹⁶³⁸ Lautens, M.; Maddess, M. L.; Sauer, E. L. O.; Oullet, S. G. *Org. Lett.* 2002, 4, 83.

атому углерода, что и OH-группа. В этих случаях перед реакцией с реактивом Гриньяра эпоксид изомеризуется до альдегида или кетона. Побочными продуктами часто являются галогенидрины.



При использовании в качестве субстрата винильных эпоксидов¹⁶³⁹ взаимодействие с реактивами Гриньяра обычно приводит к смеси нормального продукта и продукта, образующегося в результате аллильной перегруппировки (150)¹⁶⁴⁰. Бутиллитий взаимодействует с дифторалкил-иденэпоксидом ($\text{F}_2\text{C}=\text{CR}$ -эпоксид), и в результате $\text{S}_{\text{N}}2'$ -замещения происходит алкилирование по дифторуглероду и раскрытие эпоксида¹⁶⁴¹. Последнее часто преобладает. В случае R_2CuLi ¹⁶⁴² ациклические субстраты дают в основном аллильные перегруппировки. Двойная связь эпоксидов «винильного типа» может быть частью енолят-аниона. В этом случае R_2CuLi дает исключительно аллильную перегруппировку ($\text{S}_{\text{N}}2'$) с образованием 151 после гидролиза, тогда как литийорганические реагенты и реактивы Гриньяра раскрывают эпоксид напрямую ($\text{S}_{\text{N}}2$) с образованием 152 после гидролиза¹⁶⁴³.



Металлоорганическим эквивалентом, раскрывающим эпоксид, может служить гидросилан, например Me_3SiH , или монооксид углерода с октакарбонилем дикобальта в качестве катализатора¹⁶⁴⁴ (см. в описании реакции 10-55 другие реакции сочетания с органосиланами). В похожей реакции простые силиловые эфиры енола взаимодействуют с эпоксидами в присутствии таких кислот Льюиса, как TiCl_4 ¹⁶⁴⁵.

OS I, 306; VII, 501; VIII, 33, 516; X, 297.

¹⁶³⁹ Список металлоорганических реагентов, которые реагируют с винильными эпоксидами, со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 244–250.

¹⁶⁴⁰ Marshall, J. A.; Trometer, J. D.; Cleary, D. G. *Tetrahedron* 1989, 45, 391.

¹⁶⁴¹ Ueki, H.; Chiba, T.; Yamazaki, T.; Kitazume, T. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 7616.

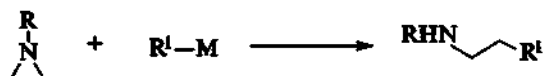
¹⁶⁴² См. Marshall, J. A. *Chem. Rev.* 1989, 89, 1503.

¹⁶⁴³ Wender, P. A.; Erhardt, J. M.; Letendre, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 2114.

¹⁶⁴⁴ Murai, T.; Kato, S.; Murai, T.; Toki, T.; Suzuki, S.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 6093.

¹⁶⁴⁵ Lalic, G.; Petrovski, Z.; Galonic, D.; Matovic, R.; Saicic, R. N. *Tetrahedron* 2001, 57, 583.

10-66 Взаимодействие металлоорганических соединений с азиридинами



Азиридины раскрываются металлоорганическими реагентами с образованием аминов¹⁶⁴⁶. Для азиридинов это превращение идет менее активно, чем для эпоксидов¹⁶⁴⁷, особенно при наличии N-сульфонильных групп, таких как тозил (формально его образует сульфонамид). Реактивы Гриньяра взаимодействуют с N-тозил-2-фенилазиридином с образованием соответствующего N-тозиламина¹⁶⁴⁸. Органокупраты реагируют с N-алкилазиридинами (реакция 10-58) с образованием соответствующего амина¹⁶⁴⁹. В реакции Фриделя-Крафтса (11-11) азиридины взаимодействуют с бензолом в присутствии $\text{In}(\text{OTf})_3$ с образованием β -ариламина¹⁶⁵⁰.

Азиридины N-тозилсила также раскрываются с энантигированными анионами, что приводит к получению пирролинового производного¹⁶⁵¹ и $\text{Me}_2\text{S}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ (см. реакцию 16-46) с образованием N-тозилазетидина¹⁶⁵². Аллиловые спирты раскрывают N-тозилазиридины действием глины монтмориллонит KCF¹⁶⁵³. C-Арилирование возможно при использовании гексафторфосфата серебра в качестве катализатора¹⁶⁵⁴. N-Сульфонилазиридины реагируют с енолят-анионами β -кетоефиров в условиях фазового переноса¹⁶⁵⁵. N-Тозилазиридины взаимодействуют с InCl_3 с образованием хлор-N-тозиламина¹⁶⁵⁶.

Азиридины вступают во взаимодействие не только с углеродными нуклеофилами. В присутствии фторида тетра-*n*-бутиламмония триметилсилилазид взаимодействует с N-тозилазиридинами с образованием азидо-N-тозиламина¹⁶⁵⁷. N-Бензилазиридины раскрываются триметилсилилазидом в присутствии хрома в качестве катализатора¹⁶⁵⁸. Уксусный ангидрид взаимодействует с N-тозилазиридинами в присутствии R_3Bu_3 с образованием N-тозиламинацетата¹⁶⁵⁹. При содействии оснований Льюиса азиридины реагируют с силилированными нуклеофилами¹⁶⁶⁰.

¹⁶⁴⁶ См. Onistschenko, A.; Buchholz, B.; Stamm, H. *Tetrahedron* 1987, 43, 565.

¹⁶⁴⁷ Crotti, P.; Favero, L.; Gardelli, C.; Macchia, F.; Pineschi, M. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 2514.

¹⁶⁴⁸ Müller, P.; Nury, P. *Org. Lett.* 1999, 1, 439; Müller, P.; Nury, P. *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 662.

¹⁶⁴⁹ Penkett, C. S.; Simpson, I. D. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1179.

¹⁶⁵⁰ Saidi, M. R.; Azizi, N.; Naimi-Jamal, M. R. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8111.

¹⁶⁵¹ Lygo, B. *Synlett* 1993, 764.

¹⁶⁵² Nadir, U. K.; Arora, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1995, 2605.

¹⁶⁵³ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Balanarsaiah, E.; Raghavendra, S. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5105.

¹⁶⁵⁴ Bera, M.; Roy, S. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7144.

¹⁶⁵⁵ Moss, T. A.; Fenwick, D. R.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 10076.

¹⁶⁵⁶ Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Kumar, G. M. *Synlett* 2001, 1417.

¹⁶⁵⁷ Wu, J.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1344.

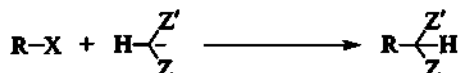
¹⁶⁵⁸ Li, Z.; Fernández, M.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* 1999, 1, 1611.

¹⁶⁵⁹ Fan, R.-H.; Hou, X.-L. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4411.

¹⁶⁶⁰ Minakata, S.; Okada, Y.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M. *Org. Lett.* 2005, 7, 3509. См. также Matsukawa, S.; Tsukamoto, K. *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 3792.

10-67 Алкилирование атомов углерода, соединенных с активным водородом

Бис(этоксикарбонил)метил-де-галогенирование и т. д.



Катализируемое металлами замещение аллилацетатов и карбонатов (реакция 10-60), несомненно, явно относится к этой категории. Однако этот раздел будет посвящен более общим превращениям метиленактивных соединений с субстратами, имеющими уходящую группу, а не обязательно реакциям с аллильными субстратами и протекающим в присутствии металла-катализатора. Соединения, содержащие две (или реже три) сильные электрооакцепторные группы при атоме углерода, несущем протон (так называемый α -протон), обладают более кислыми свойствами (см. т. 1, разд. 5.2.1, п. 1). Обработка такого соединения подходящим основанием (основанием, имеющим сопряженную кислоту со значением pK_a большим, чем у α -протона) приводит к удалению этого α -протона и образованию соответствующего енолят-аниона (реакция 10-68). Эти енолят-анионы реагируют как углеродные нуклеофилы: они атакуют алкилгалогениды, что приводит к их алкилированию¹⁶⁶¹. Группы Z и Z' могут быть COOR', CHO, COR'¹⁶⁶², CONR'₂, COO⁻, CN¹⁶⁶³, NO₂, SOR', SO₂R'¹⁶⁶⁴, SO₂OR', SO₂NR'₂ или подобными перечисленным¹⁶⁶⁵. Часто используются основания такие, как эпоксид натрия и *трет*-бутоксид калия, каждое в соответствующем спирте в качестве растворителя. Для сильноокислых соединений (например β -дикетонов, в которых Z, Z' = COR') нужны сильные основания, например гидроксид натрия в воде или водном спирте, ацетоне или даже карбонат натрия¹⁶⁶⁶. Если хотя бы одна группа Z представляет собой сложноэфирную COOR', возможна побочная реакция омыления. Группа Z также может быть фенильной группой; но следует учитывать, что, если к одному атому углерода присоединены две фенильные группы, кислотность такого соединения будет ниже, чем в других случаях, поэтому необходимо использовать более сильное основание. Реакцию можно успешно провести с дифенилметаном, применяя в качестве основания амид натрия (NaNH₂)¹⁶⁶⁷. Применяемый растворитель не должен быть кислым, чтобы не протонировать ни енолят-анион, ни основание. В противном случае устанавливается равновесие и образуется лишь небольшое количество енолят-анионов (термодинамические условия). К таким «неподходящим» протонным растворителям относятся вода, спирты

¹⁶⁶¹ Обсуждение реакций 10-67 и 10-68 приведено в House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed., W. A. Benjamin, NY, 1972, pp. 492–570, 586–595; Carruthers, W. *Some Modern Methods of Organic Synthesis* 3rd ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1986, pp. 1–26.
¹⁶⁶² См. Christoffers, J. *Synth. Commun.* 1999, 29, 117.

¹⁶⁶³ См. Fatiadi, A. J. *Synthesis* 1978, 165, 241; Freeman, F. *Chem. Rev.* 1969, 69, 591.

¹⁶⁶⁴ См. Neplyuev, V. M.; Bazarova, I. M.; Lozinskii, M. O. *Russ. Chem. Rev.* 1986, 55, 883.

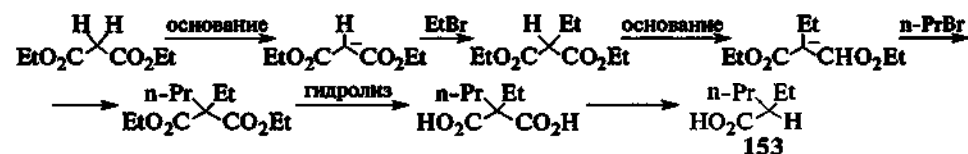
¹⁶⁶⁵ Список примеров со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1522–1527, 1765–1769.

¹⁶⁶⁶ См. Fedorynski, M.; Wojciechowski, K.; Matacz, Z.; Makosza, M. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 4682.

¹⁶⁶⁷ Murphy, W. S.; Hamrick, Jr., P. J.; Hauser, C. R. *Org. Synth.* V. 523.

или амины. Во избежание этого используются растворители, не содержащие кислый протон (апротонные растворители), но в некоторых случаях обходятся и без этого. Проведение реакции в полярных апротонных растворителях (например, ДМФА или ДМСО) существенно увеличивает скорость алкилирования¹⁶⁶⁸, однако при участии реагентов с высокой реакционной способностью, таких как иодметан, возрастает и доля алкилирования по кислороду, но не по углероду (см. разд. 10.7.8). В большинстве случаев енолят-анионы, описанные выше, алкилируются по атому углерода, хотя использование триалкилсилилгалогенидов и ангидридов, как правило, приводит к О-алкилированию. Иногда используют межфазный катализ¹⁶⁶⁹, причем хиральные катализаторы обеспечивают энантиоселективность алкилирования¹⁶⁷⁰. Реакция успешно идет с первичными и вторичными алкильными, аллильными (здесь возможна аллильная перегруппировка) и бензильными RX , но не идет с третичными галогенидами, так как в этом случае происходит элиминирование (см., однако, реакцию 10-67). RX может содержать различные функциональные группы, устойчивые к действию оснований. Среди побочных реакций, осложняющих этот процесс, — уже упоминавшееся конкурирующее О-алкилирование, элиминирование (если енолят-анион сам представляет собой достаточно сильное основание) и диалкирование.

Для таких субстратов, как ZCH_2Z' , алкилирование может происходить дважды. Первоначальное удаление протона под действием основания с последующим алкилированием образовавшегося енолят-аниона действием RX может повториться: протон удалится из $ZCHRZ'$, алкилирование продолжится с таким же или другим RX . Важным примером этой реакции является синтез на основе малонового эфира, в котором обе группы Z и $Z' = COOEt$. Продукт реакции можно гидролизовать и декарбоксиллировать (реакция 12-40), что приводит к карбоновой кислоте. В качестве примера можно привести синтез 2-этилпентановой кислоты (153) из малонового эфира. В одном из вариантов проведения алкилирования в качестве алкилирующего агента используется 1,2-дибромэтан, а последующая обработка ДБУ приводит к введению винильной группы к α -углероду¹⁶⁷¹. В другом варианте происходит сочетание дималоната с аллилкарбонатом (см. реакцию 10-60) с применением палладиевого катализатора на подложке полимера¹⁶⁷².



¹⁶⁶⁸ Zaugg, H. E.; Dunnigan, D. A.; Michaels, R. J.; Swett, L. R.; Wang, T. S.; Sommers, A. H.; DeNet, R. W. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 644; Johnstone, R. A. W.; Tuli, D.; Rose, M. E. *J. Chem. Res. (S)* 1980, 283.

¹⁶⁶⁹ См. Tundo, P.; Venturello, P.; Angeletti, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1987, 2159.

¹⁶⁷⁰ Park, E. J.; Kim, M. H.; Kim, D. Y. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6897.

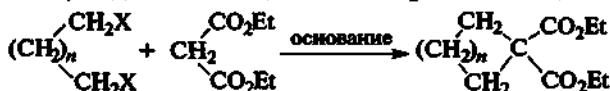
¹⁶⁷¹ Bunce, R. A.; Burns, S. E. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1999, 31, 99.

¹⁶⁷² Akiyama, R.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3412.

Рассматриваемая реакция не ограничивается соединениями вида $Z-CH_2-Z'$, ведь кислые атомы водорода связей $C-H$ содержат и другие соединения. Можно отщепить водород метильной группы в α -метилпиридинах; метильные атомы водорода в инаминах типа $CH_3C\equiv CNR_2$ ¹⁶⁷⁹ (продукт в этом случае может быть гидролизован до амида $RCH_2CH_2CONR_2$); атомы водорода группы CH_2 цикlopentadiена и его производных (см. т. 1, разд. 2.9.2); атомы водорода, связанные с атомом углерода при тройной связи (реакция 10-74); атом водорода в HCN (реакция 10-75), который также может быть удален действием основания и в результате ионного алкилирования (см. реакции 10-68–10-72). Обработка сложных α -иминоэфиров сильным основанием в присутствии титанового катализатора с последующим взаимодействием с альдегидом приводит к гидроксиминоэфирам¹⁶⁸⁰.

Алкилирование происходит по наиболее кислому положению молекулы. Например, ацетоуксусный эфир (CH_3COCH_2COOEt) алкилируется по метиленовой, а не по метильной группе, так как кислотность первой больше и именно она отдает протон основанию. Однако при использовании 2 мол. экв. основания отщепляется не только наиболее кислый протон, но и следующий за ним по кислотности. Алкилирование такого двухзарядного аниона идет по менее кислому положению¹⁶⁸¹ (см. разд. 10.7.7). Кислотность первой и второй ионной пары β -дикетонов была изучена¹⁶⁸².

Применение ω, ω' -дигалогенидов может привести к циклизации¹⁶⁸³:



Превращение было использовано для замыкания циклов, содержащих от трех ($n = 0$) до семи членов, причем самые высокие выходы достигнуты при получении пятичленных циклов. Другой метод циклизации включает внутримолекулярное алкилирование¹⁶⁸⁴; он применим к средним циклам (10–14 членов) без использования метода высокого разбавления¹⁶⁸⁵.



¹⁶⁷⁹ Corey, E. J.; Cane, D. E. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 3405.

¹⁶⁸⁰ Kanemasa, S.; Mori, T.; Wada, E.; Tatsukawa, A. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 677. См. Kotha, S.; Kuki, A. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 1565 и связанные реакции.

¹⁶⁸¹ Список литературы см. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1540–1541. Также см. Lu, Y.-Q.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 471.

¹⁶⁸² Facchetti, A.; Streitwieser, A. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8345.

¹⁶⁸³ Zefirov, N. S.; Kuznetsova, T. S.; Kozhushkov, S. I.; Surmina, L. S.; Rashchupkina, Z. A. *J. Org. Chem. USSR* 1983, 19, 474.

¹⁶⁸⁴ См. Walborsky, H. M.; Murari, M. P. *Can. J. Chem.* 1984, 62, 2464; Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Chatterjee, B. G.; Abdulla, R. F. *Synth. Commun.* 1971, 1, 51. Список примеров см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 156–157, 165–166.

¹⁶⁸⁵ Deslongchamps, P.; Lamothe, S.; Lin, H. *Can. J. Chem.* 1987, 65, 1298; Brillon, D.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* 1987, 65, 43, 56.

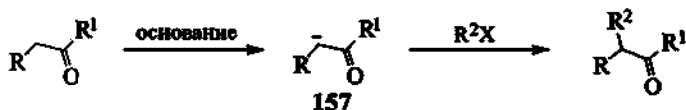
Данные реакции обычно идут по механизму S_N2 с инверсией в случае хирального RX , хотя в некоторых случаях¹⁶⁸⁶ получены доказательства реализации свободнорадикального механизма¹⁶⁸⁷, особенно там, где нуклеофилом является α -нитрокарбанион¹⁶⁸⁸ и (или) субстрат содержит нитро- или цианогруппы¹⁶⁸⁹. Введение третичных групп можно осуществить по механизму S_N1 при обработке соединения ZCH_2Z' (а не енолятиона) третичным карбокатионом, полученным *in situ* из спирта или алкилгалогенида и BF_3 или $AlCl_3$ ¹⁶⁹⁰, либо третичным алкилперхлоратом¹⁶⁹¹.

Алкилирование α -положения к нитрогруппе можно достичь с пирилий-пиридиновыми реагентами Катрицкого¹⁶⁹². Эта реакция, вероятно, протекает по свободнорадикальному механизму¹⁶⁹³.

OS I, 248, 250; II, 262, 279, 384, 474; III, 213, 219, 397, 405, 495, 705; IV, 10, 55, 288, 291, 623, 641, 962; V, 76, 187, 514, 523, 559, 743, 767, 785, 848, 1013; VI, 223, 320, 361, 482, 503, 587, 781, 991; VII, 339, 411; VIII, 5, 312, 381. См. также OS VIII, 235.

10-68 Алкилирование кетонов, альдегидов, нитрилов и сложных эфиров

α -Ацилалкил-де-галогенирование и т. д.



Кетоны¹⁶⁹⁴, нитрилы¹⁶⁹⁵ и сложные эфиры¹⁶⁹⁶ алкилируют в α -положение по реакции, подобной 10-67¹⁶⁵². Величина pK_a α -протона по карбонилу или CN находится в диапазоне 19–25 независимо от числа заместителей (см. т. 1, табл. 8.1), а у сопряженной с основанием кислоты величина pK_a больше, чем нужно, чтобы удержать этот протон. Отметим, что поскольку здесь присутствует только одна активирующая группа, а не две, как в суб-

¹⁶⁸⁶ Эти SET-механизмы часто называются механизмами $S_{RN}1$. См. также ссылку 107.

¹⁶⁸⁷ Bordwell, F. G.; Harrelson, Jr., J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 1052.

¹⁶⁸⁸ Обзор механизмов с этими нуклеофилами: Bowman, W. R. *Chem. Soc. Rev.* 1988, 17, 283.

¹⁶⁸⁹ Kornblum, N.; Fifolt, M. *Tetrahedron* 1989, 45, 1311.

¹⁶⁹⁰ См. Crimmins, T. F.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* 1967, 32, 2615; Boldt, P.; Militzer, H.; Thielecke, W.; Schulz, L. *Liebigs Ann. Chem.* 1968, 718, 101.

¹⁶⁹¹ Boldt, P.; Ludwig, A.; Militzer, H. *Chem. Ber.* 1970, 103, 1312.

¹⁶⁹² Katritzky, A. R.; Kashmiri, M. A.; Wittmann, D. K. *Tetrahedron* 1984, 40, 1501.

¹⁶⁹³ Katritzky, A. R.; Chen, J.; Marson, C. M.; Maia, A.; Kashmiri, M. A. *Tetrahedron* 1986, 42, 101.

¹⁶⁹⁴ См. Caine, D. в Augustine, R. L. *Carbon-Carbon Bond Formation*, Vol. 1; Marcel Dekker, NY, 1979, pp. 85–352.

¹⁶⁹⁵ См. Arseniyadis, S.; Kyler, K. S.; Watt, D. S. *Org. React.* 1984, 31, 1. См. список со ссылками в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1801–1808. См. Taber, D. F.; Kong, S. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 8575; Rojas, G.; Baughman, T. W.; Wagener, K. B. *Synth. Commun.* 2007, 37, 3923.

¹⁶⁹⁶ См. Petragiani, N.; Yonashiro, M. *Syntheses* 1982, 521. Список литературы см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1724–1758.

стратах в реакции 10-67, и pK_a α -протона выше (более слабая кислота), то необходимо применять более сильное основание. Взаимодействие α -протона с основанием приводит к ключевому нуклеофильному интермедиату — енолят-аниону (157). Наиболее распространенными основаниями являются¹⁶⁹⁷ диэтиламин лития (Et_2NLi), диизопропиламид лития $[(iPr)_2N]Li$, ЛДА¹⁶⁹⁸, гексаметилдисилазид лития $[LiN(SiMe_3)_2]$, ЛГМД, t -BuOK, $NaNH_2$ и KN; для сложных эфиров¹⁶⁹⁹ и нитрилов¹⁷⁰⁰ лучше всего подходит N -изопропил- N -циклогексиламин лития. Образование енолят-анионов с литиевыми амидами также может быть региоселективным (см. реакцию 12-22)¹⁷⁰¹. Анионы енолята лития существуют в растворе в виде комплексов¹⁷⁰². Изучен механизм¹⁷⁰³ и измерена скорость¹⁷⁰⁴ этой реакции депротонирования.

В ходе метилирования кетонов с использованием твердого KOH в Me_2SO были получены высокие выходы¹⁷⁰⁵. Некоторые из этих оснований обладают достаточной силой, чтобы полностью превратить кетон, нитрил или сложный эфир в их сопряженные основания — енолят-анионы; сила же других (особенно t -BuOK) достаточна для превращения значительной части молекул. В последнем случае побочно может протекать альдольная конденсация (см. реакция 16-34) или конденсация Кляйзена (реакция 16-85), так как в реакционной смеси одновременно присутствуют и свободная молекула, и ее сопряженное основание, поэтому для полного превращения исходного соединения важно выбирать достаточно сильное основание. Подобным образом алкилируются лактоны¹⁷⁰⁶ и лактамы¹⁷⁰⁷. Протонные растворители для проведения этой реакции, как правило, непригодны, так как они протонируют основание (хотя, конечно, проблема не возникает в случае сопряженной пары, такой как t -BuOK и t -BuOH). В качестве растворителей широкое распространение находят 1,2-диметоксиэтан, ТГФ, ДМФА и жидкий аммиак. Алкилирование многих нитрилов, а также некоторых сложных

¹⁶⁹⁷ Список некоторых оснований со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1476–1479.

¹⁶⁹⁸ См. Klusener, P. A. A.; Brandsma, L.; Verkruijsse, H. D.; Schleyer, P. v. R.; Friedl, T.; Pi, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1986, 25, 465.

¹⁶⁹⁹ Rathke, M. W.; Lindert, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 2319; Bos, W.; Pabon, H. J. *J. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1980, 99, 141. См. также Cregge, R. J.; Herrmann, J. L.; Lee, C. S.; Richman, J. E.; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.* 1973, 2425.

¹⁷⁰⁰ Watt, D. S. *Tetrahedron Lett.* 1974, 707.

¹⁷⁰¹ См. Comins, D. L.; Killpack, M. O. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 104. См. Xie, L.; Isenberger, K. M.; Held, G.; Dahl, M. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7516 — влияние стерических и электронных эффектов на кинетическое образование енолята.

¹⁷⁰² Liou, L. R.; McNeil, A. J.; Toombes, G. E. S.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 17334; Khartabil, H. K.; Gros, P. C.; Fort, Y.; Ruiz-López, M. F. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 9393; Pratt, L. M.; Mu, R.; Carter, C.; Woodford, B. *Tetrahedron* 2007, 63, 1331. См. также Pratt, L. M.; Nguyen, S. C.; Thanh, B. T. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 6086.

¹⁷⁰³ Sun, X.; Kenkre, S. L.; Remenar, J. F.; Gilchrist, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 4765.

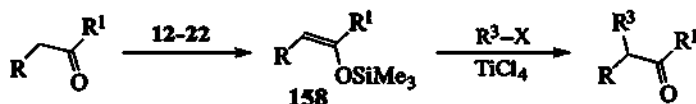
¹⁷⁰⁴ Majewski, M.; Nowak, P. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 1661.

¹⁷⁰⁵ Langhals, E.; Langhals, H. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 859.

¹⁷⁰⁶ См. Ibrahim-Ouali, M.; Parrain, J.-L.; Santelli, M. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1999, 31, 467. О енолят-анионах β -лактонов, подлежащих раскрытию цикла, см. в Mori, S.; Shindo, M. *Org. Lett.* 2004, 6, 3945.

¹⁷⁰⁷ Matsuo, J.-i.; Kobayashi, S.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 9723.

эфиров и кетонов проводилось в условиях межфазного катализа¹⁷⁰⁸. Алкилированию с применением межфазного катализа также подвергаются производные аминокислот (158, R = N-производные)¹⁷⁰⁹.



Прямое алкилирование альдегидов выполнить затруднительно, поскольку такие основания, как КОН и NaOMe, ускоряют альдольную конденсацию (реакция 16-34), но альдегиды, имеющие только один α-водород, алкилируют аллил- и бензилгалогенидами с хорошими выходами при использовании основания КН для получения енолята калия¹⁷¹⁰ или же с умеренными выходами при использовании катализаторов межфазного переноса¹⁷¹¹. Даже использование амидных оснований, например ЛДА, ЛГМД или тетраметилпиперидида лития, для образования енолят-анионов в апротонном растворителе (в эфире или ТГФ) не может предотвратить быстрые альдольные побочные реакции.

Как и в реакции 10-67, алкилгалогенид, который взаимодействует с енолят-анионом, может быть первичным или вторичным. Третичные галогениды склонны к элиминированию. Даже для первичных и вторичных галогенидов элиминирование может оказаться преобладающим, если енолят-анион представляет собой достаточно сильное основание (например, если это енолят-анион, полученный из Me_3CCOMe)¹⁷¹². Введение третичных алкильных групп, а также других групп, обычно дающих реакции $\text{S}_{\text{N}}1$, можно осуществить, если реакцию проводить с силиловым эфиром енола¹⁷¹³ или кетоном, альдегидом или сложным эфиром (см. 158) в присутствии кислоты Льюиса в качестве катализатора¹⁷¹⁴. Третичные алкилфториды сочетаются с силиловыми эфирами енола под действием эфира BF_3 ¹⁷¹⁵. Еноляты олова ($\text{C}=\text{C}-\text{OSnR}_3$) взаимодействуют с галогенидами в присутствии цинкового катализатора¹⁷¹⁶. Сообщалось о хиральном варианте этой реакции, осуществленной с енолят-анионом в присутствии Me_3SnCl , палладиевого катализатора и хирального лиганда¹⁷¹⁷.

¹⁷⁰⁸ См. Makosza, M. *Russ. Chem. Rev.* 1977, 46, 1151; *Pure Appl. Chem.* 1975, 43, 439; Starks, C. M.; Liotta, C. *Phase Transfer Catalysis*, Academic Press, NY, 1978, pp. 170-217; Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1977, pp. 136-204.

¹⁷⁰⁹ Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kato, D.; Uematsu, Y.; Tayama, E.; Sakai, D.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5073.

¹⁷¹⁰ Artaud, I.; Torossian, G.; Viout, P. *Tetrahedron* 1985, 41, 5031.

¹⁷¹¹ Purohit, V. G.; Subramanian, R. *Chem. Ind. (London)* 1978, 731; Buschmann, E.; Zeeh, B. *Liebigs Ann. Chem.* 1979, 1585.

¹⁷¹² Zook, H. D.; Kelly, W. L.; Posey, I. Y. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 3477.

¹⁷¹³ Список реакций алкилирования с участием силиловых эфиров енола приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1494-1505.

¹⁷¹⁴ Kang, S.-K.; Ryu, H.-C.; Hong, Y.-T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2000, 3350. Обзоры см. Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1982, 21, 96.

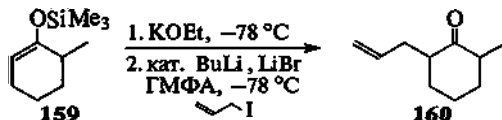
¹⁷¹⁵ Hirano, K.; Fujita, K.; Yoritani, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2555.

¹⁷¹⁶ Yasuda, M.; Tsuji, S.; Shigeyoshi, Y.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7440.

¹⁷¹⁷ Trost, B. M.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 6759.

Известно катализируемое металлом алкилирование, связанное с этими реакциями. 1,3-Дикетоны бензилируют или алкилируют в присутствии Bi-катализатора¹⁷¹⁸. Моноалкилирование возможно при использовании Pd-катализатора¹⁷¹⁹, известно также Pd-катализируемое асимметрическое алкилирование алициклов¹⁷²⁰. α -Алкилирование кетонов спиртами проводят при катализе Ru¹⁷²¹ или Ni-наночастицами¹⁷²². Доступны палладиевые катализаторы, пригодные для повторного использования¹⁷²³. Еноляты цинка используют в энантиоселективных реакциях алкилирования в присутствии Pd-катализатора¹⁷²⁴.

Силиловые эфиры енола можно превратить в енолят-анионы, которые затем можно алкилировать обычным способом. Реакция силилового эфира енола (**159**) при использовании KOEt, а затем LiBr с каталитическим количеством *n*-бутиллития и с аллилоидом, дает **160**¹⁷²⁵. Известно металл-катализируемое алкилирование силиловых эфиров енолов с использованием In-катализатора¹⁷²⁶. Описано катализируемое Ir регио- и энантиоселективное алкилирование аллильных карбонатов и подобных им субстратов¹⁷²⁷.



Катализируемое металлами сочетание (обычно Ni) алкилгалогенидов или электрофильных субстратов с силанами¹⁷²⁸ известно как реакция Хиямы¹⁷²⁹. Ni-катализируемое кросс-сочетание Хиямы хиральных составляющих ведет к образованию хиральных кетонов¹⁷³⁰. В таких реакциях очень много определяется природой лиганда¹⁷³¹. Известно Pd-катализируемое сочетание Хиямы¹⁷³². Иногда в таких реакциях используют арилсилоксаны¹⁷³³.

¹⁷¹⁸ Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Kuenkel, A. *Org. Lett.* 2007, 9, 825.

¹⁷¹⁹ Ranu, B. C.; Chattopadhyay, K.; Adak, L. *Org. Lett.* 2007, 9, 4595. См. Zheng, W.-H.; Zheng, B.-H.; Zhang, Y.; Hou, X.-L. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 7718.

¹⁷²⁰ Trost, B. M.; Schroeder, G. M. *Chemistry: European J.* 2005, 11, 174.

¹⁷²¹ Martínez, R.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* 2006, 62, 8988.

¹⁷²² Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M. *Synlett* 2007, 1872.

¹⁷²³ Kwon, M. S.; Kim, N.; Seo, S. H.; Park, I. S.; Cheedra, R. K.; Park, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 6913.

¹⁷²⁴ Kinoshita, N.; Kawabata, T.; Tsubaki, K.; Bando, M.; Fujii, K. *Tetrahedron* 2006, 62, 1756.

¹⁷²⁵ Yu, W.; Jin, Z. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 369.

¹⁷²⁶ Nishimoto, Y.; Saito, T.; Yasuda, M.; Baba, A. *Tetrahedron* 2009, 65, 5462.

¹⁷²⁷ Graening, T.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 17192.

¹⁷²⁸ Реакции с винилсилановым субстратом, см. в Wang, Z.; Pitteloud, J.-P.; Montes, L.; Rapp, M.; Derane, D.; Wu, S. F. *Tetrahedron* 2008, 64, 5322.

¹⁷²⁹ Hiyama, T.; Shirakawa, E. *Top. Curr. Chem.* 2002, 219, 61; Denmark, S. E.; Sweis, R. F.; пл. 4 в *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, de Meijere, A.; Diederich, F., Eds., Wiley-VCH, New York, 2004.

¹⁷³⁰ Dai, X.; Strotman, N. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 3302.

¹⁷³¹ Raders, S. M.; Kingston, J. V.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* 2010, 75, 1744.

¹⁷³² Zhang, L.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 12250; Zhang, L.; Qing, J.; Yang, P.; Wu, J. *Org. Lett.* 2008, 10, 4971; Ranu, B. C.; Dey, R.; Chattopadhyay, K. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 3430; Li, J.-H.; Deng, C.-L.; Liu, W.-J.; Xie, Y.-X. *Synthesis* 2005, 3039; Li, J.-H.; Deng, C.-L.; Xie, Y.-X. *Synthesis* 2006, 969.

¹⁷³³ Chen, S.-N.; Wu, W.-Y.; Tsai, F.-Y. *Tetrahedron* 2008, 64, 8164.

Карбонаты енолов взаимодействуют с алкилирующими агентами в присутствии палладиевого катализатора. Алкилирование с декарбоксилированием алиловых карбонатов енолов приводит к производным алилциклогексана¹⁷³⁴. Сообщалось об асимметрической версии этой реакции¹⁷³⁵. Подобная же реакция может быть проведена с использованием енолят-анионов и алилацетатов в присутствии Pd-катализатора¹⁷³⁶.

Для винилирования и арилирования сложных эфиров (но не кетонов) используют винил- и арилгалогениды с NiBr_2 в качестве катализатора¹⁷³⁷. Кетоны винилируют при действии енолацетатов и винилбромидов в присутствии соединений палладия в качестве катализатора¹⁷³⁸; прямая реакция кетона, винилгалогенида, *трет*-бутоксид натрия в присутствии палладиевого катализатора также приводит к α -винилкетону¹⁷³⁹. Эту реакцию, так же как и реакцию 10-67, можно использовать для закрытия цикла¹⁷⁴⁰. Циклизацию осуществляли обработкой дианиона диалкилсукцината 1, ω -дигалогенидом или дитозилом¹⁷⁴¹. Такой способ используют для получения трех-, четырех-, пяти- и шестичленных циклов. В случаях хиральных заместителей (например, ментила) продукт образуется с более чем 90%-м энантиомерным избытком¹⁷⁴⁰.

Алкилирование можно осуществлять энантиоселективно¹⁷⁴², в том числе применяя хиральное основание для получения енолят-аниона¹⁷⁴³. Также для достижения энантиоселективности могут добавляться хиральные вспомогательные вещества — хиральные амиды¹⁷⁴⁴ или сложные эфиры¹⁷⁴⁵. Образование енолят-аниона позволяет проводить алкилирование с высокой энантиоселективностью. На последующей стадии — превращении хирального амида или сложного эфира в соответствующую карбоновую кислоту также можно использовать хиральные добавки¹⁷⁴⁶. Изучено влияние хелатирующе-

¹⁷³⁴ Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* 1987, 20, 140. См. также Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Mägerlein, W.; Kranich, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 2482.

¹⁷³⁵ Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15044.

¹⁷³⁶ Trost, B. M.; Schroeder, G. M.; Kristensen, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 3492.

¹⁷³⁷ Millard, A. A.; Rathke, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 4833.

¹⁷³⁸ Kosugi, M.; Hagiwara, I.; Migita, T. *Chem. Lett.* 1983, 839. Другие методы см. Negishi, E.; Akiyoshi, K. *Chem. Lett.* 1987, 1007; Chang, T. C. T.; Rosenblum, M.; Simms, N. *Org. Synth.* 66, 95.

¹⁷³⁹ Chieffi, A.; Kamikawa, K.; Åhman, J.; Fox, J. M.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* 2001, 3, 1897.

¹⁷⁴⁰ См. Stork, G.; Boeckman, Jr., R. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 2016; Stork, G.; Cohen, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 5270. В последнем случае функцию эпоксида выполняет функциональная группа субстрата.

¹⁷⁴¹ Misumi, A.; Iwanaga, K.; Furuta, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 3343; Furuta, K.; Iwanaga, K.; Yamamoto, H. *Org. Synth.* 67, 76.

¹⁷⁴² См. Nógrádi, M. *Stereoselective Synthesis*, VCH, NY, 1986, pp. 236–245; Evans, D. A. в Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis* Vol. 3, Academic Press, NY, 1984, pp. 1–110.

¹⁷⁴³ См. Murakata, M.; Nakajima, N.; Koga, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 1657. Обзоры: Cox, P. J.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron: Asymmetry* 1991, 2, 1, pp. 6–13.

¹⁷⁴⁴ См. Lafontaine, J. A.; Provencal, D. P.; Gardelli, C.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4215. См. Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4071; Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4261; Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Dupuis, D.; Guo, M. *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 2100; Schmierer, R.; Grottemeier, G.; Helmchen, G.; Selim, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1981, 20, 207.

¹⁷⁴⁵ Oppolzer, W.; Dudfield, P.; Stevenson, T.; Godel, T. *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 212.

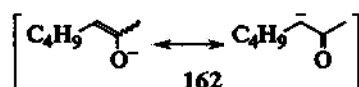
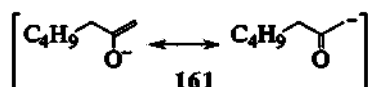
¹⁷⁴⁶ Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 432; Machajewski, T. D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 1352.

го лиганда и углеводородного соразтворителя в $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ -промотируемой реакции енолизации¹⁷⁴⁷. На *Z/E*-селективность образования енолят-аниона влияет добавление триэтиламина¹⁷⁴⁸. Асимметрического алкилирования малоновых производных алкенилацетатами достигали в процессе динамического кинетического расщепления¹⁷⁴⁹.

При проведении алкилировании несимметричных кетонов возникает вопрос о том, какая сторона будет подвергаться превращению. Если кетон содержит фенильную или винильную группу с одной стороны, алкилирование в основном и будет идти по этой стороне. Для кетонов, содержащих только алкильные группы, реакция обычно не региоселективна; получается смесь продуктов, в которых иногда доминируют соединения, полученные алкилированием наименее разветвленной стороны, а иногда — наиболее разветвленной. Тип продукта, получающегося с более высоким выходом, зависит от природы субстрата, основания¹⁷⁵⁰, катиона и растворителя. Нередко встречаются ди- и тризамещенные продукты¹⁷⁵¹, и часто реакцию трудно остановить на стадии входа лишь одной алкильной группы¹⁷⁵².

Для региоселективного алкилирования *желаемого* положения кетона¹⁷⁵³ разработаны следующие методы.

1. Блокировка одной стороны кетона введением легкоудаляемой группы. В этом случае алкилирование идет по другой стороне, после чего блокирующую группу удаляют. Для этой цели широко применяется формилирование этилформиатом (см. реакцию 16-86), причем обычно блокируют стерически менее затрудненную сторону. Формильная группа легко удаляется щелочным гидролизом (12-43).
2. Введение активирующей группы. Алкилирование тогда идет по той стороне, где присутствует активирующая группа (см. реакцию 10-67), затем активирующую группу удаляют.
3. Предварительное получение нужного енолят-аниона из двух возможных¹⁷⁵⁴. Например, для 2-гептанона два иона 161 и 162 в присутствии исходного кетона или любой более сильной кислоты быстро превращаются друг в друга¹⁷⁵⁵.



¹⁷⁴⁷ Godenschwager, P. F.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12023.

¹⁷⁴⁸ Godenschwager, P. F.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 8726.

¹⁷⁴⁹ Trost, B. M.; Fandrick, D. R.; Dinh, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14186.

¹⁷⁵⁰ См., например, Prieto, J. A.; Suarez, J.; Larson, G. L. *Synth. Commun.* 1988, 18, 253; Gaudemar, M.; Bellassoued, M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2779.

¹⁷⁵¹ См. Lissel, M.; Neumann, B.; Schmidt, S. *Liebigs Ann. Chem.* 1987, 263.

¹⁷⁵² См. Morita, J.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1785.

¹⁷⁵³ См. House, H. O. *Rec. Chem. Prog.* 1968, 28, 99; Podraza, K. F. *Org. Prep. Proced. Int.* 1991, 23, 217.

¹⁷⁵⁴ См. d'Angelo, J. *Tetrahedron* 1976, 32, 2979; Stork, G. *Pure Appl. Chem.* 1975, 43, 553.

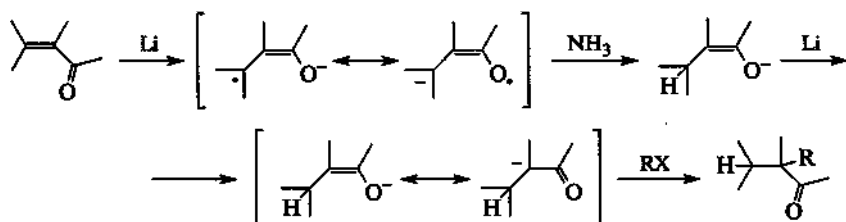
¹⁷⁵⁵ House, H. O.; Trost, B. M. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 1341.

Но в отсутствие таких кислот можно приготовить либо 161, либо 162, добываясь таким образом селективного алкилирования более или менее разветвленной стороны кетона¹⁷⁵⁶. Нужный енолят-анион можно получить при обработке соответствующего енолацетата 2 экв. метиллития в 1,2-диметоксиэтаноле. Каждый из енолацетатов дает соответствующий енолят, например:



Енолацетаты в свою очередь синтезируют обработкой исходного кетона подходящим реагентом¹⁷⁴⁵. Такая обработка обычно приводит к смеси двух енолацетатов, один из которых доминирует в зависимости от применяемого реагента. Смесь легко разделить¹⁷⁵⁵. Альтернативные методы включают превращения силилового эфира енола¹⁷⁵⁷ (см. реакцию 12-17) или диалкилборного эфира енола¹⁷⁵⁸ (енолборинат, см. реакцию 10-73) в соответствующий енолят-анион. Если нужно получить менее разветвленный енолят-анион (например, 161), его получают непосредственно из кетона при обработке диизопропиламидом лития в ТГФ или 1,2-диметоксиэтаноле при -78°C ¹⁷⁵⁹.

4. В качестве исходного используют α,β -ненасыщенный кетон, содержащий двойную связь на стороне, алкилирование которой нужно провести. При действии лития в жидком аммиаке такой кетон восстанавливается до енолят-иона. Добавленный алкилгалогенид взаимодействует с енолят-ионом по той стороне, где была двойная связь¹⁷⁶⁰. В действительности происходит алкилирование не самого кетона, а его α,β -ненасыщенного производного, но получающийся продукт соответствует алкилированию насыщенного кетона по желаемой стороне.



Обе стороны ацетона были алкилированы различными алкильными группами в одну стадию сначала обработкой N,N-диметилгидразона

¹⁷⁵⁶ House, H. O.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 2361. Усовершенствованный метод см. в Liotta, C. L.; Caruso, T. C. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 1599.

¹⁷⁵⁷ См. Kuwajima, I.; Nakamura, E. *Acc. Chem. Res.* 1985, 18, 181; Rasmussen, J. K. *Synthesis* 1977, 91. См. Bélanger, É.; Cantin, K.; Messe, O.; Tremblay, M.; Paquin, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 1034.

¹⁷⁵⁸ Pasto, D. J.; Wojtkowski, P. W. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 1790.

¹⁷⁵⁹ House, H. O.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 2361. См. также Corey, E. J.; Gross, A. W. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 495.

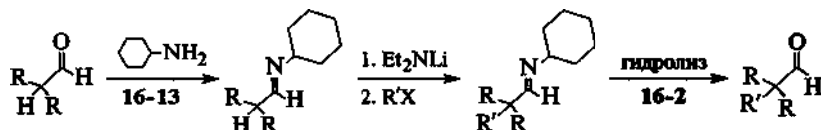
¹⁷⁶⁰ См. Caine, D. *Org. React.* 1976, 23, 1. Также см. Näf, F.; Decorzant, R. *Helv. Chim. Acta* 1974, 57, 1317; Wender, P. A.; Eissenstat, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 292.

ацетоном с $n\text{-BuLi}$, затем первичным алкил-, бензил- или аллилбромидом (или иодидом) и, наконец, другим моле $n\text{-BuLi}$, вторым галогенидом. Синтез завершался гидролизом гидразона¹⁷⁶¹. Сообщалось об алкилировании несимметричного кетона по более замещенному положению с использованием алкилбромидов, NaOH и каликс[п]арен в качестве катализатора (о каликсаренах см. в т. 1, гл. 3 и 4)¹⁷⁶².

Существуют и другие методы получения алкилированных кетонов:

- 1) алкилирование простых силиловых эфиров енола с применением различных реагентов, как отмечалось выше;
- 2) реакция Сторка с промежуточным образованием енаминов (реакция 10-69);
- 3) синтезы на основе ацетоуксусного эфира (10-67);
- 4) алкилирование β -кетосульфов или β -кетосульфоксидов (10-67);
- 5) ацилирование CH_3SOCH_2 с последующим восстановительным расщеплением (16-86);
- 6) обработка α -галогенкетонов диалкилкупратами меди (10-57);
- 7) обработка α -галогенкетонов триалкилборанами (10-73).

Альдегиды можно алкилировать через иминовые производные¹⁷⁶³. Синтез этих производных несложен (см. реакция 16-13) и продукты легко гидролизуются до альдегидов (реакция 16-2).



Любой или оба R могут быть водородом, так что этим методом можно получать моно-, ди- и тризамещенные ацетальдегиды. R' может быть первичным алкильным, аллильным или бензильным. Алкилирование ими-на может также применяться для получения замещенных производных амина. Замещенные аминокислоты, такие как $\text{Ph}_2\text{C}=\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{R}$, при обработке KOH и алкилгалогенидом дают C-алкилированный продукт¹⁷⁶⁴. При добавлении хиральных веществ наблюдается хорошая энантиоселективность. Эта реакция также была проведена в ионной жидкости $\text{bmim-тетрафторборат}$ (см. т. 1, разд. 9.4.3)¹⁷⁶⁵. Возможно прямое алкилирование α -аминоамидов¹⁷⁶⁶.

¹⁷⁶¹ Yamashita, M.; Matsuyama, K.; Tanabe, M.; Suemitsu, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1985, 58, 407.

¹⁷⁶² Shimizu, S.; Suzuki, T.; Sasaki, Y.; Hirai, C. *Synlett* 2000, 1664.

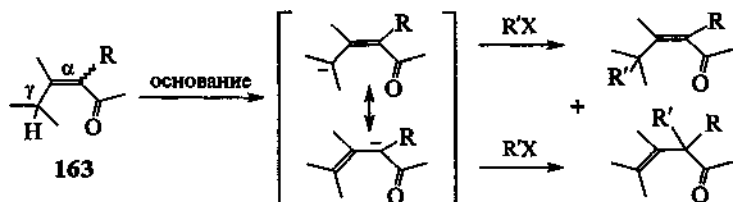
¹⁷⁶³ См. Fraser, R. R. в Buncl, E.; Durst, T. *Comprehensive Carbonyl Chemistry*, Vol. 5, pt. B, Elsevier, NY, 1984, pp. 65–105; Whitesell, J. K.; Whitesell, M. A. *Synthesis* 1983, 517. Список литературы см. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1513–1518. Также см. Goering, H. L.; Tseng, C. C. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 5250.

¹⁷⁶⁴ Park, H.-g.; Jeong, B.-s.; Yoo, M.-s.; Park, M.-k.; Huh, H.; Jew, S.-s. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4645; Jew, S.-s.; Jeong, B.-s.; Yoo, M.-s.; Huh, H.; Park, H.-g. *Chem. Commun.* 2001, 1244.

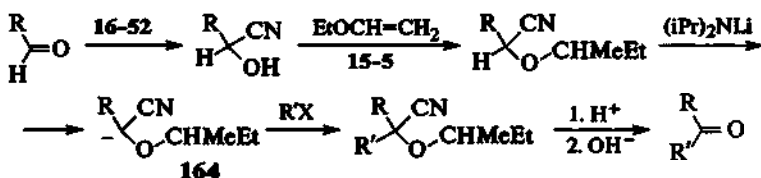
¹⁷⁶⁵ Pellissier, H.; Santelli, M. *Tetrahedron* 2003, 59, 701.

¹⁷⁶⁶ Myers, A. G.; Schnider, P.; Kwon, S.; Kung, D. W. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3322.

Подобным образом могут быть алкилированы гидразоны и другие соединения со связями $C=N$ ¹⁷⁴³. Использование хиральных аминов или гидразинов¹⁷⁶⁷ (с последующим гидролизом 16-2 алкилированного ими-на) может обеспечить хиральное алкилирование кетонов с получением продуктов высокой оптической чистоты¹⁷⁶⁸ (пример см. в т. 1, разд. 4.9). Литиированные имины, полученные при обработке иминов подходящим основанием, в реакции с алкилгалогенидами образуют алкилированные имины¹⁷⁶⁹. α -Магнийимины также реагируют с алкилгалогенидами¹⁷⁷⁰.



В α,β -ненасыщенных кетонах, нитрилах и сложных эфирах (например, 163) кислотность атома водорода в γ -положении соответствует кислотности, обычно наблюдаемой в α -положении по отношению к карбонильной группе, особенно если R не является водородом и таким образом не может конкурировать. Это правило винилологии (см. т. 1, разд. 6.2), обусловлено передачей мезомерного эффекта по двойной связи. Однако в результате резонанса с алкилированием γ -положения конкурирует алкилирование α -положения (с аллильной перегруппировкой), которое обычно и доминирует.



α -Гидроксинитрилы (диангидрины), защищенные превращением в ацетали этилвиниловым эфиром (см. реакция 15-5), можно легко алкилировать первичными или вторичными алкил- или аллилгалогенидами¹⁷⁷¹. Группа R может быть арильной либо алкильной (насыщенной или ненасыщенной). Поскольку диангидрины¹⁷⁷² легко образуются из альдегидов (см. реакция 16-52), а продукт легко гидролизуется до кетона,

¹⁷⁶⁷ См. Enders, D. в Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, NY, 1984, pp. 275–339.

¹⁷⁶⁸ Meyers, A. I.; Williams, D. R.; White, S.; Erickson, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 3088; Enders, D.; Bockstiegel, B. *Synthesis* 1989, 493; Enders, D.; Kipphardt, H.; Fey, P. *Org. Synth.* 65, 183.

¹⁷⁶⁹ Zuend, S. J.; Ramirez, A.; Lobkovsky, E.; Colham, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 5939.

¹⁷⁷⁰ Hatakeyama, T.; Ito, S.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14192.

¹⁷⁷¹ Stork, G.; Depezay, J. C.; D'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.* 1975, 389. См. также Hünig, S.; Marschner, C.; Peters, K.; von Schnering, H. G. *Chem. Ber.* 1989, 122, 2131 и другие работы в этой серии.

¹⁷⁷² Больше о 164 см. в Albright, J. D. *Tetrahedron* 1983, 39, 3207.

то эта реакция представляет собой метод превращения альдегида RCHO в кетон RCOR' ¹⁷⁷³ (другие методы см. при обсуждении реакций 10-71, 16-82 и 18-9)¹⁷⁷⁴. При этом обычный тип реакций карбонильного атома углерода сменяется на обратный. Атом углерода молекулы альдегида, как правило, проявляет электрофильные свойства и атакуется нуклеофилом (см. т. 3, гл. 16), но посредством превращения в замещенный циангидрин этот атом углерода начинает действовать как нуклеофил¹⁷⁷⁵. Для описания такого типа обращения свойств используется немецкое слово «*Umpolung*»¹⁷⁷⁶ (другой пример описан при рассмотрении реакции 10-71). Поскольку ион 164 выполняет функции недоступного аниона $\text{R}(\text{C}=\text{O})^-$, его часто называют «замаскированным» ионом $\text{R}(\text{C}=\text{O})^-$. Этот метод непригоден для формальдегида ($\text{R} = \text{H}$), для которого существуют другие пути маскировки¹⁷⁷⁷. Интересной разновидностью алкилирования нитрилов является реакция четвертичных бромидов $[\text{PhC}(\text{Br})(\text{Me})\text{CN}]$ с аллилбромидами в присутствии реактивов Гриньяра с образованием алкилированного продукта $[\text{PhC}(\text{CN})(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2]$ ¹⁷⁷⁸.

Сообщалось о реакции сочетания двух кетонов с образованием 1,4-дикетонов при использовании $\text{ZnCl}_2/\text{Et}_2\text{NH}$ ¹⁷⁷⁹. Интересное аллильное замещение при третичном центре включает реакцию 2-бромнитрилов с $i\text{PrMgBr}$ и аллилбромидом с образованием 2-аллилнитрилов¹⁷⁸⁰.

α -Алкилирование кетонов первичными спиртами можно осуществить при использовании нанесенных на полимер наночастиц палладия¹⁷⁸¹.

Протонирование енолят-анионов рассматривается в реакции 16-34 при обсуждении альдольной конденсации.

OS III, 44, 219, 221, 223, 397; IV, 278, 597, 641, 962; V, 187, 514, 559, 848; VI, 51, 115, 121, 401, 818, 897, 958, 991; VII, 153, 208, 241, 424; VIII, 141, 173, 241, 403, 460, 479, 486; X, 59, 460; 80, 31.

¹⁷⁷³ Также см. Stetter, H.; Schmitz, P. H.; Schreckenberger, M. *Chem. Ber.* 1977, 110, 1971; Hünig, S. *Chimia*, 1982, 36, 1.

¹⁷⁷⁴ См. Martin, S. F. *Synthesis* 1979, 633.

¹⁷⁷⁵ См. Block, E. *Reactions of Organosulfur Compounds*, Academic Press, NY, 1978, pp. 56–67; Gröbel, B.; Seebach, D. *Synthesis* 1977, 357; Lever, Jr., O. W. *Tetrahedron* 1976, 32, 1943; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1969, 8, 639. Также см. Hase, T. A.; Koskimes, J. K. *Aldrichimica Acta* 1981, 14, 73; Hase, T. A. *Unpoled Synthons*, Wiley, NY, 1987, pp. xiii–xiv, 7–18, 219–317. Список литературы см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley–VCH, NY, 1999, pp. 1435–1438.

¹⁷⁷⁶ См. Hase, T. A. *Unpoled Synthons*, Wiley, NY, 1987; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1979, 18, 239.

¹⁷⁷⁷ Stork, G.; Ozorio, A. A.; Leong, A. Y. W. *Tetrahedron Lett.* 1978, 5175.

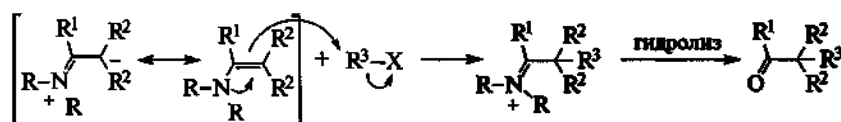
¹⁷⁷⁸ Fleming, F. F.; Zhang, Z.; Knochel, P. *Org. Lett.* 2004, 6, 501.

¹⁷⁷⁹ Nevar, N. M.; Kel'in, A. V.; Kulinkovich, O. G. *Synthesis* 2000, 1259.

¹⁷⁸⁰ Fleming, F. F.; Zhang, Z.; Liu, W.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2200.

¹⁷⁸¹ Yamada, Y. M. A.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* 2006, 8, 1375.

10-69 Реакция Сторка енаминов α-Ацилалкил-де-галогенирование¹⁷⁸²



При обработке енаминов алкилгалогенидами происходит алкилирование с образованием соли иминия за счет переноса электронной пары от азота через C=C к электрофильному углероду алкилгалогенида¹⁷⁸³. По сути, енамин ведет себя как «енолят-анион азота» и вообще взаимодействует как нуклеофильный углерод¹⁷⁸⁴. Гидролиз соли имина приводит к кетону. Поскольку енамин обычно получают из соответствующего кетона (реакция 16-13), суммарным результатом является алкилирование кетона в α-положении. Этот метод, известный как *реакция енаминов Сторка*¹⁷⁸⁵, является альтернативным 10-68 алкилированием и обычно приводит к моноалкилированию кетона. Алкилированию обычно подвергается менее замещенная сторона исходного кетона. Для реакции чаще всего используют циклические амины — пиперидин, морфолин, пирролидин. Известны катализируемые металлом (например, Ir) реакции алкилирования енаминов¹⁷⁸⁶, а также асимметрические реакции, катализируемые енаминами¹⁷⁸⁷.

Этот метод весьма полезен для особо активных алкилгалогенидов, таких как аллил-, бензил- и пропаргилгалогениды, а также для простых и сложных α-галогензамещенных эфиров. Другие первичные и вторичные галогениды могут проявлять низкую реакционную способность. Сообщалось о реакции енаминов с производными бензотриазола¹⁷⁸⁸. Третичные алкилгалогениды вообще не вступают в реакцию, являющуюся по отношению к галогениду нуклеофильным замещением, а дают преимущественно продукты элиминирования. Реакция может быть полезной и с активированными арилгалогенидами (например, 2,4-динитрохлорбензолом, см. гл. 13), эпоксидами¹⁷⁸⁹ и активированными алкенами, такими как акрилонитрил. По отношению к алкену последний процесс можно рассматривать как реакцию Михаэля (реакция 15-24).

¹⁷⁸² Название согласно ИЮПАК применимо по отношению к галогениду в качестве субстрата.

¹⁷⁸³ См. Adams, J. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2000, 125.

¹⁷⁸⁴ См. Kampf, B.; Hampel, N.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* 2003, 9, 2209.

¹⁷⁸⁵ См. Hickmott, P. W. *Tetrahedron*, 1984, 40, 2989; 1982, 38, 1975, 3363; Granik, V. G. *Russ. Chem. Rev.* 1984, 53, 383. Также см. в Cook, A. G. *Enamines*, 2nd ed.; Marcel Dekker, NY, 1988 статьи Alt, G. H.; Cook, A. G. (pp. 181–246) и Gadamasetti, G.; Kuehne, M. E. (pp. 531–689); Whitesell, J. K.; Whitesell, M. A. *Synthesis*, 1983, 517; House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed., W. A. Benjamin, NY, 1972, pp. 570–582, 766–772; Bláha, K.; Cervinka, O. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1966, 6, 147, p. 186.

¹⁷⁸⁶ Weix, D. J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 7720.

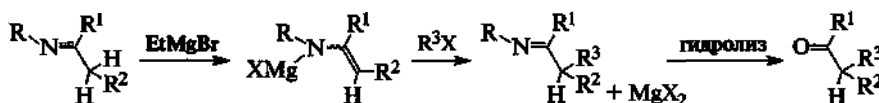
¹⁷⁸⁷ Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* 2007, 107, 5471.

¹⁷⁸⁸ Katritzky, A. R.; Fang, Y.; Silina, A. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 7622; Katritzky, A. R.; Huang, Z.; Fang, Y. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 7625.

¹⁷⁸⁹ Britten, A. Z.; Owen, W. S.; Went, C. W. *Tetrahedron* 1969, 25, 3157.

Ацилирование¹⁷⁹⁰ можно осуществить с ацилгалогенидами или ангидридами. При гидролизе образующейся иминиевой соли получают 1,3-дикетон. Группа COOEt может быть введена путем обработки енамина этилхлорформиадом (ClCOOEt)¹⁷⁹¹; группа CN — хлоридом циана¹⁷⁹² (только не бромидом циана или иодида, что приводит к галогенированию енамина); группа CHO — действием смешанного ангидрида муравьиной и уксусной кислот¹⁷⁹¹ или ДМФА и фосгена¹⁷⁹³; группа C(R)=NR' — солью нитриля RC≡N⁺R'¹⁷⁹⁴. Ацилирование енамина может происходить по тому же механизму, что и алкилирование, однако в том случае, когда ацилгалогенид содержит в α-положении атом водорода и если в реакционной смеси присутствует третичный амин, который часто добавляют для нейтрализации HX, возможен другой механизм: ацилгалогенид под действием третичного амина дегидрогалогенируется с образованием кетена (реакция 17-14), который присоединяется к енамину с образованием циклобутанона (реакция 15-63). Последнее соединение можно расщепить в растворе с образованием той же самой ацилированной иминиевой соли (которая образуется по более прямому механизму), выделить (в случае енаминов как производное альдегидов) или же расщепить другими способами¹⁷⁹⁵.

Обычные первичные и вторичные галогениды дают главным образом продукты N-алкилирования, особенно с енаминами, полученными из альдегидов. Продукты алкилирования первичными и вторичными галогенидами можно получить с хорошими выходами и другим методом — алкилированием солей енаминов, которые получают при их обработке этилмагнийбромидом в THF¹⁷⁹⁶:



Имины получают по реакции вторичных аминов с альдегидами или в основном кетонами (реакция 16-13). Метод, основанный на реакции с солью енамина, был также успешно использован для моно-α-алкилирования α,β-ненасыщенных кетонов¹⁷⁹⁷. Енамины, полученные из альдегидов и изобутиламина, можно алкилировать с хорошими выходами простыми первичными алкилгалогенидами¹⁷⁹⁸. В этом случае N-алкилированию, по-видимому, препятствуют пространственные затруднения.

¹⁷⁹⁰ См. Hickmott, P. W. *Chem. Ind. (London)* 1974, 731; Hünig, S.; Hoch, H. *Fortschr. Chem. Forsch.* 1970, 14, 235.

¹⁷⁹¹ Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkowicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 207.

¹⁷⁹² Kuehne, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 5400.

¹⁷⁹³ Ziegenbein, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1965, 4, 358.

¹⁷⁹⁴ Baudoux, D.; Fuks, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1984, 93, 1009.

¹⁷⁹⁵ См. Alt, G. H.; Cook, A. G. в Cook, A. G. *Enamines*, 2nd ed., Marcel Dekker, NY, 1988, pp. 204–215.

¹⁷⁹⁶ Stork, G.; Dowd, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2178.

¹⁷⁹⁷ Stork, G.; Benaim, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 5938.

¹⁷⁹⁸ Curphey, T. J.; Hung, J. C.; Chu, C. C. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 607. См. также Ho, T.; Wong, C. M. *Synth. Commun.* 1974, 4, 147.

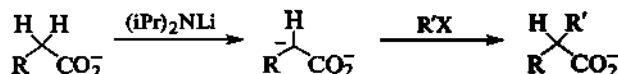
При наличии в азоте субстрата хиральной группы R для осуществления энантиоселективного синтеза можно использовать как синтез Сторка, так и метод получения солей енамина¹⁷⁹⁹. Использование S-пролина может привести к образованию хирального енамина *in situ*, что позволяет проводить алкилирование с хорошей энантиоселективностью. Реакция была проведена внутримолекулярно¹⁸⁰⁰.

При взаимодействии енаминов с сопряженными кетонами происходит сопряженное присоединение (присоединение по Михаэлю). Эта реакция 15-24 будет рассмотрена в гл. 15.

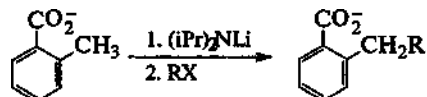
OS V, 533, 869; VI, 242, 496, 526; VII, 473.

10-70 Алкилирование солей карбоновых кислот

α -Карбоксиалкил-де-галогенирование



Алкилирование карбоновых кислот по α -положению можно провести, превращая их соли в дианионы, которые имеют резонансную структуру¹⁸⁰¹, действием сильного основания, такого как диизопропиламид лития¹⁸⁰². В качестве противоиона необходимо использовать Li^+ , так как это повышает растворимость дианионной соли. Реакция проводилась¹⁸⁰³ с первичными алкил-, аллил- и бензилгалогенидами и с карбоновыми кислотами типа RCH_2COOH и RR^2CHCOOH ¹⁶⁹⁵. Этот метод, представляющий собой пример алкилирования дианиона по более нуклеофильному положению (см. разд. 10.7.7), является альтернативой синтезам на основе малонового эфира (реакция 10-67) для получения карбоновых кислот, причем он дает возможность получать кислоты типа $\text{RR}'\text{R}^2\text{CCOOH}$. С помощью подобной процедуры, основанной на родственной реакции, метилсодержащие ароматические кислоты можно алкилировать по метильной группе¹⁸⁰⁴.



OS V, 526; VI, 517; VII, 249. См. также OS VII, 164.

¹⁷⁹⁹ См. Nógrádi, M. *Stereoselective Synthesis*, VCH, NY, 1986, pp. 248–255; Whitesell, J. K. *Acc. Chem. Res.* 1985, 18, 280; Bergbreiter, D. E.; Newcomb, M. в Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis*, Vol. 2, Academic Press, NY, 1983, pp. 243–273.

¹⁸⁰⁰ Vignola, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 450.

¹⁸⁰¹ Mladenova, M.; Blagoev, B.; Gaudemar, M.; Dardoize, F.; Lallemand, J. Y. *Tetrahedron* 1981, 37, 2153.

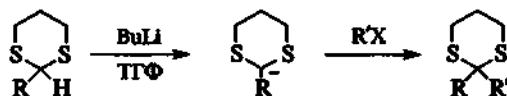
¹⁸⁰² Pfeffer, P. E.; Silbert, L. S.; Chirinko, Jr., J. M. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 451.

¹⁸⁰³ Список реагентов со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1717–1720.

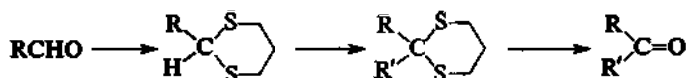
¹⁸⁰⁴ Cregar, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 1396.

10-71 Алкилирование по α-положению относительно гетероатома

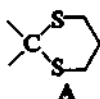
2-(2-Алкилтио)-де-галогенирование



Наличие атома серы у атома углерода повышает кислотность протона, а в дитиоацеталях и дитиокеталях этот протон (RSCH_2SR) еще более кислый. 1,3-Дитианы можно алкилировать¹⁸⁰⁵, если предварительно действием бутиллития в ТГФ снять с них протон¹⁸⁰⁶. А поскольку 1,3-дитианы получают при обработке альдегида или его ацеталя (см. OS VI, 556) 1,3-пропандитиолом (реакция 16-11) и так как эти соединения легко гидролизуются (реакция 10-7), то обсуждаемая реакция может служить методом превращения альдегидов в кетоны¹⁸⁰⁷ (см. также реакции 10-68 и 18-9):



Это еще один пример явления обращения свойств (поляризации) (см. реакцию 10-68)¹⁷⁷³. Обычно электрофильный атом углерода карбонильной группы альдегида ведет себя здесь как нуклеофил. Реакция распространяется на незамещенные дитианы ($\text{R} = \text{H}$), причем можно вводить одну или две алкильные группы, получая таким образом множество разнообразных альдегидов и кетонов, начиная с формальдегида¹⁸⁰⁸. Группа R' может быть первичной или вторичной алкильной либо бензильной. Наилучшие результаты достигаются с иодидами. Реакция используется и для замыкания циклов¹⁸⁰⁹. Подобный синтез альдегидов можно провести, исходя из этил(этилтиометил)сульфоксида $[\text{EtSOCH}_2\text{SEt}]$ ¹⁸¹⁰.



¹⁸⁰⁵ Seebach, D.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 231. См. Page, P. C. B.; van Niel, M. B.; Procter, J. C. *Tetrahedron* 1989, 45, 7643; Ager, D. J. в Hase, T. A. *Unpoled Synthons*, Wiley, NY, 1987, pp. 19–37; См. bach, D. *Synthesis* 1969, 17, в первую очередь pp. 24–27; Olsen, R. K.; Currier, Jr., Y. O. в Patai, S. *The Chemistry of the Thiol Group*, pt. 2, Wiley, NY, 1974, pp. 536–547.

¹⁸⁰⁶ См. Lipshutz, B. H.; Garcia, E. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 7261.

¹⁸⁰⁷ Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1451–1454.

¹⁸⁰⁸ Прямое превращение RX в RCHO — см. реакцию 10-76.

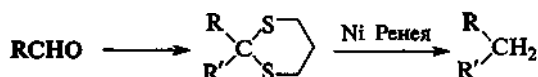
¹⁸⁰⁹ См. Seebach, D.; Jones, N. R.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 300; Hylton, T.; Boekelheide, V. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 6887; Ogura, K.; Yamashita, M.; Suzuki, M.; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* 1974, 3653.

¹⁸¹⁰ Richman, J. E.; Herrmann, J. L.; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.* 1973, 3267. См. также Schill, G.; Jones, P. R. *Synthesis* 1974, 117; Hori, I.; Hayashi, T.; Midorikawa, H. *Synthesis* 1974, 705.

Группа А может рассматриваться как структурный эквивалент карбонильной группы В, так как введение в молекулу группы А представляет собой на самом деле косвенный метод введения группы В. Для обозначения структурных единиц внутри молекулы удобно пользоваться специальным термином, введенным Кори¹⁸¹¹: *синтон* — это структурная единица молекулы, которая может быть введена или создана известными синтетическими операциями. Известно много других синтонов, эквивалентных группам А и В, например синтоны В (реакции 19-36 и 19-3) и Г (реакции 10-2 и 16-23)¹⁸¹².

Генерируемые из 1,3-дитианов карбанионы взаимодействуют также с эпоксидами¹⁸¹³ с образованием ожидаемых продуктов. При этом в ходе реакции образуются интермедиаты, которые подвергаются синтетически используемой в *анион-обменной химии* перегруппировке Брука (реакция 18-44).

Другое полезное применение этой реакции основывается на том факте, что дитианы можно десульфировать под действием никелевого катализатора Ренея (реакция 14-27). Следовательно, альдегиды можно превратить в углеводороды с увеличением длины углеродной цепи¹⁸¹⁴:



Подобные реакции проводят и с другими тиоацетальными, а также с соединениями, содержащими три тиоэфирные группы при одном атоме углерода¹⁸¹⁵.

Если стабилизирующая группа (но не сера) присоединена к фрагменту S-CH₂ тиоэфира (RSCCH₂X, где X является стабилизирующей группой), образование аниона и алкилирование облегчится. Например, бензил- и аллилтиоэфиры (RSCCH₂Ar и RSCCH₂CH=CH₂)¹⁸¹⁶ и тиоэфиры вида RSCCH₃ (R = тетрагидрофуранил или 2-тетрагидропиранил)¹⁸¹⁷ успешно алкилируются по соседнему с атомом серы атому углерода¹⁸¹⁸. Стабилизация с помощью одной тиоэфирной группы использовалась в методе гомологизации первичных галогенидов¹⁸¹⁹. Тиоанизол при обработке бутиллитием дает соответствующий анион¹⁸²⁰, который в реакции с галогенидом приводит к тиоэфиру. Затем тиоэфир кипятят со смесью метилиодида и иодида натрия в ДМФА. С помощью этой последовательности реакций

¹⁸¹¹ Corey, E. J. *Pure Appl. Chem.* 1967, 14, 19, pp. 20–23.

¹⁸¹² См. Hase, T. A.; Koskimies, J. K. *Aldrichimica Acta* 1982, 15, 35.

¹⁸¹³ См. Corey, E. J.; Seebach, D. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 231.

¹⁸¹⁴ См. Hylton, T.; Boekelheide, V. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 6887; Jones, J. B.; Grayshan, R. *Chem. Commun.* 1970, 141, 741.

¹⁸¹⁵ См. Lissel, M. *Liebigs Ann. Chem.* 1982, 1589.

¹⁸¹⁶ Uemoto, K.; Kawahito, A.; Matsushita, N.; Skamoto, I.; Kaku, H.; Tsumoda, T. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 905.

¹⁸¹⁷ Block, E.; Aslam, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 6729.

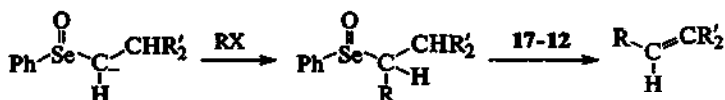
¹⁸¹⁸ Biellmann, J. F.; Ducep, J. B. *Tetrahedron* 1971, 27, 5861. См. также Narasaka, K.; Hayashi, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* 1972, 259.

¹⁸¹⁹ Corey, E. J.; Jautelat, M. *Tetrahedron Lett.* 1968, 5787.

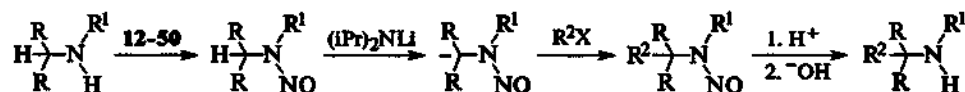
¹⁸²⁰ Corey, E. J.; Seebach, D. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 4097.

алкилгалогенид RX превращается в гомолог RCH_2X , причем практически этот путь осуществляется в две лабораторные стадии (см. также реакцию 10-64).

Алкилгалогенидами и эпоксидами можно алкилировать α -атом водорода в винилсульфидах¹⁸²¹. Эти реакции лежат в основе метода превращения алкилгалогенидов RX в α, β -ненасыщенные альдегиды, которые представляют собой синтетический эквивалент несуществующего иона $HC=CH-CHO$ ¹⁸²². Даже простые арилалкилсульфиды (RCH_2SAr и $RR'CHSAr$) удалось алкилировать по атому, расположенному в α -положении относительно серы¹⁸²³. Если использовать достаточно сильное основание, то по α -положению можно алкилировать сульфоны¹⁸²⁴ и сложные эфиры сульфокислот¹⁸²⁵. Алкилирование по α -положению селеноксидов позволяет получить алкены, поскольку селеноксиды легко подвергаются элиминированию (реакция 17-12)¹⁸²⁶.



В определенных случаях алкилированию также можно подвергнуть α -положения по отношению к другим гетероатомам¹⁸²⁷, например, α -положение по отношению к атому азота третичных аминов¹⁸²⁸. Алкилирование α -положения первичных и вторичных аминов, как правило, неосуществимо, так как водород группы NH обычно обладает более кислыми свойствами, чем водород, связанный с атомом углерода.



Было осуществлено N-лителирование N-Вос-аминов, которые впоследствии вводили во взаимодействие с галогенидами в присутствии катализатора палладия¹⁸²⁹. Алкилирование по α -положению атома азота карбамата происходит при обработке карбамата реактивами Гриньяра в условиях электролиза¹⁸³⁰. α -Метоксиамиды также взаимодействуют с алкилгалогенидами и металлическим цинком с последующим замещением OMe-груп-

1821 Oshima, K.; Shimoji, K.; Takahashi, H.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 2694.

1822 См. Funk, R. L.; Bolton, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 1290.

1823 Dolak, T. M.; Bryson, T. A. *Tetrahedron Lett.* 1977, 1961.

1824 См. Magnus, P. D. *Tetrahedron* 1977, 33, 2019, pp. 2022–2025; Hendrickson, J. B.; Sternbach, D. D.; Bair, K. W. *Acc. Chem. Res.* 1977, 10, 306.

1825 Cm. Truce, W. E.; Hollister, K. R.; Lindy, L. B.; Parr, J. E. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 43; Julia, M.; Arnould, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, 743, 746.

1826 Reich, H. J.; Shah, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 3250.

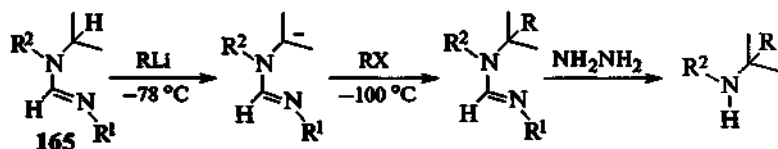
1827 См. Krief, A. *Top. Curr. Chem.* 1987, 135, 1. Также см. Felter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*, Academic Press, NY, 1988, pp. 336–341.

1828 Lepley, A. R.; Khan, W. A. *Chem. Commun.* 1967, 1198; Lepley, A. R.; Giumanini, A. G. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 2055; Ahlbrecht, H.; Dollinger, H. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1353.

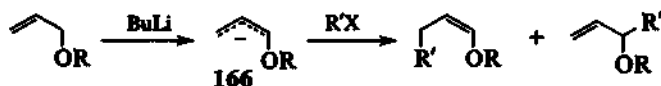
1829 Dieter, R. K.; Li, S. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3613.

1830 Suga, S.; Okajima, M.; Yoshida, J.-i. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 2173.

пы¹⁸³¹. Эти же реакции удалось провести при замене водорода NH-группы на другие группы, которые впоследствии удаляются¹⁸³². Известны примеры превращения вторичного амина в N-нитрозопроизводное (реакция 12-50)¹⁸³³. Соединение, содержащее N-нитрозогруппу, легко гидролизуется до амина (см. реакцию 19-51)¹⁸³⁴. Для алкилирования вторичных и первичных аминов использовались и другие защитные группы (более 10), включая превращения аминов в амиды, карбаматы¹⁸³⁵, формамидины¹⁸³⁶ и фосфорамиды¹⁸³¹. Для формамидинов (165) использование хиральной группы R' приводит к хиральному амину с высоким энантиомерным избытком, даже если R не хирально¹⁸³⁷. Реакция гидразонов с арилгалогенидами в присутствии Pd-катализатора ведет к замещению водорода на арильную группу ($R'NH-N=CRH \rightarrow R'NHC=NRR''$)¹⁸³⁸.



Протон может быть удален из аллилового эфира действием алкиллития при температуре около $-70^\circ C$ (при более высоких температурах происходит перегруппировка Виттига, см. реакцию 18-22), что дает ион 166, который вступает в реакцию с алкилгалогенидами с образованием двух продуктов¹⁸³⁹:



Сообщалось о подобных реакциях¹⁸⁴⁰ для аллильных¹⁸⁴¹ и винильных третичных аминов. В последнем случае енамины 167 под действием сильного основания превращаются в анионы, которые затем алкилируют-

¹⁸³¹ Kise, N.; Yamazaki, H.; Mabuchi, T.; Shono, T. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 1561.

¹⁸³² Обзоры см. Beak, P.; Zajdel, W. J.; Reitz, D. B. *Chem. Rev.* 1984, 84, 471.

¹⁸³³ Seebach, D.; Enders, D.; Renger, B. *Chem. Ber.* 1977, 110, 1852; Renger, B.; Kalinowski, H.; Seebach, D. *Chem. Ber.* 1977, 110, 1866. Обзоры см. Seebach, D.; Enders, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1975, 14, 15.

¹⁸³⁴ Fridman, A. L.; Mukhametshin, F. M.; Novikov, S. S. *Russ. Chem. Rev.* 1971, 40, 34, pp. 41-42.

¹⁸³⁵ Использование *тrem*-бутилкарбаматов см. Beak, P.; Lee, W. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1197.

¹⁸³⁶ Обзоры см. Meyers, A. I. *Aldrichimica Acta* 1985, 18, 59.

¹⁸³⁷ Meyers, A. I.; Miller, D. B.; White, F. J. *Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4778; Gonzalez, M. A.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 43, 47 и ссылки, приведенные там же.

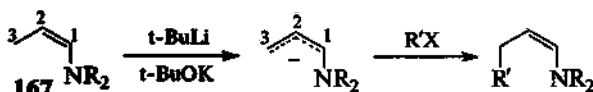
¹⁸³⁸ Takemiyu, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 14800.

¹⁸³⁹ Funk, R. L.; Bolton, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 1290. См. Hommes, H.; Verkruijsse, H. D.; Brandsma, L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1980, 99, 113 и ссылки, приведенные там же.

¹⁸⁴⁰ См. Biellmann, J. F.; Ducep, J. *Org. React.* 1982, 27, 1.

¹⁸⁴¹ Martin, S. F.; DuPriest, M. T. *Tetrahedron Lett.* 1977, 3925 и ссылки, приведенные там же.

ся, как правило, по C(3)-положению¹⁸⁴² (прямое алкилирование енаминов по C(2) см. в реакции 10-69):

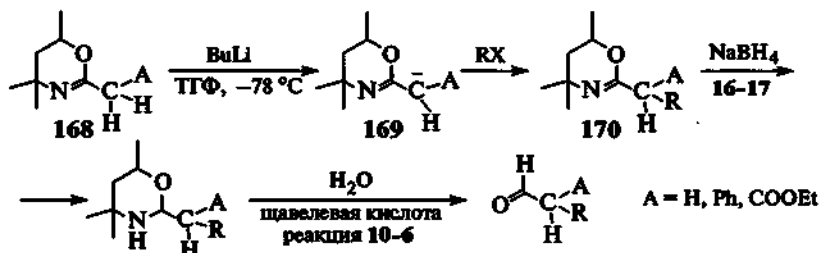


Также можно алкилировать метильную, этильную или другую первичную группу сложного арилового эфира ArCOOR , где $\text{Ar} = 2,4,6$ -три-алкилфенильная группа¹⁸⁴³. Поскольку сложные эфиры можно гидролизовать до спиртов, эта реакция может служить косвенным способом алкилирования первичных спиртов. Алкилирование метанола проводили также превращением его в $^-\text{CH}_2\text{O}^-$ ¹⁸⁴⁴.

OS VI, 316, 364, 542, 704, 869; VIII, 573.

10-72 Алкилирование дигидро-1,3-оксазинов.

Синтез Мейерса — получение альдегидов, кетонov и карбоновых кислот



Синтез альдегидов¹⁸⁴⁵, разработанный Мейерсом¹⁸⁴⁶, начинается с получения коммерчески доступных производных дигидро-1,3-оксазинов (168, A = H, Ph или COOEt)¹⁸⁴⁷. Удаление протона от углерода из 168 приводит к резонансно стабилизированному и бидентатному аниону 169, который региоселективно алкилируется многими алкилбромидами и иодидами. Группа R в RX может быть первичной или вторичной алкильной, аллильной или бензильной и может содержать другой галоген или группу CN¹⁸⁴⁸. Алкилированный оксазин 170 затем восстанавливают и гидролизуют, что приводит к альдегиду, содержащему на два атома углерода больше, чем исходный RX. Этот метод, таким образом, дополняет превращение 10-71, в котором RX превращают в альдегид, содержащий на один атом углерода больше. Поскольку группа A может быть также водородом, этим способом можно получить моно- или дизамещенные ацетальдегиды.

¹⁸⁴² Обзоры см. в Ahlbrecht, H. *Chimia*. 1977, 31, 391.

¹⁸⁴³ Beak, P.; Carter, L. G. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2363.

¹⁸⁴⁴ Seebach, D.; Meyer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, 15, 438.

¹⁸⁴⁵ Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1461–1465.

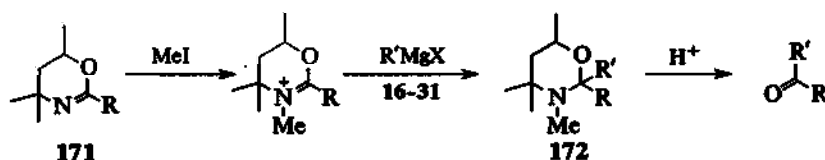
¹⁸⁴⁶ Meyers, A. I.; Nabeya, A.; Adickes, H. W.; Politzer, I. R.; Malone, G. R.; Kovelesky, A. C.; Nolen, R. L.; Portnoy, R. C. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 36.

¹⁸⁴⁷ См. Schmidt, R. R. *Synthesis* 1972, 333; Collington, E. W. *Chem. Ind. (London)* 1973, 987.

¹⁸⁴⁸ Meyers, A. I.; Malone, G. R.; Adickes, H. W. *Tetrahedron Lett.* 1970, 3715.

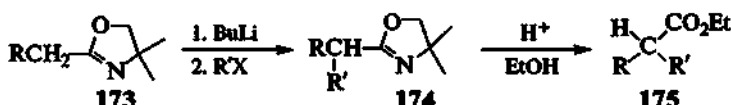
Ион 169 также взаимодействует с эпоксидами, с образованием γ -гидроксиальдегидов после восстановления и гидролиза¹⁸⁴⁹, а также с альдегидами и кетонами (реакция 16-38). Аналогичное образование альдегида также было проведено с тиазолами¹⁸⁵⁰ и тиазолинами¹⁸⁵¹ (последние соединения представляют собой пятичленные циклы с атомами азота и серы в положениях 1 и 3).

Эту реакцию можно применять и для получения кетонов¹⁸⁵². Обработкой дигидро-1,3-оксазина (171) иодметаном получают соль иминия 172 (реакция 10-31), которая при действии на нее реактива Гриньяра или литийорганического соединения (реакция 16-31) дает соединение 172, которое затем можно гидролизовать до кетона:



Группа R может быть алкильной, циклоалкильной, арильной, бензильной и т. п., а группа R' реактива Гриньяра — алкильной, арильной, бензильной или аллильной. Обратите внимание, что гетероциклические соединения 168, 170 или 171 не взаимодействуют напрямую с реактивами Гриньяра.

В другом методе 2-оксазолины (173)¹⁸⁵³ можно алкилировать до получения 174¹⁸⁵⁴ и уже затем легко превратить его непосредственно в сложные эфиры 175 при нагревании в 5–7%-й этанольной серной кислоте.



Таким образом, 2-оксазолины 173 и 174 являются синтонами для карбоновых кислот; это еще один косвенный метод α -алкилирования карбоновой кислоты¹⁸⁵⁵, представляющий альтернативу синтезу из малонового эфира (реакция 10-67), как и реакции 10-70 и 10-73. Этот метод можно приспособить для получения оптически активных карбоновых кислот с использованием хирального реагента¹⁸⁵⁶. Отметим, что, в отличие

¹⁸⁴⁹ Adickes, H. W.; Politzer, I. R.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 2155.

¹⁸⁵⁰ Altman, L. J.; Richheimer, S. L. *Tetrahedron Lett.* 1971, 4709.

¹⁸⁵¹ Meyers, A. I.; Durandetta, J. L. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 2021.

¹⁸⁵² Meyers, A. I.; Smith, E. M. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 4289.

¹⁸⁵³ Обзоры см. Meyers, A. I.; Mihelich, E. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, 15, 270.

¹⁸⁵⁴ Meyers, A. I.; Temple, Jr., D. L.; Nolen, R. L.; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 2778; Meyers, A. I.; Mihelich, E. D.; Nolen, R. L. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 2783; Meyers, A. I.; Mihelich, E. D.; Kamata, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 768.

¹⁸⁵⁵ См. Meyers, A. I. *Pure Appl. Chem.* 1979, 51, 1255; *Acc. Chem. Res.* 1978, 11, 375. См. также Hoobler, M. A.; Bergbreiter, D. E.; Newcomb, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 8182; Meyers, A. I.; Snyder, E. S.; Ackerman, J. J. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 8186.

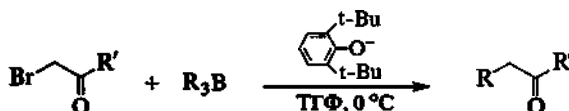
¹⁸⁵⁶ См. Lutomski, K. A.; Meyers, A. I. в Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, NY, 1984, pp. 213–274.

от 168, 2-оксазолин 173 можно алкилировать, даже если R — алкильная группа. Однако связь C=N из 173 и 174 нельзя эффективно восстановить, так что синтез альдегида здесь не представляется возможным¹⁸⁵⁷.

OS VI, 905.

10-73 Алкилирование боранами, бороновыми кислотами и боронатами

Алкил-де-галогенирование



Триалкилбораны быстро и с высоким выходом взаимодействуют с α-галогенкетонами¹⁸⁵⁸, сложными α-галогенэфирами¹⁸⁵⁹, α-галогеннитрилами¹⁸⁶⁰ и α-галогенсульфонилпроизводными (сульфонами, сульфоновыми эфирами, сульфонидами)¹⁸⁶¹ в присутствии основания с образованием алкилированных кетонов, сложных эфиров, нитрилов и сульфопроизводных соответственно¹⁸⁶². Иногда в качестве основания удобно использовать *трет*-бутоксид калия, но в большинстве случаев лучшие результаты дает 2,6-ди-*трет*-бутилфенолят калия при 0°C в ТГФ. Возможно, это обусловлено тем, что большой стерический объем двух *трет*-бутильных групп предотвращает координацию основания с R₃B¹⁸⁶³. Триалкилбораны получают при взаимодействии трех молей алкена с одним молем ВН₃ (реакция 15-16)¹⁸⁶⁴. При наличии соответствующих боранов группа R передается α-галогенкетонам, нитрилам, а сложные эфиры могут быть винильными¹⁸⁶⁵ или арильными (в случае α-галогенкетонов и сложных эфиров)¹⁸⁶⁶.

¹⁸⁵⁷ Meyers, A. I.; Temple Jr., D. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 6644, 6646.

¹⁸⁵⁸ Brown, H. C.; Rogic, M. M.; Rathke, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 6218.

¹⁸⁵⁹ Brown, H. C.; Rogic, M. M.; Rathke, M. W.; Kabalka, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 818.

¹⁸⁶⁰ Brown, H. C.; Nambu, H.; Rogic, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 6854.

¹⁸⁶¹ Truce, W. E.; Mura, L. A.; Smith, P. J.; Young, F. J. *Org. Chem.* 1974, 39, 1449.

¹⁸⁶² См. Negishi, E.; Idacavage, M. J. *Org. React.* 1985, 33, 1, pp. 42-43, 143-150; Weill-Raynal, J. *Synthesis* 1976, 633; Brown, H. C. *Boranes in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, NY, 1972, pp. 372-391, 404-409; Cragg, G. M. L. *Organoboranes in Organic Synthesis*, Marcel Dekker, NY, 1973, pp. 275-278, 283-287.

¹⁸⁶³ Brown, H. C.; Nambu, H.; Rogic, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 6852, 6854, 6855.

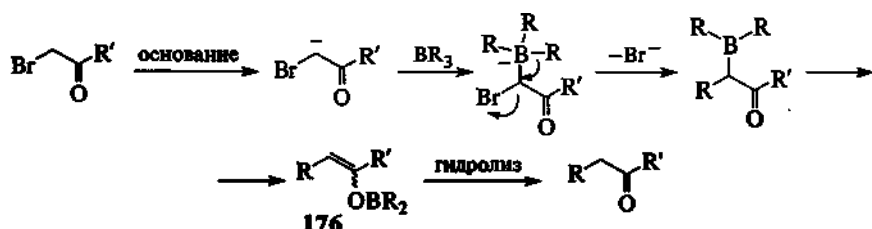
¹⁸⁶⁴ Усовершенствованный способ с 9-BBN (реакция 15-16) см. в Brown, H. C.; Rogic, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 2146; Brown, H. C.; Rogic, M. M.; Nambu, H.; Rathke, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 2147; Katz, J.; Dubois, J. E.; Lion, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1977, 683.

¹⁸⁶⁵ Brown, H. C.; Bhat, N. G.; Campbell, Jr., J. B. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3398.

¹⁸⁶⁶ Brown, H. C.; Rogic, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 4304.

Эту реакцию можно провести и для α, α -дигалогенэфиров¹⁸⁶⁷, и для α, α -дигалогеннитрилов¹⁸⁶⁸. Можно заместить либо один атом галогена, либо два. В последнем случае две алкильные группы могут быть одинаковыми или разными. Когда диалкилированию подвергают дигалогеннитрилы, обе алкильные группы могут быть как первичными, так и вторичными, но реакция диалкилирования дигалогензамещенных сложных эфиров ограничивается первичными группами R. Другое применение — реакция боранов (BR_3) с γ -галоген- α, β -ненасыщенными эфирами¹⁸⁶⁹. Алкилирование происходит по γ -положению, но двойная связь мигрирует из сопряжения с группой COOEt ($\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CHCOOEt} \rightarrow \text{RCH}=\text{CHCH}_2\text{COOEt}$). Однако в данном случае миграция двойной связи — это преимущество, потому что получить несопряженные β, γ -ненасыщенные эфиры, как правило, гораздо труднее, чем их α, β -ненасыщенные изомеры.

Алкилирование активированных галогенсодержащих соединений — одна из реакций с участием триалкилборанов, разработанных Г. Брауном¹⁸⁷⁰ (см. также реакции 15-16, 15-27, 18-31–18-40 и т. д.). Применение этих реагентов исключительно разнообразно — их можно использовать для синтеза многих типов соединений. По этой реакции, например, можно провести сочетание алкена (под действием получаемых из него BR_3) с кетонами, нитрилами, сложными эфирами и сульфонилпроизводными. Отметим, что это еще один косвенный метод алкилирования кетонов (см. реакцию 10-68) и карбоновых кислот (см. реакцию 10-70), альтернативный методам синтеза на основе малонового и ацетоуксусного эфиров (реакция 10-67). Хотя внешне эта реакция напоминает реакцию 10-57, весьма вероятно, что она идет совсем по другому механизму, включающему миграцию группы R от бора к углероду (см. также реакции 18-23–18-26). Достоверно механизм неизвестен¹⁸⁷¹, но примерная схема его может быть такой (для α -галогенкетона):



На первой стадии происходит отрыв кислого протона под действием основания, что приводит к образованию енолят-иона, который соеди-

¹⁸⁶⁷ Brown, H. C.; Rogic, M. M.; Rathke, M. W.; Kabalka, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 1911.

¹⁸⁶⁸ Nambu, H.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 5790.

¹⁸⁶⁹ Brown, H. C.; Nambu, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 1761.

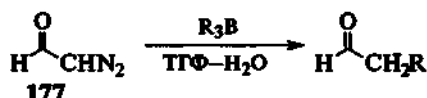
¹⁸⁷⁰ Brown, H. C. *Organic Syntheses via Boranes*, Wiley, NY, 1975; *Hydroboration*, W. A. Benjamin, NY, 1962; *Boranes in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, NY, 1972; Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*, Academic Press, NY, 1988.

¹⁸⁷¹ См. Prager, R. H.; Reece, P. A. *Aust. J. Chem.* 1975, 28, 1775.

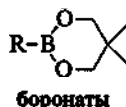
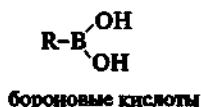
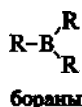
няется с бораном (кислотно-основная реакция по Льюису). Затем группа R мигрирует, замещая уходящую группу галогена¹⁸⁷², после чего следует еще одно перемещение: на этот раз группа BR₂ мигрирует от углерода к кислороду, в результате чего образуется енолборинат 176¹⁸⁷³, который подвергается гидролизу. Конфигурация алкильной группы R сохраняется¹⁸⁷⁴.

Алкенилбораны (R'₂C=CHBZ₂; Z = различные группы) сочетаются с высокими выходами с винил-,¹⁸⁷⁵ алкинил-, арил-, бензил- или алициклическими галогенидами или трифлатами в присутствии Pd-катализатора и основания с образованием R'₂C=CHR¹⁸⁷⁶. Производные 9-алкил-9-BBN (9-BBN — это димер 9-борабицикло[3.3.1]нонана, реакция 15-16) сочетаются с винил- и арилгалогенидами¹⁸⁷⁷, а также с α-галогенкетонами, нитрилами и эфирами¹⁸⁷⁸.

Эта реакция применяется также и для соединений с другими уходящими группами. Диазокетоны, диазопроизводные сложных эфиров, диазонитрилы и диазоальдегиды (177)¹⁸⁷⁹ взаимодействуют с триалкилборанами подобным образом.



Возможно, что эта реакция протекает по похожему механизму. В данном случае участие основания не требуется, так как атом углерода имеет свободную пару электронов. Следует отметить особо реакцию с диазоальдегидами¹⁸⁸⁰, так как с α-галогензамещенными альдегидами не удается добиться хороших результатов¹⁸⁸¹.



¹⁸⁷² См. Midland, M. M.; Zolopa, A. R.; Halterman, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 248. См. также Midland, M. M.; Preston, S. B. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 747.

¹⁸⁷³ Pasto, D. J.; Wojtkowski, P. W. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 1790.

¹⁸⁷⁴ Brown, H. C.; Rogie, M. M.; Rathke, M. W.; Kabalka, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 2150.

¹⁸⁷⁵ Occhiato, E. G.; Trabocchi, A.; Guarna, A. *Org. Lett.* 2000, 2, 1241.

¹⁸⁷⁶ Sato, M.; Miyaoura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* 1989, 1405; Rivera, I.; Soderquist, J. A. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 2311 и ссылки, приведенные там же. Обзоры: Matteson, D. S. *Tetrahedron* 1989, 45, 1859.

¹⁸⁷⁷ Miyaoura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 314. См. также Soderquist, J. A.; Santiago, B. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 5541.

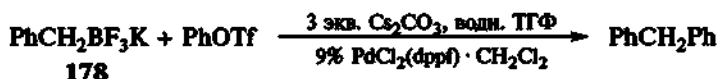
¹⁸⁷⁸ Ishiyama, T.; Abe, S.; Miyaoura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* 1992, 691; Brown, H. C.; Joshi, N. N.; Pyun, C.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 1754. Другое сочетание см. в Matteson, D. S.; Tripathy, P. B.; Sarkar, A.; Sadhu, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 4399.

¹⁸⁷⁹ Hooz, J.; Morrison, G. F. *Can J. Chem.* 1970, 48, 868.

¹⁸⁸¹ См. Hooz, J.; Bridson, J. N.; Calzada, J. G.; Brown, H. C.; Midland, M. M.; Levy, A. B. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 2574.

Алкил-¹⁸⁸² и арилбороновые¹⁸⁸³ кислоты $[RB(OH)_2]$ реагируют с алициклическими ацетатами в присутствии Pd-катализатора¹⁸⁸⁴. Циклопропилбороновая кислота сочетается с алильными бромидами в присутствии Ag_2O/KOH или Pd-катализатора¹⁸⁸⁵. Арилбороновые кислоты подвергаются реакции сочетания с винилгалогенидами в присутствии Pd-катализатора¹⁸⁸⁶. Алкилбороновая кислота может также сочетаться с ароматическими соединениями в присутствии $Cu(OAc)_2$ и Pd-катализатора¹⁸⁸⁷. Pd-катализируемое сочетание винилгалогенидов и алкилборных кислот¹⁸⁸⁸, приводящее к замещенным алкенам, относится к сочетанию Сузуки (реакция 13-12). Винилциркониевые реагенты сочетаются с алкилгалогенидами при катализе Pd¹⁸⁸⁹. Арилирование sp^3 -связи C-H может быть осуществлено при использовании арилборонатов и катализа Rh¹⁸⁹⁰. В подобных, но без участия металла, реакциях активированные эпоксиды и азиридины раскрываются боратами¹⁸⁹¹.

Калиевые арил- и 1-алкенилтрифторбораты ($ArBF_3K$ и RBF_3K) легко получаются из органических бороновых кислот или эфиров. В общем случае они более стабильны на воздухе и более нуклеофильны¹⁸⁹², чем соответствующие органобораны и производные бороновых кислот. Калиевые алкилтрифторбораты подвергаются Pd-катализируемому сочетанию с тетрафторборатами арилдiazония¹⁸⁹³, диарилдиодониевыми солями¹⁸⁹⁴, арилгалогенидами¹⁸⁹⁵ и арилтрифлатами. Например, 178 дает дифенилметан при сочетании с фенилтрифлатом¹⁸⁹⁶:



Здесь dppf — бис(дифенилфосфино)ферроцен.

Алкенилтрифторбораты сочетаются с арилгалогенидами¹⁸⁹⁷.

OS VI, 919; IX, 107.

¹⁸⁸² Kondolff, I.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron* 2004, 60, 3813. Разновидности с участием борного комплекса см. Zou, G.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 5817.

¹⁸⁸³ Nobre, S. M.; Monteiro, A. L. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8225; Langle, S.; Abarbri, M.; Duchêne, A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 9255.

¹⁸⁸⁴ Ohmiya, H.; Makida, Y.; Tanaka, T.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 17276.

¹⁸⁸⁵ Chen, H.; Deng, M.-Z. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 4444.

¹⁸⁸⁶ Yoshida, M.; Ueda, H.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6705.

¹⁸⁸⁷ Chen, X.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 12634.

¹⁸⁸⁸ Bellina, F.; Anselmi, C.; Rossi, R. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3851. См. также Yoshida, H.; Yamaryo, Y.; Oshita, J.; Kunai, A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1541.

¹⁸⁸⁹ Wiskur, S. L.; Lorte, A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 82.

¹⁸⁹⁰ Pastine, S. J.; Gribkov, D. V.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 14220.

¹⁸⁹¹ Pineschi, M.; Bertolini, F.; Haak, R. M.; Crotti, P.; Macchia, F. *Chem. Commun.* 2005, 1426.

¹⁸⁹² Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V.; Lough, A. J. *Synthesis* 2000, 990.

¹⁸⁹³ Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 1875.

¹⁸⁹⁴ Xia, M.; Chen, Z.-C. *Synth. Commun.* 1999, 29, 2457.

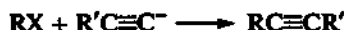
¹⁸⁹⁵ Molander, G. A.; Gormisky, P. E. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7481.

¹⁸⁹⁶ Molander, G. A.; Ito, T. *Org. Lett.* 2001, 3, 393.

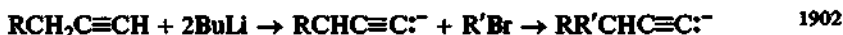
¹⁸⁹⁷ Molander, G. A.; Rivero, M. R. *Org. Lett.* 2002, 4, 107.

10-74 Алкилирование алкинильного атома углерода

Алкинил-де-галогенирование



Реакция алкилгалогенидов с ацетиленид-ионами весьма полезна, но находит ограниченное применение¹⁸⁹⁸. Хорошие выходы получаются только при использовании первичных неразветвленных в β -положении алкилгалогенидов, хотя в присутствии CuI можно использовать и аллилгалогениды¹⁸⁹⁹. Если реагентом выступает сам ацетилен, то можно успешно ввести две различные группы. В качестве субстратов иногда применяют также сульфаты, сульфонаты и эпоксиды¹⁹⁰⁰. При обработке алкина сильным основанием, таким как амид натрия $NaNH_2$, часто получают ацетиленид-ион. Также часто применяются ацетилениды магния (реактивы Гриньяра этинильного типа, получаемые по реакции 12-22), хотя они взаимодействуют только с активными субстратами, такими как аллил-, бензил- и пропартилгалогениды, но не с первичными алкилгалогенидами. Чтобы обойти это ограничение, алкилгалогениды обрабатывают комплексом ацетиленид-этилендиамин¹⁹⁰¹. При использовании 2 экв. очень сильного основания можно провести алкилирование по атому углерода в α -положении по отношению к концевой тройной связи:



Другой метод алкилирования алкинильного атома углерода рассмотрен при описании реакции 18-26. Альтернативный метод получения алкинил-аниона заключается в обработке триалкилсилилалкина действием карбоната калия в метаноле, а затем $MeLi/LiBr$ ¹⁹⁰³. В присутствии алкилиодида происходит алкилирование алкинильного атома углерода. Терминальные алкины реагируют с алкилцинковыми реагентами в присутствии катализатора Pd ¹⁹⁰⁴.

Другие металлизированные терминальные алкины могут сочетаться с субстратами, имеющими уходящую группу, и даже с другими металлоорганическими соединениями. В присутствии Pd -катализатора производные алкинилолова реагируют с алкилцинковыми реагентами с образованием соответствующих алкинов¹⁹⁰⁵. Терминальные алкины вступают во взаимо-

¹⁸⁹⁸ См. Ben-Efraim, D. A. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbon—Carbon Triple Bond*, Wiley, NY, 1978, pp. 790–800; Ziegenbein, W. в Viehe, H. G. *Acetylenes*, Marcel Dekker, NY, 1969, pp. 185–206, 241–244. Также см. Bernadou, F.; Mesnard, D.; Miginiac, L. *J. Chem. Res. (S)* 1978, 106; 1979, 190.

¹⁸⁹⁹ Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2225.

¹⁹⁰⁰ Sm. Krause, N.; Seebach, D. *Chem. Ber.* 1988, 121, 1315.

¹⁹⁰¹ Smith, W. N.; Beumel Jr., O. F. *Synthesis* 1974, 441.

¹⁹⁰² Bhanu, S.; Scheinmann, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 1218; Quillinan, A. J.; Scheinmann, F. *Org. Synth.* VI, 595.

¹⁹⁰³ Fiandanese, V.; Bottalico, D.; Marchese, G.; Punzi, A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 9087.

¹⁹⁰⁴ Chen, M.; Zheng, X.; Li, W.; He, J.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 4101.

¹⁹⁰⁵ Zhao, Y.; Wang, H.; Hou, X.; Hu, Y.; Lei, A.; Zhang, H.; Zhu, L. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 15048.

действие с аллильными бромидами в присутствии Ni-катализатора¹⁹⁰⁶. Реакция терминальных алкинов с соединениями Zn(II) и силанами приводит к 1-силилалкинам¹⁹⁰⁷. Сообщалось о катализируемом Re введении по связи C–H в реакционных смесях терминальных алкинов и метиленактивных соединений¹⁹⁰⁸. Производные алкинилцинка подвергаются Pd-катализируемому кросс-сочетанию¹⁹⁰⁹.

1-Галогеналкины взаимодействуют с различными субстратами в присутствии металлического катализатора. Например, $R-C\equiv C-X$ реагирует с $ArSnBu_3$ и CuI с получением $R-C\equiv C-Ar$ ¹⁹¹⁰. Цирконийорганические соединения реагируют аналогичным образом¹⁹¹¹. Ацетилен реагирует с 2 экв. иодбензола в присутствии катализатора Pd и CuI с образованием 1,2-дифенилэтана¹⁹¹². 1-Триалкилсилиловые алкины взаимодействуют с 1-галогеналкинами в присутствии катализатора $CuCl$, что приводит к диинам¹⁹¹³, а с арилтрифлатами — к 1-ариалалкинам¹⁹¹⁴. Энолят-анион, полученный из сложного β -кетозфира, сочетается с 1-бромалкинами с получением соответствующего продукта замещения¹⁹¹⁵. 1-Бромалкины взаимодействуют с соединениями азота (например, имидазолом) в присутствии медного катализатора с получением соответствующего алкина¹⁹¹⁶. 1-Бромалкины реагируют с реактивами Гриньяра в присутствии Fe-катализатора¹⁹¹⁷.

Алкины сочетаются с алкилгалогенидами в присутствии SmI_2/Sm ¹⁹¹⁸ или медного катализатора¹⁹¹⁹. Алкины взаимодействуют с соединениями гипервалентного иода¹⁹²⁰ и с реакционноспособными алканами, такими как адамантан, в присутствии ДАК¹⁹²¹. Взаимодействие бензиламинов с терминальными алкинами в присутствии трифлата меди и *трет*-бутилгидропероксида приводит к введению алкина по α -положению по отношению к атому азота¹⁹²². Аналогичная реакция происходит с метильной группой N,N-диметиланилина¹⁹²³. α -Метоксикарбаматы ($MeO-CHR^1-CO_2R^2$) взаимодействуют с терминальными алкинами и $CuBr$ с образованием ал-

¹⁹⁰⁶ Nadal, M. L.; Bosch, J.; Vila, J. M.; Klein, G.; Ricart, S.; Moretó, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10476.

¹⁹⁰⁷ Rahaim, Jr., R. J.; Shaw, J. T. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 2912.

¹⁹⁰⁸ Kuninobu, Y.; Kawata, A.; Takai, K. *Org. Lett.* 2005, 7, 4823.

¹⁹⁰⁹ Qian, M.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 2927.

¹⁹¹⁰ Kang, S.-K.; Kim, W.-Y.; Jiao, X. *Synthesis* 1998, 1252.

¹⁹¹¹ Liu, Y.; Xi, C.; Hara, R.; Nakajima, K.; Yamazaki, A.; Kotori, M.; Takahashi, T. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 6951.

¹⁹¹² Pal, M.; Kundu, N. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1996, 449. Также см. Nguefack, J.-F.; Bolitt, V.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 5527.

¹⁹¹³ Nishihara, Y.; Ikegashira, K.; Mori, A.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 4075.

¹⁹¹⁴ См. Nishihara, Y.; Ikegashira, K.; Mori, A.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* 1997, 1233.

¹⁹¹⁵ Poulsen, T. B.; Bernardi, L.; Alemán, J.; Overgaard, J.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 441.

¹⁹¹⁶ Laroche, C.; Li, J.; Freyer, M. W.; Kerwin, S. M. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 6462.

¹⁹¹⁷ Castagnolo, D.; Botta, M. *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 3224.

¹⁹¹⁸ Murakami, M.; Hayashi, M.; Ito, Y. *Synlett*, 1994, 179.

¹⁹¹⁹ Bieber, L. W.; da Silva, M. F. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7088.

¹⁹²⁰ Kang, S.-K.; Lim, K.-H.; Ho, P.-S.; Kim, W.-Y. *Synthesis* 1997, 874.

¹⁹²¹ Xiang, J.; Jiang, W.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6635.

¹⁹²² Li, Z.; Li, C.-J. *Org. Lett.* 2004, 6, 4997.

¹⁹²³ Li, Z.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 11810.

книламины¹⁹²⁴. В присутствии хлорида галлия(III) $\text{ClC}\equiv\text{CSiMe}_3$ реагирует с силиловыми эфирами енола с образованием после обработки метанольной кислотой α -этинилкетона¹⁹²⁵.

В похожей реакции терминальные алкины взаимодействуют с силанами (R_3SiH) в присутствии иридиевого катализатора¹⁹²⁶ или трифалата цинка¹⁹²⁷ с образованием 1-триалкилсилилалкина. В реакции терминальных алкинов с N-триалкилсилиламинами и ZnCl_2 получают аналогичные продукты¹⁹²⁸.

OS IV, 117; VI, 273, 564, 595; VIII, 415; IX, 117, 477, 688; 76, 263. См. также OS IV, 801; VI, 925.

10-75 Синтез нитрилов

Циано-де-галогенирование



Реакция цианид-иона с алкилгалогенидами представляет собой удобный метод получения нитрилов¹⁹²⁹ и протекает по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ ¹⁹³⁰. Первичные галогениды, а также бензил- и аллилгалогениды дают хорошие выходы; в случае вторичных алкилгалогенидов выходы средние. Реакция не идет с третичными галогенидами, которые в этих условиях подвергаются элиминированию. Эта реакция возможна и с субстратами, содержащими различные функциональные группы, которые при этом не затрагиваются. Для проведения синтезов пригодны многие растворители, но наилучшим из них является ДМСО, в котором реакция происходит быстро и с высокими выходами¹⁹³¹. Известны и другие способы достижения высоких выходов в мягких условиях: использование катализатора межфазного переноса¹⁹³² в альтернативных растворителях, таких как ПЭГ₄₀₀¹⁹³³, а также воздействие ультразвуком¹⁹³⁴. Рассматриваемая реакция представляет собой важный способ увеличения длины углеродной цепи на один атом, так как нитрилы легко гидролизуются до карбоновых кислот (см. реакцию 16-4).

¹⁹²⁴ Zhang, J.; Wei, C.; Lei, C.-J. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5731.

¹⁹²⁵ Arisawa, M.; Amemiya, R.; Yamaguchi, M. *Org. Lett.* 2002, 4, 2209.

¹⁹²⁶ Shimizu, R.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 907.

¹⁹²⁷ Jiang, H.; Zhu, S. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 517.

¹⁹²⁸ Andreev, A. A.; Konshin, V. V.; Komarov, N. V.; Rubin, M.; Brouwer, C.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* 2004, 6, 421.

¹⁹²⁹ См. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 1, Wiley, NY, 1983 статьи Fatiadi, A. J. pt. 2 (pp. 1057–1303) и Friedrich, K. pt. 2 (pp. 1343–1390); Friedrich, K.; Wallenfels, K. в Rappoport, Z. *The Chemistry of the Cyano Group*, Wiley, NY, 1970, (pp. 77–86).

¹⁹³⁰ Обсуждение влияния растворителя на это переходное состояние проводится в Fang, Y.-r.; MacMillan, S.; Eriksson, J.; Kołodziejska-Huben, M.; Dybala-Defratyka, A.; Paneth, P.; Matsson, O.; Westaway, K. C. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 4742.

¹⁹³¹ Smiley, R. A.; Arnold, C. *J. Org. Chem.* 1960, 25, 257; Friedman, L.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* 1960, 25, 877.

¹⁹³² Starks, C. M.; Liotta, C. *Phase Transfer Catalysts*, Academic Press, NY, 1978, pp. 94–112; Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1977, pp. 96–108. См. также Bram, G.; Loupy, A.; Pedoussaut, M. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4171; *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1986, 124.

¹⁹³³ Cao, Y.-Q.; Che, B.-H.; Pei, B.-G. *Synth. Commun.* 2001, 31, 2203.

¹⁹³⁴ Ando, T.; Kawate, T.; Ichihara, J.; Hanafusa, T. *Chem. Lett.* 1984, 725.

Цианид-ион является амбидентным нуклеофилом (он может реагировать и по N, и по C), поэтому побочно могут образовываться изонитрилы, $R-N\equiv C$ (реакция 10-40)¹⁹³⁵. Если же желательно получать изоцианиды, то их можно сделать целевыми продуктами, используя реагенты с ковалентными связями металл-углерод, такие как цианиды серебра или меди(I)¹⁹³⁶ (см. разд. 10.7.7, п. 3). Однако в случае использования избытка LiCN в системе ацетон/ГГФ в качестве основного продукта образуется нитрил¹⁹³⁷. В некоторых случаях применяют тозилцианид ($TolSO_2CN$)¹⁹³⁸. Сообщалось о радикальной цианизации алкилиодидов с использованием диэтилфосфорилцианида¹⁹³⁹ (см. т. 3, гл. 14).

Винилбромиды превращаются в винилцианиды при действии CuCN¹⁹⁴⁰, цианида калия в присутствии KCN, краун-эфира и комплекса Pd(0)¹⁹⁴¹ или обработкой KCN в присутствии катализатора на основе Ni(0)¹⁹⁴². Третичные галогениды превращаются в соответствующие нитрилы при обработке триметилсилилцианидом в присутствии каталитических количеств $SnCl_4$: $R_3CCl + Me_3SiCN \rightarrow R_3CCN$ ¹⁹⁴³. Первичные, вторичные и третичные спирты превращаются в нитрилы с хорошими выходами при обработке NaCN, Me_3SiCl и каталитического количества NaI в ДМФА- $MeCN$ ¹⁹⁴⁴. Кислоты Льюиса были использованы в сочетании с NaCN или KCN¹⁹⁴⁵. α,β -Эпоксинамиды раскрываются до β -циано- α -гидроксинамида действием Et_2AlCN ¹⁹⁴⁶. В некоторых случаях циангидрины взаимодействуют с алкилгалогенидами с образованием нитрила¹⁹⁴⁷.

Цианиды взаимодействуют также с соединениями, которые могут содержать и другие уходящие группы (например, сульфаты и сульфонаты). Винилтрифлаты дают винилцианиды при действии LiCN, краун-эфира и палладиевого катализатора¹⁹⁴⁸. Эпоксиды превращаются в β -гидроксинитрилы. При взаимодействии NaCN и $B(OMe)_3$ с дизамещенным эпок-

¹⁹³⁵ См. Luanay, D.; Booth, S.; Clemens, I.; Merritt, A.; Bradley, M. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7201.

¹⁹³⁶ См. Jackson, H. L.; McKusick, B. C. *Org. Synth.* IV, 438.

¹⁹³⁷ Ciaccio, J. A.; Smrka, M.; Maio, W. A.; Rucando, D. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 7201.

¹⁹³⁸ Kim, S.; Song, H.-J. *Synlett* 2002, 2110.

¹⁹³⁹ Cho, C. H.; Lee, J. Y.; Kim, S. *Synlett* 2009, 81.

¹⁹⁴⁰ См. Lapouyade, R.; Daney, M.; Lapenue, M.; Bouas-Laurent, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, 720.

¹⁹⁴¹ Yamamura, K.; Murahashi, S. *Tetrahedron Lett.* 1977, 4429.

¹⁹⁴² Procházka, M.; Siroky, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1983, 48, 1765.

¹⁹⁴³ Zieger, H. E.; Wo, S. J. *Org. Chem.* 1994, 59, 3838. См. Tsuji, Y.; Yamada, N.; Tanaka, S. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 16 — аналогичная реакция с аллильными ацетатами. См. Hayashi, M.; Tamura, M.; Oguni, N. *Synlett* 1992, 663 — аналогичная реакция с эпоксидами с использованием катализатора титана.

¹⁹⁴⁴ Camps, F.; Gasol, V.; Guerrero, A. *Synth. Commun.* 1988, 18, 445.

¹⁹⁴⁵ См. Iranpoor, N.; Shekarriz, M. *Synth. Commun.* 1999, 29, 2249.

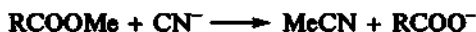
¹⁹⁴⁶ Ruano, J. L. G.; Fernández-Ibáñez, M. Á.; Castro, A. M. M.; Ramos, J. H. R.; Flamarique, A. C. R. *Tetrahedron Asymmetry* 2002, 13, 1321.

¹⁹⁴⁷ Dowd, P.; Wilk, B. K.; Wlostowski, M. *Synth. Commun.* 1993, 23, 2323; Wilk, B. K. *Synth. Commun.* 1993, 23, 2481 и Ohno, H.; Mori, A.; Inoue, S. *Chem. Lett.* 1993, 975 — аналогичные реакции с эпоксидами.

¹⁹⁴⁸ Piers, E.; Fleming, F. F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 756.

сидом наблюдалась C(2)-селективность¹⁹⁴⁹. Использование триметилсилилцианида (Me_3SiCN) и кислоты Льюиса дает O-TMC- β -гидроксинитрил, а применение YbCl_3 и комплекса салена обеспечивает хорошую энантио-селективность¹⁹⁵⁰. Цианид тетрабутиламмония превращает первичный спирт в соответствующий нитрил в присутствии RPh_3/DDX ¹⁹⁵¹. Спирты превращают в цианиды при действии трифенилфосфина и бромциана¹⁹⁵².

Цианид натрия в ГМФА селективно расщепляет метиловые эфиры в присутствии сложных этиловых эфиров¹⁹⁵³:



OS I, 46, 107, 156, 181, 254, 256, 536; II, 292, 376; III, 174, 372, 557; IV, 438, 496, 576; V, 578, 614.

10-76 Прямое превращение алкилгалогенидов в альдегиды и кетоны

Формил-де-галогенирование



Прямое превращение алкилбромидов в альдегиды с увеличением длины цепи на один атом углерода можно осуществить¹⁹⁵⁴ действием тетракарбонилферрата(–II) натрия¹⁹⁵⁵ (*реагент Коллмана*) в присутствии трифенилфосфина с последующим разложением 179 уксусной кислотой. Реагент $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$ получают взаимодействием пентакарбонила железа $\text{Fe}(\text{CO})_5$ с амальгамой натрия в ТГФ. Хорошие выходы дают первичные алкилбромиды, в случае же вторичных алкилбромидов выходы ниже. С бензилбромидом реакция не дает удовлетворительных результатов, но сообщалось о хорошем выходе кетона в реакции бензилхлорида и арилиодидов¹⁹⁵⁶. Первоначально при взаимодействии RX и $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$ образуется ион $\text{RFe}(\text{CO})_4^-$, который можно выделить¹⁹⁵⁷, и этот ион затем взаимодействует с трифенилфосфином (Ph_3P) с образованием 179¹⁹⁵⁸.

Метод позволяет получать кетоны шестью различными способами¹⁹⁵⁹:

- 1) вместо разложения продукта 179 уксусной кислотой во взаимодействие с 179 вступает вторичный алкилгалогенид ($\text{R}'\text{X}$);

¹⁹⁴⁹ Sasaki, M.; Tanino, K.; Hirai, A.; Miyashita, M. *Org. Lett.* 2003, 5, 1789.

¹⁹⁵⁰ Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* 2000, 2, 1001.

¹⁹⁵¹ Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Akhlaghinia, B.; Nowrouzi, N. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 2562.

¹⁹⁵² Tarrade-Matha, A.; Pillon, F.; Doris, E. *Synth. Commun.* 2010, 40, 1646.

¹⁹⁵³ Müller, P.; Siegfried, B. *Helv. Chim. Acta* 1974, 57, 987.

¹⁹⁵⁴ Cooke, Jr., M. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 6080.

¹⁹⁵⁵ См. Collman, J. P. *Acc. Chem. Res.* 1975, 8, 342. Также см. Brunet, J. *Chem. Rev.* 1990, 90, 1041.

¹⁹⁵⁶ Dolhem, E.; Barhdadi, R.; Folest, J. C.; Nédélec, J. Y.; Troupel, M. *Tetrahedron* 2001, 57, 525.

¹⁹⁵⁷ Siegl, W. O.; Collman, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 2516.

¹⁹⁵⁸ См. Collman, J. P.; Finke, R. G.; Cawse, J. N.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 4766.

¹⁹⁵⁹ См. Collman, J. P.; Hoffman, N. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 2689.

- 2) исключение стадии взаимодействия RX и PPh_3 с последующим взаимодействием с $R'X$;
 - 3) обработка $Na_2Fe(CO)_4$ действием RX в присутствии CO^{1955} с последующей обработкой $R'X$;
 - 4) обработка $Na_2Fe(CO)_4$ ацилгалогенидом с последующей обработкой эпоксидом с образованием α, β -ненасыщенного кетона¹⁹⁶⁰.
- Последние вариации включают:
- 5) взаимодействие алкилгалогенидов или тозилатов с $Na_2Fe(CO)_4$ в присутствии этилена с образованием алкилэтилкетонов¹⁹⁶¹;
 - 6) получение пятичленных циклических кетонов при использовании 1,4-дигалогенидов¹⁹⁶².

При другом подходе кетон получают напрямую, в одну стадию, в условиях электролиза алкилхлорида $Fe(CO)_5$ никелевым катализатором¹⁹⁶³. На первой стадии способов 1, 2 и 3 можно использовать первичные бромиды, иодиды и тозилаты, а также вторичные тозилаты. Вторая стадия первых четырех способов требует применения более активных субстратов, таких как первичные иодиды, или тозилаты, или бензилгалогениды. Способ 5 подходит как для первичных, так и для вторичных субстратов.

Известны и другие ацилметаллоорганические реагенты. Например, ацилциркониевый реагент $[RCOZr(Cl)Cp_2]$ взаимодействует с аллилбромидом в присутствии CuI с образованием соответствующего кетона, однако реакция сопровождается аллильной перегруппировкой¹⁹⁶⁴.

Симметричные кетоны R_2CO можно получить обработкой первичных алкил- или бензилгалогенидов действием $Fe(CO)_5$ в условиях межфазного катализа¹⁹⁶⁵ или из RX -галогенида (R = первичный алкил-, арил-, аллил- или бензилгалогенид) и CO электрохимическим методом с никелевым комплексом¹⁹⁶⁶. Арил-, бензил-, винил- и аллилгалогениды можно превратить в альдегиды обработкой CO и Bu_3SnH в присутствии $Pd(0)$ -катализатора¹⁹⁶⁷. Проведению этой реакции не препятствуют различные функциональные группы. В некоторых методиках получение кетонов катализируется палладиевыми комплексами. Алкиларилкетоны образуются с хорошими выходами при обработке смеси арилиодида, алкилиодида, $Zn-Cu$ и CO ($ArI + RI + CO \rightarrow RCOAr$)¹⁹⁶⁸. Винилгалогениды взаимодействуют с производными винилола в присутствии CO с образованием не-

¹⁹⁶⁰ Yamashita, M.; Yamamura, S.; Kurimoto, M.; Suemitsu, R. *Chem. Lett.* 1979, 1067.

¹⁹⁶¹ Cooke Jr., M. P.; Parلمان, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 6863. См., однако, McMurry, J. E.; Andrus, A. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 4687 и ссылки, приведенные там же.

¹⁹⁶² Yamashita, M.; Uchida, M.; Tashika, H.; Suemitsu, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1989, 62, 2728.

¹⁹⁶³ Dolhem, E.; Ocafrain, M.; Nédélec, J. Y.; Troupel, M. *Tetrahedron* 1997, 53, 17089.

¹⁹⁶⁴ Hanzawa, Y.; Narita, K.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 109.

¹⁹⁶⁵ des Abbayes, H.; Clément, J.; Laurent, P.; Tanguy, G.; Thilmont, N. *Organometallics* 1988, 7, 2293.

¹⁹⁶⁶ Garnier, L.; Rollin, Y.; Périchon, J. *J. Organomet. Chem.* 1989, 367, 347.

¹⁹⁶⁷ Baillargeon, V. P.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 452. См. также Ben-David, Y.; Portnoy, M.; Milstein, D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 1816.

¹⁹⁶⁸ Tamaru, Y.; Ochiai, H.; Yamada, Y.; Yoshida, Z. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 3869.

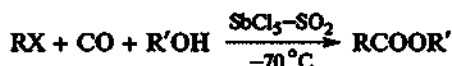
симметричных дивинилкетон¹⁹⁶⁹. Арил-, винил- и бензилгалогениды можно превращать в метилкетоны ($RX \rightarrow RCOMe$)¹⁹⁷⁰ по реакции с (α -этоксивинил)трибутилоловом $[Bu_3SnC(OEt)=CH_2]$. Сообщалось также о применении Sml_2 для превращения алкилхлоридов в кетоны в присутствии CO при 50 атм¹⁹⁷¹.

Превращение алкилгалогенидов в альдегиды и кетоны можно осуществить и косвенным путем (реакция 10-71). См. также реакцию 12-33.

OS VI, 807.

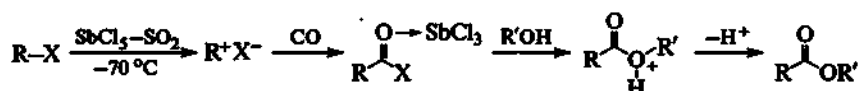
10-77 Карбонилирование алкилгалогенидов, спиртов или алканов

Алкоксикарбонил-де-галогенирование



В прямом методе получения карбоновой кислоты алкилгалогенид обрабатывают $NaNO_2$ в уксусной кислоте и ДМСО¹⁹⁷². Взаимодействие алкилгалогенида с $ClCOCO_2Me$ и $(Bu_3Sn)_2$ в фотохимических условиях приводит к соответствующему сложному метиловому эфиру¹⁹⁷³.

Для превращения алкилгалогенидов в карбоновые кислоты или их производные с увеличением длины углеродной цепи на один атом разработано несколько методов. Все они основываются на применении монооксида углерода или карбониллов металлов¹⁹⁷⁴. Алкилгалогенид при обработке $SbCl_5-SO_2$ при $-70^\circ C$ диссоциирует с образованием соответствующего карбокатиона (см. т. 1, разд. 5.1.2). В присутствии монооксида углерода и спирта сложный эфир карбоновой кислоты образуется согласно следующей последовательности превращений¹⁹⁷⁵:



¹⁹⁶⁹ Goure, W. F.; Wright, M. E.; Davis, P. D.; Labadie, S. S.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 6417. См. Merrifield, J. H.; Godschalx, J. P.; Stille, J. K. *Organometallics* 1984, 3, 1108.

¹⁹⁷⁰ Kosugi, M.; Sumiya, T.; Obara, Y.; Suzuki, M.; Sano, H.; Migita, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1987, 60, 767.

¹⁹⁷¹ Ogawa, A.; Sumino, Y.; Nanke, T.; Ohya, S.; Sonoda, N.; Hirao, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 2745.

¹⁹⁷² Matt, C.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 234.

¹⁹⁷³ Kim, S.; Jon, S. Y. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 7317.

¹⁹⁷⁴ См. Colquhoun, H. M.; Holton, J.; Thompson, D. J.; Twigg, M. V. *New Pathways for Organic Synthesis*, Plenum, NY, 1984, pp. 199–204, 212–220, 234–235. Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1684–1685, 1694–1698, 1702–1704.

¹⁹⁷⁵ Puzitskii, K. V.; Pirozhkov, S. D.; Ryabova, K. G.; Myshenkova, T. N.; Éidus, Ya. T. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* 1974, 23, 192.

Такой же результат достигается действием концентрированной H_2SO_4 , насыщенной CO ¹⁹⁷⁶. Очевидно, что удовлетворительные результаты получаются только в случае третичных галогенидов; с вторичными алкилгалогенидами реакция дает главным образом продукты перегруппировки. Подобное взаимодействие происходит и с алканами, имеющими третичный атом водорода, при использовании системы $\text{HF-SbF}_5\text{-CO}$ ¹⁹⁷⁷. В зависимости от того, воду или спирт используют для сольволиза реакционной смеси, в результате реакции образуются карбоновые кислоты или их эфиры. При этом спирты с числом атомов более семи подвергаются фрагментации¹⁹⁷⁸. Подобным же образом третичные спирты¹⁹⁷⁹ взаимодействуют с серной кислотой H_2SO_4 и CO (которые часто получают из HCOOH и серной кислоты H_2SO_4 в растворе) с образованием тризамещенных уксусных кислот в процессе, названном *реакцией Коха-Хаафа* (*Koch-Haaf reaction*) (см. также реакцию 15-35)¹⁹⁸⁰. Если в качестве субстрата используется первичный или вторичный спирт, то первоначально образующийся карбокатион перегруппировывается в третичный ион до взаимодействия с CO . Лучших результатов можно достичь при использовании вместо серной кислоты трифторметансульфоновой кислоты ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$)¹⁹⁸¹. Иодоспирты превращали в лактоны в условиях радикальных реакций (с ДАК, аллильным SnBu_3) и CO при 45 атм¹⁹⁸².

Другой метод¹⁹⁸³ превращения алкилгалогенидов в сложные эфиры состоит в обработке галогенида карбонилем никеля $[\text{Ni}(\text{CO})_4]$ в присутствии спирта и его сопряженного основания¹⁹⁸⁴. Если R' — первичная группа, то RX может быть только винил- или арилгалогенидом, причем винильная группа R взаимодействует с сохранением конфигурации. Следовательно, карбокатион не является интермедиатом в этой реакции. Если R' — третичная группа, то R может быть первичной алкильной, а также винильной или арильной группой. Это один из немногих методов синтеза сложных эфиров из третичных спиртов. Наилучших результатов можно достичь, применяя алкилиодиды, немного хуже реакция идет с ал-

¹⁹⁷⁶ Takahashi, Y.; Yoneda, N. *Synth. Commun.* 1989, 19, 1945.

¹⁹⁷⁷ Paatz, R.; Weisgerber, G. *Chem. Ber.* 1967, 100, 984. См. Akhrem, I.; Afanas'eva, L.; Petrovskii, P.; Vitt, S.; Orlinov, A. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 9903.

¹⁹⁷⁸ Yoneda, N.; Takahashi, Y.; Fukuhara, T.; Suzuki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1986, 59, 2819.

¹⁹⁷⁹ См. Bahrman, H.; Cornils, B. в Falbe, J. *New Syntheses with Carbon Monoxide*, Springer, NY, 1980, pp. 226–241; Piacenti, F.; Bianchi, M. в Wender, I.; Pino, P. *Organic Syntheses via Metal Carbonyls*, Vol. 2, Wiley, NY, 1977, pp. 1–42.

¹⁹⁸⁰ См. Bahrman, H. в Falbe, J. *New Syntheses with Carbon Monoxide*, Springer, NY, 1980, pp. 372–413.

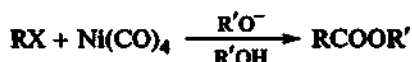
¹⁹⁸¹ Booth, B. L.; El-Fekky, T. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 2441.

¹⁹⁸² Kreimerman, S.; Ryu, I.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Org. Lett.* 2000, 2, 389.

¹⁹⁸³ См. Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, 2nd ed.; University Science Books: Mill Valley, CA, 1987, pp. 749–768; Anderson, G. K.; Davies, J. A. в Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 3, Wiley, NY, pp. 335–359; Heck, R. F. *Adv. Catal.*, 1977, 26, 323; Cassar, L.; Chiusoli, G. P.; Guerrieri, F. *Synthesis* 1973, 509.

¹⁹⁸⁴ Ссылка отсутствует в первоисточнике.

килбромидами. В присутствии амина, по крайней мере, в некоторых случаях возможно непосредственно выделить амид.



Еще один метод превращения алкилгалогенидов в производные карбоновых кислот заключается в применении $Na_2Fe(CO)_4$. Как уже обсуждалось для реакции 10-76, первичные и вторичные алкилгалогениды и алкилтозилаты взаимодействуют с этим реагентом с образованием иона $RFe(CO)_4^-$ или, в присутствии CO, иона $RCOFe(CO)_4^-$. Обработка ионов $RFe(CO)_4^-$ или $RCOFe(CO)_4^-$ кислородом или гипохлоритом натрия дает после гидролиза карбоновую кислоту¹⁹⁸⁵.

Альтернативный путь состоит в следующем: $RFe(CO)_4^-$ или $RCOFe(CO)_4^-$ взаимодействует с галогеном (например, I_2) в присутствии спирта с образованием сложного эфира¹⁹⁸⁶ или, в присутствии вторичного амина или воды, с образованием амида или свободной кислоты соответственно. Оба иона, $RFe(CO)_4^-$ и $RCOFe(CO)_4^-$, полученные из первичных R, дают высокие выходы продуктов. Со вторичными R наилучших результатов можно достичь в ТГФ при использовании ионов $RCOFe(CO)_4^-$, полученных из вторичных тозилатов. R может содержать сложноэфирные и кетогруппы, которые при этом не затрагиваются. Сложные эфиры карбоновых кислот RCO_2R' также получают при обработке первичных галогенидов RX алкоголятами $R'O^-$ в присутствии пентакарбонила железа $[Fe(CO)_5]$ ¹⁹⁸⁷. Здесь $RCOFe(CO)_4^-$, по-видимому, является промежуточным соединением.



Комплексы палладия также катализируют карбонилирование галогенидов¹⁹⁸⁸. Арил- (см. реакцию 13-15)¹⁹⁸⁹, винил-¹⁹⁹⁰, бензил- и аллилгалогениды (особенно иодиды) можно превратить в сложные эфиры действием монооксида углерода, спирта или алкоголята и палладиевого комплекса¹⁹⁹¹. Катализируемое палладием карбонилирование органических

¹⁹⁸⁵ Collman, J. P.; Winter, S. R.; Komoto, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 249.

¹⁹⁸⁶ Collman, J. P.; Winter, S. R.; Komoto, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 249; Masada, H.; Mizuno, M.; Suga, S.; Watanabe, Y.; Takegami, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1970, 43, 3824.

¹⁹⁸⁷ Yamashita, M.; Mizushima, K.; Watanabe, Y.; Mitsudo, T.; Takegami, Y. *Chem. Lett.* 1977, 1355. См. также Tanguy, G.; Weinberger, B.; des Abbayes, H. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4005.

¹⁹⁸⁸ См. Gulevich, Yu. V.; Bumagin, N. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.* 1988, 57, 299, pp. 303-309; Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, NY, 1985, pp. 348-356, 366-370. См. Kormos, C. M.; Leadbeater, N. E. *Synlett* 2007, 2006.

¹⁹⁸⁹ См. Bessard, Y.; Cretaz, R. *Heterocycles* 1999, 51, 2589.

¹⁹⁹⁰ См. Cacchi, S.; Morera, E.; Ortari, G. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 1109.

¹⁹⁹¹ Kiji, J.; Okano, T.; Higashimae, Y.; Kukui, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1996, 69, 1029.

соединений индия в присутствии метанола дает метиловые эфиры¹⁹⁹². Сообщалось о подобной реакционной способности для винилтрифлатов¹⁹⁹³. α -Галогенкетоны превращаются в сложные β -кетоз эфиры при действии CO, спирта, NBu_3 в присутствии палладиевого катализатора при 110°C ¹⁹⁹⁴. Использование амина вместо спирта или алкоголята приводит к амиду¹⁹⁹⁵. Взаимодействие с амином, ДАК, CO и тетраалкилоловом в качестве катализатора также приводит к амиду¹⁹⁹⁶. Бензил- и аллилгалогениды превращали в карбоновые кислоты электрокаталитическим действием CO и иминного комплекса кобальта¹⁹⁹⁷. Винилгалогениды были также превращены действием CO и цианида никеля в условиях фазового переноса¹⁹⁹⁸. Аллильные O-фосфаты приводили к аллил-амидам в реакции с CO и $\text{SiTi}=\text{NTMS}$ в присутствии палладиевого катализатора¹⁹⁹⁹. Терминальные алкины превращали в сложные алкинильные эфиры при использовании CO, PdBr_2 , CuBr_2 в метаноле и бикарбоната натрия²⁰⁰⁰.

Для превращения алкилгалогенидов в производные карбоновых кислот можно использовать другие металлоорганические реагенты. Бензильные галогениды превращают в эфиры с CO в присутствии комплекса родия²⁰⁰¹. Существуют варианты введения R' -группы с помощью сложного эфира ($\text{R}'_2\text{O}$)²⁰⁰² или алкоголятов Al, Ti либо Zr²⁰⁰³. Взаимодействие алкена, первичного спирта и CO в присутствии Rh-катализатора приводит к карбонилированию алкена с образованием соответствующего сложного эфира²⁰⁰⁴. Из винилтрифлатов получают сопряженные карбоновые кислоты действием CO_2 в присутствии никелевого катализатора²⁰⁰⁵. Реакция с α,ω -дионидом, Bu_4NF и $\text{Mo}(\text{CO})_6$ дала соответствующий лактон²⁰⁰⁶.

¹⁹⁹² Zhao, Y.; Jin, L.; Li, P.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 9429.

¹⁹⁹³ Jutand, A.; Négri, S. *Synlett* 1997, 719.

¹⁹⁹⁴ Lapidus, A. L.; Eliseev, O. L.; Bondarenko, T. N.; Sizan, O. E.; Ostapenko, A. G.; Beletskaya, I. P. *Synthesis* 2002, 317.

¹⁹⁹⁵ Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 3327. См. также Cai, M.-Z.; Song, C.-S.; Huang, X. *Synth. Commun.* 1997, 27, 361; Screttas, C. G.; Steele, B. R. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1990, 22, 271, pp. 288–314; Satoh, T.; Ikeda, M.; Kushino, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 2662.

¹⁹⁹⁶ Ryu, I.; Nagahara, K.; Kambe, N.; Sonoda, N.; Kreimerman, S.; Komatsu, M. *Chem. Commun.* 1998, 1953.

¹⁹⁹⁷ Isse, A. A.; Gennaro, A. *Chem. Commun.* 2002, 2798.

¹⁹⁹⁸ Alper, H.; Amer, I.; Vasapollo, G. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2615. См. также Amer, I.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 927.

¹⁹⁹⁹ Ueda, K.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2907. Внутримолекулярное карбонилирование для создания циклического амида см. в Trost, B. M.; Ameriks, M. K. *Org. Lett.* 2004, 6, 1745.

²⁰⁰⁰ Li, J.; Jiang, H.; Chen, M. *Synth. Commun.* 2001, 31, 199.

²⁰⁰¹ В качестве примера см. Giroux, A.; Nadeau, C.; Han, Y. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 7601.

²⁰⁰² Buchan, C.; Hamel, N.; Woell, J. B.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5743.

²⁰⁰³ Woell, J. B.; Fergusson, S. B.; Alper, H. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2134.

²⁰⁰⁴ Yokoa, K.; Tatamidani, H.; Fukumoto, Y.; Chatani, N. *Org. Lett.* 2003, 5, 4329.

²⁰⁰⁵ Senboku, H.; Kanaya, H.; Tokuda, M. *Synlett* 2002, 140.

²⁰⁰⁶ Imbeaux, M.; Mestdagh, H.; Moughamir, K.; Rolando, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992, 1678.

Известны случаи двойного карбонилирования. В этих реакциях две молекулы монооксида углерода внедряются в продукт, что приводит к образованию α -кетокислот или их производных²⁰⁰⁷. Лучшие результаты достигали при получении α -кетоамидов с применением в качестве катализатора комплекса палладия²⁰⁰⁸. Группа R, как правило, является арильной или винильной²⁰⁰⁹. Для получения α -кетокислот²⁰¹⁰ или сложных эфиров²⁰¹¹ нужны более жесткие условия. Сообщалось о синтезе α -гидроксикислот из арилиодидов в присутствии спирта, действующего как восстанавливающий реагент²⁰¹². При использовании кобальтового катализатора требуется более низкое давление CO²⁰⁰⁷.

OS V, 20, 739.

²⁰⁰⁷ Обзоры см. Collin, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1988, 976.

²⁰⁰⁸ Kobayashi, T.; Tanaka, M. *J. Organomet. Chem.* 1982, 233, C64; Ozawa, F.; Sugimoto, T.; Yuasa, Y.; Santra, M.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *Organometallics* 1984, 3, 683.

²⁰⁰⁹ Son, T.; Yanagihara, H.; Ozawa, F.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, 61, 1251.

²⁰¹⁰ Tanaka, M.; Kobayashi, T.; Sakakura, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 837.

²⁰¹¹ См. Ozawa, F.; Kawasaki, N.; Okamoto, H.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *Organometallics* 1987, 6, 1640.

²⁰¹² Kobayashi, T.; Sakakura, T.; Tanaka, M. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 2721.

РЕАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКОГО ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Большинство реакций замещения у алифатического атома углерода представляют собой реакции нуклеофильного замещения. Для ароматических систем ситуация обратная, так как высокая электронная плотность ароматического кольца приводит к тому, что оно выступает в качестве основания Льюиса или в качестве основания Брёнстеда–Лоури в зависимости от вида положительных частиц. При электрофильном замещении атакующей ароматическое кольцо частицей является положительный ион, положительная часть диполя или индуцированного диполя. Уходящая группа (электрофуг) обязательно должна отщепляться без своей электронной пары. В реакциях нуклеофильного замещения уходящими группами в основном выступают те, которые более всего склонны нести неподеленную пару: Br^- , H_2O , OTs^- и т. п., т. е. наиболее слабые основания. В реакциях электрофильного замещения важнейшие уходящие группы — это те, которые наиболее устойчивы без пары электронов, необходимой для заполнения внешней оболочки, т. е. самые слабые кислоты Льюиса¹. Влияние растворителей для разных случаев может быть различным и более подробно оно будет рассмотрено в разд. 11.6.

11.1. МЕХАНИЗМЫ

Реакции электрофильного замещения отличаются от реакций нуклеофильного замещения прежде всего тем, что для большинства из них реализуется только один механизм по отношению к субстрату². Согласно этому механизму, который мы называем *механизмом с участием аренииевых ионов*, электрофил (который можно рассматривать как кислоту Льюиса) атакует ароматическое кольцо (ведет себя в большинстве случаев как основание Льюиса) на первой стадии. Эта реакция приводит к образованию новых связей C–X и нового sp^3 -углерода в положительно заряженном интермедиате, называемом *аренииевым ионом*, где X является электрофилом. Положительно заряженный интермедиат (аренииевый ион)

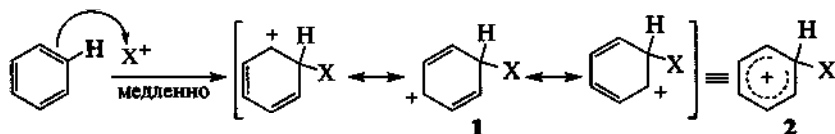
¹ Обзор электрофильных ароматических реакций в ионных жидкостях дан в Borodkin, G. I.; Shubin, V. G. *Russ. J. Org. Chem.* 2006, 42, 1745.

² См. Taylor, R. *Electrophilic Aromatic Substitution*, Wiley, NY, 1990; Katritzky, A. R.; Taylor, R. *Electrophilic Substitution of Heterocycles: Quantitative Aspects* (Vol. 47 of *Adv. Heterocycl. Chem.*), Academic Press, NY, 1990, а также Taylor, R. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 13, Elsevier, NY, 1972, pp. 1–406.

резонансно стабилизирован, но не ароматичен. Потеря протона sp^3 -углеродом, который является «соседним» по отношению к положительному углероду в арениониевом ионе ($E1$ -механизм, см. т. 4, разд. 17.1.2), вызывается реароматизацией кольца арениониевого иона с образованием ароматического замещенного продукта. Следовательно, в этом общем превращении, где X замещает H , уходящей группой становится протон. Обозначение этого механизма согласно ИЮПАК: $A_E + D_E$. Значительно реже встречается другой механизм, в котором последовательность стадий обратная, т. е. уходящая группа отщепляется до атаки электрофила. В этом случае заместитель (*не* H), присоединенный к ароматическому кольцу, отрывается еще *до того*, как присоединяется электрофил. Этот механизм, обозначаемый S_E1 , соответствует механизму S_N1 при нуклеофильном замещении. Механизмы, включающие одновременную атаку и элиминирование уходящей группы (соответствующие механизму S_N2), не встречаются вообще. Кроме того, в одном случае постулирован механизм присоединения—отщепления (см. реакцию 11-6).

11.1.1. Механизм с участием арениониевого иона³

В механизме с участием арениониевого иона электрофильные частицы можно получить различными способами, но когда H замещает X , превращение ароматического кольца в арениониевый ион во всех случаях одно и то же. Поэтому при исследовании этого механизма основное внимание уделяется установлению природы атакующей частицы и путям ее образования.



Электрофил может быть положительно заряженным ионом (X^+) или положительно заряженным диполем. Если это положительно заряженный ион, он атакует кольцо (отнимая от секстета пару электронов), что приводит к карбокатиону. Этот интермедиат представляет собой резонансный гибрид, изображенный в виде структуры 1, но часто его представляют в виде структуры 2 (атом H , который должен быть замещен атомом X , показан для удобства). Ионы этого типа называются⁴ *интермедиатами Уэланда* (Wheland intermediates), σ -*комплексами*, но в настоящее время их принято называть *арениониевыми ионами*⁵. Присущей иону стабильности, связанной

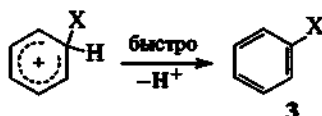
³ Этот механизм иногда называют механизмом S_E2 , потому что он бимолекулярен, но в этой книге мы оставляем это обозначение для реакций с участием алифатических субстратов (см. гл. 12).

⁴ Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 94, 808.

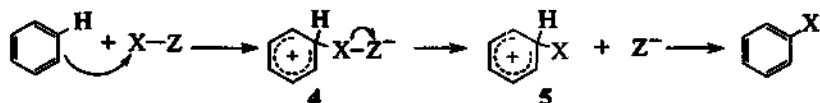
⁵ См. Brouwer, D. M.; Mackor, E. L.; MacLean, C. в Olah, G. A.; Schleyer, P. V. R. *Carbonium Ions*, Vol. 2, Wiley, NY, 1970, pp. 837–897; Perkampus, H. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1966, 4, 195.

с ароматичностью, в **1** больше нет, но ион стабилизирован резонансом. По этой причине арениониевый ион, как правило, является интермедиатом с высокой реакционной способностью, хотя иногда его все же удается выделить (см. ниже).

Карбокатионы могут взаимодействовать по-разному (см. т. 1, разд. 5.1.3), но наиболее вероятным путем взаимодействия⁶ для этого типа ионов является потеря X^+ или H^+ . На второй стадии реакции протекает с потерей протона и ароматический секстет восстанавливается в конечном продукте **3**. Вторая стадия почти всегда идет быстрее, чем первая, поэтому скоростью определяющей является первая стадия, и реакция имеет второй порядок (кроме тех случаев, когда образование атакующих частиц происходит еще медленнее и концентрация ароматического соединения вообще не входит в выражение для скорости). При потере Y^+ реакция не происходит, но при потере H^+ происходит ароматическое замещение, и для легкого удаления H^+ необходимо основание (в большинстве случаев — противоионы электрофильных частиц, хотя для этого может использоваться и растворитель).



В случае когда атакующая частица представляет собой диполь, а не ион, продукт должен быть нейтральным, если только в ходе процесса часть диполя не отщепилась со своей парой электронов, как в превращении **4** → **5**. Заметим, что, когда ароматическое кольцо атакует X , Z может отрываться напрямую с образованием **5**.



Электрофильные частицы и пути их образования для каждого случая обсуждаются отдельно.

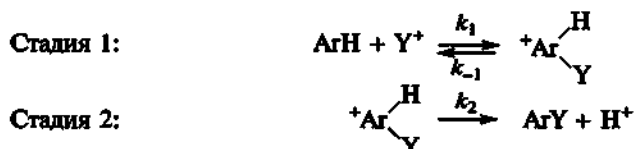
Доказательства механизма с участием арениониевого иона можно разделить на две группы. Рассмотрим их подробнее.

- 1. Изучение изотопных эффектов.** Если ион водорода отщепляется до атаки электрофила (механизм S_E1) или если атака и элиминирование происходят одновременно, должен наблюдаться значительный изотопный эффект (т. е. замещение в дейтерированных субстратах должно идти медленнее, чем в недеийтерированных), поскольку в лимитирующей стадии реакции в каждом из этих случаев происходит разрыв связи $C-H$. В механизме же с участием арениониевых ионов на лимитирующей стадии реакции разрыва связи $C-H$ не происходит, поэтому изотопный эффект наблюдаться не должен. Было проведено большое число исследований и в большинстве случаев (особенно при

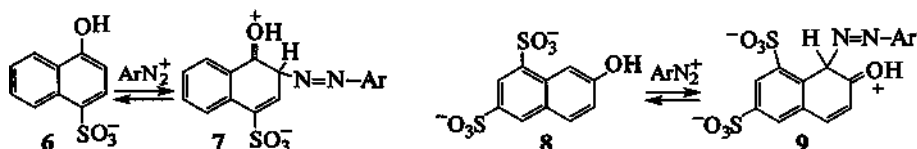
⁶ de la Mare, P. B. D. *Acc. Chem. Res.* 1974, 7, 361.

нитровании) изотопный эффект не наблюдался⁷. Такой результат не согласуется ни с механизмом S_E1 , ни с синхронным механизмом.

Однако во многих других случаях изотопный эффект все же был обнаружен. Но поскольку величина его обычно значительно ниже, чем можно ожидать как для механизма S_E1 , так и для синхронного механизма (например, 1–3 для k_H/k_D вместо 6–7), то объяснение следует искать в другом месте. Если уходящей группой является водород, механизм с участием аренииевых ионов можно записать в следующем виде:



Наиболее достоверным обоснованием малых изотопных эффектов является их появление вследствие обратимости реакции на стадии 1 при действии эффекта перераспределения (*partitioning effect*)⁸. Скорость превращения ArHY^+ в ArH , должна быть практически такой же, как и скорость превращения ArDY^+ (или ArTY^+) в ArD (или ArT), так как связь $\text{Ar}-\text{H}$ не разрывается. Однако ArY должен быстрее образовываться из ArHY^+ , чем из ArDY^+ или из ArTY^+ , поскольку этот процесс включает расщепление связи $\text{Ar}-\text{H}$. Если $k_2 \gg k_{-1}$, то это различие не имеет значения, ведь подавляющее большинство интермедиатов превращается в продукт, скорость определяется только медленной стадией ($k_1[\text{ArH}][\text{Y}^+]$) и не следует ожидать изотопного эффекта. Однако в случае $k_2 \leq k_{-1}$ реакция возврата к исходным веществам начинает играть более важную роль. Если k_2 для ArDY^+ (или ArTY^+) меньше, чем k_2 для ArHY^+ , а k_{-1} для них одинаковы, то большая часть ArDY^+ вновь превращается в исходные соединения. Это означает, что k_2/k_{-1} (фактор распределения) для ArDY^+ меньше, чем для ArHY^+ ; следовательно, общая реакция для ArD идет медленнее, чем для ArH , и изотопный эффект наблюдается.



Одно обстоятельство, которое может влиять на соотношение k_2/k_{-1} , это стерические препятствия. Так, при сочетании 6 с солью диазония изотопный эффект не наблюдался, в то время как сочетание 8 дает соотношение $k_H/k_D = 6,55^9$. По стерическим причинам для 9 потерять

⁷ Berglund-Larsson, U.; Melander, L. *Ark. Kemi* 1953, 6, 219. См. также Zollinger, H. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1964, 2, 163.

⁸ См. Hammett, L. P. *Physical Organic Chemistry*, 2nd ed., McGraw-Hill, NY, 1970, pp. 172–182.

⁹ Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta* 1955, 38, 1597, 1617, 1623.

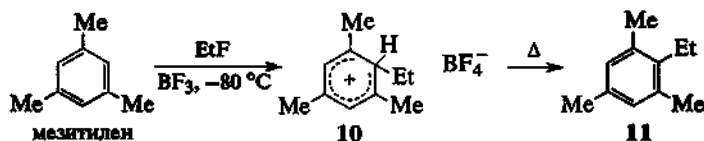
протон намного сложнее (затруднен подход основания), чем для 7, поэтому для последнего k_2 выше. А поскольку для удаления группы ArN_2^+ основания не требуется, то k_{-1} не зависит от стерических факторов¹⁰ и имеет примерно одинаковое значение в обоих случаях. Поэтому значения коэффициента распределения k_2/k_{-1} для 7 и 9 различаются достаточно значительно, чтобы субстрат 8 имел большой изотопный эффект, а для 6 он отсутствовал вовсе¹¹. Основной катализ также может оказывать влияние на коэффициент распределения, поскольку увеличение концентрации основания способствует увеличению скорости превращения интермедиата в продукт, не влияя при этом на скорость обращения интермедиата в исходное соединение. В некоторых случаях при достаточно высокой концентрации основания изотопные эффекты удается снизить или устранить.

Доказательства в поддержку механизма с участием аренониевых ионов получены также и в экспериментах по изотопному эффекту иного рода, включающих замещение типа



где $\text{M} = \text{Si}, \text{Ge}, \text{Sn}$ или Pb , а R = метильная или этильная группа. В этих реакциях протон выступает в качестве электрофила. Если действительно осуществляется механизм с участием аренонииевого иона, то изотопный эффект должен наблюдаться при использовании D_2O^+ , так как на лимитирующей стадии будет разрываться связь $\text{D}-\text{O}$. Полученные значения изотопных эффектов¹² (от 1,55 до 3,05) согласуются с механизмом с участием аренонииевого иона.

2. *Изучение выделенных интермедиатов аренонииевого иона.* Убедительное доказательство в пользу механизма с участием аренониевых ионов было получено в тех случаях, когда удалось выделить аренониевые ионы¹³. Например, 10 был выделен в твердом состоянии (температура плавления -15°C) при обработке мезитилена этилфторидом в присутствии BF_3 при -80°C . При нагревании соединения 10 получается обычный продукт замещения 11¹⁴.



¹⁰ Snyckers, F.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta* 1970, 53, 1294.

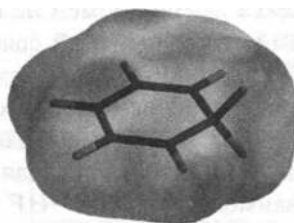
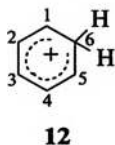
¹¹ Myhre, P. C.; Beug, M.; James, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 2105; Marton, J. *Acta Chem. Scand.* 1969, 23, 3321, 3329.

¹² Bott, R. W.; Eaborn, C.; Greasley, P. M. *J. Chem. Soc.* 1964, 4803.

¹³ См. Koptug, V. A. *Top. Curr. Chem.* 1984, 122, 1; *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* 1974, 23, 1031; Shteingarts, V. D. *Russ. Chem. Rev.* 1981, 50, 735; Farcasiu, D. *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 46.

¹⁴ Olah, G. A.; Kuhn, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 6541; Effenberger, F. *Acc. Chem. Res.* 1989, 22, 27.

В системе $\text{HF}-\text{SbF}_5-\text{SO}_2\text{ClF}-\text{SO}_2\text{F}_2$ при -134°C^{15} был получен даже простейший бензолониевый ион (12), который был исследован спектрально.



Спектры ЯМР ^{13}C бензолониевого¹⁶ и пентаметилбензолониевого¹⁷ ионов представляют данные о распределении заряда, изображенного с помощью структур 12 (см. распределение электронной плотности для арениониевых ионов 13). В соответствии с картинкой атомы углерода в положениях 1, 3 и 5, каждый из которых должен иметь заряд, равный $+\frac{1}{2}$, должны характеризоваться большими химическими сдвигами в спектрах ЯМР, чем в положениях 2 и 4, которые не заряжены. (Обратите внимание, что атомы C(1), C(3), C(5) (нумерация взята из 12) изображены светлее, что указывает на меньшую плотность электронов в 13, в то время как C(2), C(4) — темнее, более высокая электронная плотность.) Эксперимент подтверждает это. Например, в ЯМР-спектрах ^{13}C соединения 12 наблюдаются следующие сдвиги: C(3) — 178,1; C(1) и C(5) — 186,6; C(2) и C(4) — 136,9; C(6) — 52,2¹⁶.

В т. 1, гл. 3 указывалось, что положительные ионы могут образовывать комплексы с π -системами. Поскольку первая стадия электрофильного замещения включает атаку положительного иона ароматического кольца, то предполагается¹⁸, что вначале образуется π -комплекс (представлен в виде 14), который затем превращается в арениониевый ион 15¹⁹. Удастся получить устойчивые растворы арениониевых ионов или π -комплексов (например, с Br_2 , I_2 , пикриновой кислотой, Ag^+ или HCl)²⁰. Так, при обработке ароматического углеводорода действием HCl образуется π -комплекс, а обработка HCl в присутствии кислоты Льюиса (например, AlCl_3) дает арениониевые ионы. Получающиеся при этом растворы обладают совершенно различными свойствами. Например, растворы арениониевых ионов окрашены и проводят электрический ток (что указывает на

¹⁵ Olah, G. A.; Schlosberg, R. H.; Porter, R. D.; Mo, Y. K.; Kelly, D. P.; Mateescu, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 2034.

¹⁶ Olah, G. A.; Staral, J. S.; Asencio, G.; Liang, G.; Forsyth, D. A.; Mateescu, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 6299.

¹⁷ Lyerla, J. R.; Yannoni, C. S.; Bruck, D.; Fyfe, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 4770.

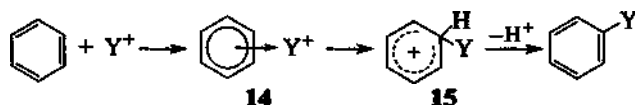
¹⁸ Dewar, M. J. S. *Electronic Theory of Organic Chemistry*; Clarendon Press: Oxford, 1949.

¹⁹ См. Hubig, S. M.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 6807.

²⁰ См. Gallivan, J. P.; Dougherty, D. A. *Org. Lett.* 1999, 1, 103; Rosokha, S. V.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1727.

присутствие положительных и отрицательных ионов), тогда как π -комплекс, образующийся из HCl и бензола, бесцветен и его раствор не обладает проводимостью. Более того, при использовании DCl для получения π -комплекса дейтерий-обмен не происходит (так как между электрофилом и кольцом нет ковалентной связи), а образование арениониевого иона под действием DCl и $AlCl_3$ сопровождается дейтерий-обменом.

В табл. 11.1 приведена относительная стабильность некоторых метилированных арениониевых ионов и π -комплексов. Приведенные данные для арениониевых ионов установлены исходя из относительной основности субстратов при взаимодействии с HF^{21} . Стабильность π -комплексов определяется константами равновесия для реакции²² между ароматическим углеводородом и HCl. Как следует из этих данных, относительные устойчивости частиц двух типов сильно отличаются друг от друга: при введении метильных групп стабильность π -комплексов изменяется незначительно, в то время как устойчивость арениониевых ионов варьируется в широких пределах. Следует отметить, что стабильные арениониевые ионы были получены из больших полициклических ароматических углеводородов, связанных метиленовым мостиком²³.



Как можно установить, лежит ли комплекс 14 на пути реакции? Если это так, то:

- 1) либо образование 14 является лимитирующей стадией (превращение 14 в 15 происходит намного быстрее);
- 2) либо образование 14 проходит быстрее и лимитирующей стадией является превращение 14 в 15.

Ответ на вопрос, какие частицы образуются на лимитирующей стадии конкретной реакции, дают данные о стабильности комплексов, приведенные в табл. 11.1. Измеряют относительные скорости реакции данного электрофила с рядом соединений, перечисленных в табл. 11.1. Если относительные скорости соизмеримы со значениями стабильности арениониевых ионов, то можно сделать вывод о том, что арениониевый ион образуется в медленной стадии; если же они соизмеримы со значениями стабильности π -комплексов, последние образуются в медленной стадии²⁴. При проведении таких экспериментов в большинстве случаев оказывается, что ряд относительных скоростей ближе к ряду стабильности арениониевых ионов, а не π -комплексов. Для примера в табл. 11.1 приведены скорости хлорирования²². Аналогичные результаты получены в реакции бромирования Bz_2 в уксусной кислоте²⁵ при комнатной температуре и при ацетилировании

²¹ Kilpatrick, M.; Luborsky, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 577.

²² Brown, H. C.; Brady, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 3570.

²³ Laali, K. K.; Okazaki, T.; Harvey, R. G. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 3977.

²⁴ Condon, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 2528.

²⁵ Brown, H. C.; Stock, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 1421.

Таблица 11.1. Относительная стабильность аренионных ионов и π -комплексов и относительные скорости хлорирования и нитрования^a

Заместитель	Относительная стабильность		Относительная скорость	
	аренионных ионов ^b	π -комплексов ^c	хлорирования ^d	нитрования ^e
Отсутствует (бензол)	0,09	0,61	0,0005	0,51
Me	0,63	0,92	0,157	0,85
<i>p</i> -ди-Me ₂	1,00	1,00	1,00	1,00
<i>o</i> -ди-Me ₂	1,10	1,13	2,10	0,89
<i>m</i> -ди-Me ₂	26	1,26	200	0,84
1,2,4-три-Me ₃	63	1,36	340	
1,2,3-три-Me ₃	69	1,46	400	
1,2,3,4-тетра-Me ₄	400	1,63	2 000	
1,2,3,5-тетра-Me ₄	16 000	1,67	240 000	
пента-Me ₅	29 900		360 000	

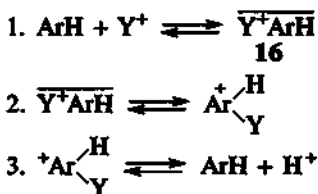
^a Значения для *p*-ксилола в каждом случае приняты за 1,00.^b См. ссылку 21.^c См. ссылку 22.^d См. ссылку 27.Перепечатано с разрешения из Kilpatrick, M.; Luborsky, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 577. Copyright © 1953, American Chemical Society.

с помощью $\text{CH}_3\text{CO}^+\text{SbF}_6^-$ ²⁶. Ясно, что в этих случаях π -комплексы либо не образуются вообще, либо если и образуются, то не в лимитирующей стадии (к сожалению, эти две возможности трудно различить).

Однако при нитровании сильным электрофилом NO_2^+ (в виде $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$) относительные скорости реакций лучше коррелируют со стабильностью π -комплексов, а не аренионных ионов (см. табл. 11.1)²⁷. Подобные результаты были получены и для бромирования системой $\text{Br}_2-\text{FeCl}_3$ в нитрометане. На основании этих результатов²⁸ принято считать, что лимитирующей стадией в рассматриваемых случаях является образование π -комплекса. Однако графический анализ данных для реакций NO_2^+ выявляет отсутствие линейной корреляции между скоростью нитрования и стабильностью π -комплексов²⁹. Этот факт ставит под сомнение

²⁶ Olah, G. A.; Kuhn, S. J.; Flood, S. H.; Hardie, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 2203.²⁷ Olah, G. A.; Kuhn, S. J.; Flood, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 4571, 4581.²⁸ Olah, G. A.; Kuhn, S. J.; Flood, S. H.; Hardie, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 1039, 1044.²⁹ Rys, P.; Skrabal, P.; Zollinger, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1972, 11, 874. См. также DeHaan, F. P.; Covey, W. D.; Delker, G. L.; Baker, N. J.; Feigon, J. F.; Miller, K. D.; Stelter, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 1336; Santiago, C.; Houk, K. N.; Perrin, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 1337.

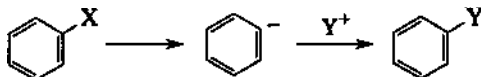
образование π -комплекса в лимитирующей стадии³⁰. Имеются также и другие доказательства, полученные из данных по позиционной селективности (см. разд. 11.9), того, что, прежде чем образуется арениониевый ион, возникает *некоторый* интермедиат, скорость появления которого может быть определяющей для всего процесса в случае сильных электрофилов. Об этом интермедиате известно немного, его называют *комплексом соударения* и обычно изображают в виде 16. Тогда механизм с участием арениониевого комплекса можно записать следующим образом³¹:



В силу рассмотренных выше причин, а также других причин маловероятно, чтобы комплекс соударения представлял собой π -комплекс; неизвестна также природа притяжения, действующего между Y^+ и ArH . Предполагают, что частицы находятся в клетке растворителя (см. также разд. 11.4). Существует доказательство (на основе изучения изомеризации, происходящей в алкильной группе, а также других наблюдений), что π -комплексы присутствуют на координате реакции от субстрата к арениониевому иону в газовой фазе при протонировании алкилбензолов³².

11.1.2. Механизм $\text{S}_{\text{E}}1$

Механизм $\text{S}_{\text{E}}1$ (*substitution electrophilic unimolecular* — замещение электрофильное мономолекулярное) встречается редко. Такой механизм возможен лишь тогда, когда уходящий атом — это атом водорода (см. реакции 11-33, 11-35), или в присутствии очень сильного основания (см. реакции 11-1, 11-10 и 11-39)³³. Он включает две стадии с промежуточным образованием карбаниона. Обозначение по системе ИЮПАК: $\text{D}_{\text{E}} + \text{A}_{\text{E}}$.



³⁰ Ridd, J. H. *Acc. Chem. Res.* 1971, 4, 248; Taylor, R.; Tewson, T. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 836; Naidenov, S. V.; Guk, Yu. V.; Golod, E. L. *J. Org. Chem. USSR* 1982, 18, 1731. Другие доказательства в пользу π -комплексов см. в Olah, G. A. *Acc. Chem. Res.* 1971, 4, 240; Olah, G. A.; Lin, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 2892; Koptug, V. A.; Rogozhnikova, O. Yu.; Detsina, A. N. *J. Org. Chem. USSR* 1983, 19, 1007; El-Dusouqui, O. M. E.; Mahmud, K. A. M.; Sulfab, Y. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 2417; Sedaghat-Herati, M. R.; Sharifi, T. *J. Organomet. Chem.* 1989, 363, 39. Подробное обсуждение см. в Banthorpe, D. V. *Chem. Rev.* 1970, 70, 295, особенно разделы VI и IX.

³¹ Stock, L. M. *Prog. Phys. Org. Chem.* 1976, 12, 21; Ridd, J. H. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1978, 16, 1.

³² Holman, R. W.; Gross, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 3560.

³³ См. также Eaborn, C.; Hornfeld, H. L.; Walton, D. R. M. *J. Chem. Soc. B* 1967, 1036.

Реакции 12-41, 12-45 и 12-46 при использовании арильных субстратов тоже идут по этому механизму.

11.2. ОРИЕНТАЦИЯ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

11.2.1. Ориентация и реакционная способность в монозамещенных кольцах бензола³⁴

В реакциях электрофильного замещения монозамещенных бензолов новая группа может вступать в *орто*-, *мета*- или *пара*-положения, а реакция может протекать медленнее или быстрее, чем с самим бензолом³⁵. Положение, в которое вступает новая группа, а также скорость реакции относительно взаимодействия с бензолом определяется группой, уже присутствующей в субстрате. Группы, приводящие к увеличению скорости реакции, называются *активирующими*, а замедляющие взаимодействие — *дезактивирующими*. Некоторые группы ориентируют замещение в основном в *мета*-положение; все они являются дезактивирующими. Другие группы направляют замещение главным образом в *орто*- и *пара*-положения. Некоторые из таких групп также дезактивирующие, но большинство — активирующие. Ориентирующее влияние групп таково, что замещение идет в то или иное положение *преобладающим* образом, но обычно не *исключительно*. Например, при нитровании нитробензола получается 93% *мета*-, 6% *орто*- и 1% *пара*-динитробензола.

Влияние различных групп на реакционную способность и ориентацию объясняется на основании резонансных эффектов и эффектов поля, поскольку они связаны со стабильностью интермедиата арениониевого иона. Для того чтобы понять, почему можно использовать такой подход, необходимо убедиться в том, что в этих реакциях образование продукта контролируется кинетически, а не термодинамически (см. т. 1, разд. 6.6). Некоторые из этих реакций необратимы, другие же обычно останавливаются задолго до достижения равновесия. *Следовательно, какой из трех возможных интермедиатов образуется, зависит не от термодинамической стабильности продуктов, а от энергии активации, необходимой для получения каждого из трех интермедиатов.* Нелегко предсказать, какая из трех величин энергии активации будет наименьшей, но можно предположить, что профиль свободной энергии должен быть подобен приведенным на рис. 6.2, а или 6.2, б (см. т. 1, гл. 6). В каждом из этих случаев переходное состояние ближе по энергии к промежуточному образуемому арениониевому иону, чем к исходным соединениям. Применяя постулат Хэммонда (см. т. 1, разд. 6.7), можно считать, что геометрия переходного

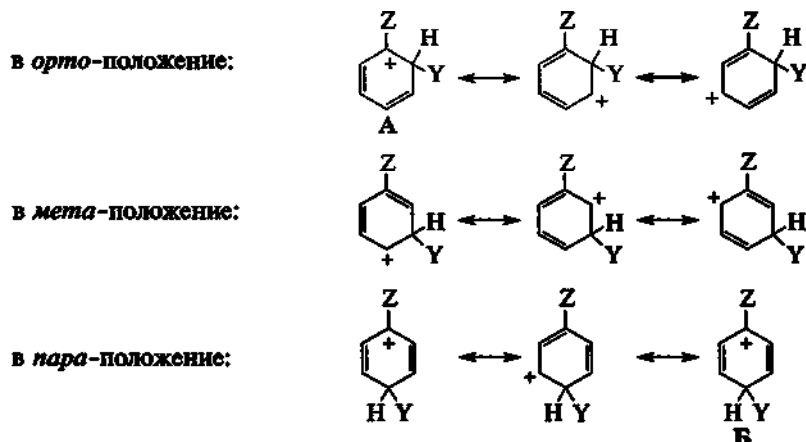
³⁴ См. Hoggett, J. G.; Moodie, R. B.; Penton, J. R.; Schofield, K. *Nitration and Aromatic Reactivity*, Cambridge University Press, Cambridge, 1971, pp. 122–145, 163–220.

³⁵ Метод получения оценок констант заместителя см. в Galabov, B.; Ilieva, S.; Schaefer III, H. F. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 6382.

состояния так же аналогична геометрии интермедиата и что все факторы, приводящие к увеличению стабильности интермедиата, будут понижать также и энергию активации процесса образования этого интермедиата.

Поскольку интермедиат, только образовавшись, быстро превращается в продукты, для предсказания того, какой продукт будет получаться предпочтительно, можно использовать относительную стабильность трех упомянутых интермедиатов. Конечно, если обратимые реакции довести до состояния равновесия, то можно получить отличное соотношение продуктов. Например, сульфирование нафталина при 80°C, когда реакция не достигает состояния равновесия, дает в основном α -нафталинсульфокислоту³⁶, тогда как при 160°C, когда равновесие достигается, преобладает β -изомер³⁷ (α -изомер термодинамически менее устойчив из-за стерического взаимодействия группы SO_3H и водорода в положении 8).

Далее представлены три возможных иона для вступления Y в *орто*-, *мета*- и *пара*-положение, и в каждом арениевом ионе, очевидно, кольцо несет положительный заряд.



Следовательно, можно предположить, что любая группа Z, обладающая электронодонорным эффектом поля (+I, Z в большинстве случаев будут нести отрицательный заряд) должна стабилизировать все три иона (в сравнении с 1), после того как произошла стабилизация положительного центра в результате передачи электрона. И наоборот, электроноакцепторные группы (-I, Z в большинстве случаев будут нести положительный заряд) будут увеличивать положительный заряд на кольце (одноименные заряды отталкиваются) и дестабилизировать арениевый ион. Образование стабилизированного иона должно происходить быстрее, чем образование бензола, который генерирует 1, а образование дестабилизированного иона должно быть медленнее. Действие эффекта поля постепенно убывает с расстоянием, поэтому наиболее значительно этот эффект проявляется у атома углерода, непосредственно соединенного с группой Z (известного как *ortho*-углерод). Из трех

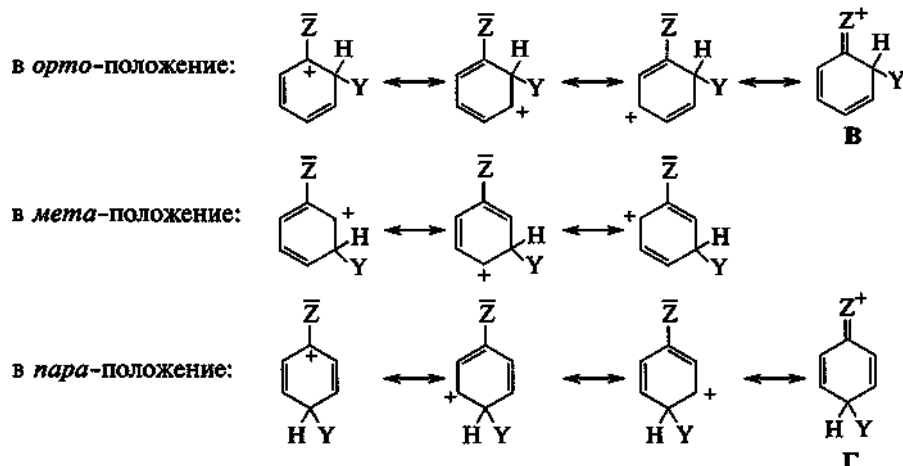
³⁶ Fierz, H. E.; Weissenbach, P. *Helv. Chim. Acta* 1920, 3, 312.

³⁷ Witt, O. N. *Bericht* 1915, 48, 743.

изображенных аренииевых ионов только *орто*- и *пара*-изомеры имеют положительный заряд на атоме углерода. Ни одна из канонических форм *мета*-замещенного иона не имеет заряда на *инсо*-углероде. Поэтому $+I$ -группы должны стабилизировать все три иона, но для *орто*- и *пара*-замещенных ионов эта стабилизация намного больше, т. е. эти группы будут не только активирующим, но также и *орто/пара*-ориентирующим воздействием. В то же время $-I$ -группы, оттягивая на себя электронную плотность, должны дестабилизировать все три иона, но главным образом дестабилизируются *орто*- и *пара*-изомеры, поэтому группы не только дезактивируют замещение, но и направляют его в *мета*-положение.

Хотя эти выводы верны сами по себе, они не во всех случаях приводят к верным предсказаниям. Во многих случаях между Z и ароматическим кольцом возникает резонансное взаимодействие, которое также оказывает влияние на относительную стабильность, в одних случаях усиливая эффект поля, в других случаях действуя в противоположном направлении.

Некоторые заместители имеют пару электронов (обычно неподеленную), которая может быть отдана кольцу. Тогда три аренииевых иона будут выглядеть так:



Для каждого иона, как и прежде, можно изобразить три канонические формы, но теперь для *орто*- и *пара*-замещенных ионов можно предложить еще по одной. Стабильность этих двух ионов возрастает не только в результате появления еще одной канонической формы, а также потому, что эта форма устойчивее других и вносит больший вклад в резонансный гибрид. Каждый атом (конечно, кроме водорода) в этих формах (В и Г) обладает полным октетом электронов, тогда как во всех остальных формах один атом углерода несет на себе секстет электронов. Такую структуру нельзя написать для *мета*-изомера. Включение этой формы в гибрид понижает энергию не только в соответствии с правилом 6 (т. 1, разд. 2.5), но и в результате делокализации положительного заряда по большей площади — в делокализации участвует и группа Z . Тогда можно ожидать, что группы с парой электронов (например, галогены) вносят

свой вклад, в отсутствие эффектов поля они будут не только направлять замещение в *орто*- и *пара*-положения, но и активировать эти положения в отношении электрофильной атаки.

На основании вышесказанного группы можно разделить на три типа.

1. *Группы, содержащие неподеленную пару электронов на атоме, соединенном с кольцом.* К этой категории относятся O^- , NR_2 , NHR , NH_2 ³⁸, OH , OR , $NHCOR$, $OCOR$, SR и четыре галогена³⁹. В реакции замещения галогены дезактивируют ароматический цикл (скорость реакции значительно меньше, чем для бензола), и это можно объяснить отличным от других энергетическим уровнем неподеленной электронной пары галогена, превышающем уровень соседней π -молекулярной орбитали бензола (π_1)⁴⁰. Однако более широко распространенным объяснением этого является *I*-эффект, характерный для галогенов. Группу SH , по-видимому, тоже следовало бы включить в эту категорию, но в случае тиофенолов атака электрофилов происходит обычно по атому серы, а не по ароматическому кольцу, поэтому с этими субстратами замещение в кольце провести невозможно⁴¹. Из рассмотрения резонансных эффектов следует, что все эти группы должны направлять замещение в *орто*- и *пара*-положения и что все они, кроме O^- , обладают электроноакцепторным эффектом поля (см. т. I, разд. 1.9). Следовательно, резонансные эффекты для этих групп важнее, чем эффекты поля. Это особенно относится к группам NR_2 , NHR , NH_2 и OH , которые оказывают *сильное* активирующее воздействие, так же как и группа O^- . Активирующий эффект других групп более умеренный, а галогены оказывают дезактивирующее воздействие. Наименьшим дезактивирующим действием обладает фтор⁴², поэтому реакционная способность фторбензолов обычно близка реакционной способности самого бензола. Дезактивирующее воздействие остальных трех галогенов примерно одинаково. Для того чтобы объяснить, почему хлор, бром и йод оказывают дезактивирующее действие на ароматическое кольцо, несмотря на их *орто/пара*-активирующее воздействие, нужно предположить, что канонические формы

³⁸ Следует помнить, что в кислом растворе кислоты амины превращаются в свои сопряженные кислоты, которые по большей части оказывают *мета*-ориентирующее влияние (тип 2). Следовательно, в кислотах (это наиболее распространенная среда для проведения реакции электрофильного замещения) аминогруппы могут ориентировать в *мета*-положение. Однако если раствор не слишком кислый, в нем будет присутствовать небольшое количество свободного амина, а так как аминогруппы оказывают активирующее влияние, а сопряженные кислоты — дезактивирующее, то *орто/пара*-ориентация часто встречается даже в кислых условиях.

³⁹ Обзор по ориентирующим и направляющим эффектам аминогрупп: Chuchani, G. в Patai, S. *The Chemistry of the Amino Group*, Wiley, NY, 1968, pp. 250–265; то же для простых эфиров: Kohnstam, G.; Williams, D. L. H. в Patai, S. *The Chemistry of the Ether Linkage*, Wiley, NY, 1967, pp. 132–150.

⁴⁰ Tomoda, S.; Takamatsu, K.; Iwaoka, M. *Chem. Lett.* 1998, 581.

⁴¹ Tarbell, D. S.; Herz, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 4657. Замещение в кольцо возможно, если группа SH защищена. Метод такой защиты см. в Walker, D. J. *Org. Chem.* 1966, 31, 835.

⁴² Carroll, T. X.; Thomas, T. D.; Bergersen, H.; Børve, K. J.; Sæthre, L. J. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1961.

В и Г вносят настолько большой вклад в соответствующие гибриды, что *орто/пара*-аренониевые ионы становятся более стабильными, чем *мета*-замещенные, даже несмотря на то что $-I$ -эффект атома галогена приводит к достаточно сильному оттягиванию электронной плотности от кольца для его дезактивации. Рассматриваемые три галогена делают *орто*- и *пара*-ионы более стабильными, чем *мета*-, но менее стабильными, чем незамещенный аренониевый ион (1). Для других групп, которые содержат неподеленную пару, *орто*- и *пара*-ионы оказываются более стабильными, чем *мета*-замещенный ион и незамещенный ион. Для большинства групп, относящихся к этой категории, *мета*-замещенный ион более устойчив, чем ион 1, поэтому такие группы, как NH_2 , OH и т. д., активируют и *мета*-положения, но не в такой степени, как *орто*- и *пара*- (см. также обсуждение в разд. 11.3).

2. *Группы, не содержащие неподеленной пары на атоме, соединенном с кольцом, и обладающие $-I$ -эффектом.* К этой категории относятся приведенные ниже группы, которые перечислены в порядке, примерно соответствующем снижению их дезактивирующего действия: NR_3^+ , NO_2 , CF_3 ⁴³, CN , SO_3H , CHO , COR , COOH , COOR , CONH_2 , CCl_3 , NH_3^+ ; к этой же категории относятся и все другие группы, имеющие положительный заряд на атоме, непосредственно связанном с кольцом⁴⁴ (SR_2^+ , PR_3^+ и т. д.), а также многие другие группы, несущие положительный заряд на более удаленных атомах, так как они часто тоже обладают сильным $-I$ -эффектом. Основываясь на эффектах поля, можно ожидать, что все эти группы будут направлять замещение в *мета*-положение и дезактивировать субстраты, кроме случая NR_3^+ . Группа NR_3^+ ведет себя аномально, поскольку она ориентирует в *пара*-положение примерно в той же степени или незначительно меньше, чем в *мета*-положение⁴⁵. Группы NH_2Me^+ , NHMe_2^+ , NMe_3^+ дают в большей степени *мета*-, а не *пара*-замещение, причем доля *пара*-замещенного продукта снижается по мере увеличения числа метильных групп⁴⁶.
3. *Группы, не обладающие неподеленной парой на атоме, непосредственно соединенном с кольцом, и направляющие замещение в орто- и пара-положения.* К этой категории относятся алкильные⁴⁷ и арильные группы, а также группа COO^- ⁴⁸, причем все они активируют кольцо. Рассмотрим их по отдельности. Поскольку арильные группы обладают $-I$ -эффектом, может показаться, что они относятся

⁴³ См. Castagnetti, E.; Schlosser, M. *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 799.

⁴⁴ Gilow, H. M.; De Shazo, M.; Van Cleave, W. C. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 1745; Hoggett, J. G.; Moodie, R. B.; Penton, J. R.; Schofield, K. *Nitration and Aromatic Reactivity*, Cambridge University Press, Cambridge, 1971, pp. 167–176.

⁴⁵ Hartshorn, S. R.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc. B* 1968, 1063. Обсуждение см. Ridd, J. H. в *Aromaticity, Chem. Soc. Spec. Publ.*, no. 21, 1967, 149–162.

⁴⁶ Brickman, M.; Utley, J. H. P.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc.* 1965, 6851.

⁴⁷ Обсуждение влияния заместителей метильной группы см. в Myrsoth, V.; Sæthre, L. J.; Børve, K. J.; Thomas, T. D. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5715.

⁴⁸ Spryskov, A. A.; Golubkin, L. N. *J. Gen. Chem. USSR* 1961, 31, 833. Группа COO^- присутствует только в щелочных растворах, в которых реакции электрофильного замещения проводят нечасто, поэтому это редкий случай.

к категории 2. Они тем не менее оказывают *орто/пара*-ориентирующее и активирующее влияние. Это можно объяснить на основе той же схемы, что предложена для групп категории 1. Здесь пара электронов из ароматического секстета играет роль неподеленной пары, поэтому получаются канонические формы типа Д.



Действие отрицательно заряженных групп типа COO^- легко объяснить эффектом поля (естественно, что отрицательно заряженные группы обладают электронодонорными свойствами), поскольку между группой и ароматическим кольцом нет резонансного взаимодействия. Влияние алкильных групп можно объяснить подобным же образом, но дополнительно, несмотря на отсутствие неподеленной пары электронов, можно нарисовать канонические формы. Конечно, они представляют собой гиперконъюгационные формы типа Е (см. выше). Этот эффект, так же как и эффект поля, должен приводить к активации и *орто/пара*-ориентации, поэтому невозможно сказать, каков вклад каждого из этих эффектов в общий результат. Существует и другое объяснение влияния алкильных групп (учитывающее и эффект поля, и гиперконъюгацию), которое состоит в следующем: канонические формы для *орто*- и *пара*-аренониевых ионов (для $Z = R$) включают третичные карбокатионы, (А и Б) и поэтому эти ионы более стабильны, нежели *мета*-замещенные, все канонические формы для которых (а также и для иона 1) представляют собой вторичные карбокатионы. По своей активирующей способности алкильные группы за редкими исключениями соответствуют ряду Бейкера—Натана (см. т. 1, разд. 2.13)⁴⁹.

11.2.2. Соотношение *орто*- и *пара*-замещенных продуктов⁵⁰

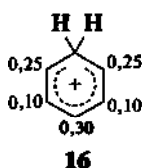
Когда в кольце присутствует *орто/пара*-ориентирующий заместитель, соотношение *орто*- и *пара*-замещенных продуктов обычно предсказать нелегко. Действительно, это соотношение может сильно зависеть от условий проведения реакций: например, при хлорировании толуола соотношение *орто*- и *пара*-изомеров изменяется от 62 : 38 до 34 : 66⁵¹. Тем не менее существуют некоторые соображения на этот счет. По статистике должно получаться 67%, *орто*- и 33% *пара*-изомеров, так как имеются два *орто*-положения и только одно *пара*-положение. Однако фенониевый

⁴⁹ См., однако, Schubert, W. M.; Gurka, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 1443; Himoe, A.; Stock, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 1452.

⁵⁰ См. Effenberger, F.; Maier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3429.

⁵¹ Stock, L. M.; Himoe, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 4605.

ион (16), получающийся при протонировании бензола, имеет примерно следующее распределение заряда⁵²:



Если принять эту структуру в качестве модели аренониевых ионов в ароматическом замещении, то *пара*-заместитель должен оказывать большее стабилизирующее влияние на соседний атом углерода, чем *орто*-заместитель. В отсутствие других эффектов это приведет к получению более 33% *пара*- и менее 67% *орто*-замещенных продуктов. В реакции водородного обмена (реакция 11-1), когда другие воздействия отсутствуют, для ряда заместителей было найдено, что отношение логарифмов факторов парциальной скорости для этих положений (определение фактора парциальной скорости см. в разд. 11.3) приблизительно равно 0,865⁵³, что близко к значению, предсказываемому на основании соотношения плотностей заряда в 16. В поддержку этих рассуждений свидетельствует и тот факт, что *мета*-ориентирующие группы, которые дестабилизируют положительный заряд, дают соотношение *орто/пара* больше, чем 67:33⁵⁴ (конечно, общее количество *орто*- и *пара*-замещенных продуктов в случае этих групп невелико, но отношение их выходов обычно больше, чем 67:33). Другой важный фактор — пространственные эффекты. Если заместитель в кольце или атакующая группа электрофила имеют большой объем, то стерические препятствия затрудняют образование продукта *орто*-замещения, что приводит к увеличению выхода *пара*-изомера. В качестве примера можно привести реакцию нитрования толуола и *трет*-бутилбензола в идентичных условиях: в первом случае получается 58% *орто*-замещенного продукта и 37% *пара*-изомера, тогда как в случае объемистой *трет*-бутильной группы выход *орто*-замещенного продукта составляет лишь 16%, а *пара*-изомер образуется с выходом 73%⁵⁵. Некоторые группы настолько объемны, что направляют замещение почти исключительно в *пара*-положение.

Если *орто/пара*-ориентирующая группа содержит неподеленную пару электронов (а в большинстве случаев это именно так), то действует другой эффект, приводящий к увеличению выхода *пара*-замещенного продукта за счет *орто*-изомера. Сравнение участвующих в реакции интермедиатов (см. разд. 11.3) показывает, что В — это каноническая форма, имеющая *пара*-хиноидную форму, а Г имеет *орто*-хиноидную структуру. А поскольку

⁵² Olah, G. A. *Acc. Chem. Res.* 1970, 4, 240, p. 248.

⁵³ Ansell, H. V.; Le Guen, J.; Taylor, R. *Tetrahedron Lett.* 1973, 13.

⁵⁴ Hoggett, J. G.; Moodie, R. B.; Penton, J. R.; Schofield, K. *Nitration and Aromatic Reactivity*, Cambridge University Press, Cambridge, 1971, pp. 176–180.

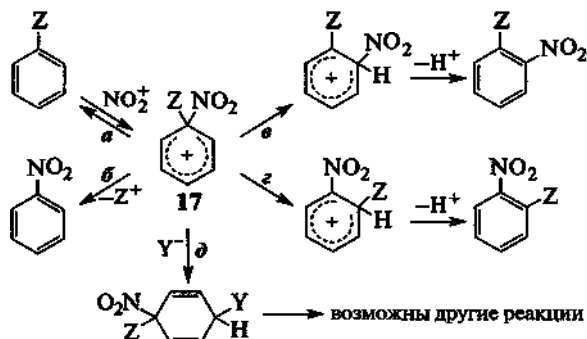
⁵⁵ Nelson, K. L.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 5605; Wepster, B. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1971, 90, 1081, 1089; 111 1972, 91, 285, 517, 831.

известно, что *пара*-хиноны стабильнее *орто*-изомеров, то кажется разумным предположить, что форма Г более устойчива, чем форма В, и, следовательно, вклад ее в гибрид больше, в результате чего стабильность *пара*-замещенного интермедиата выше стабильности *орто*-замещенных.

Показана возможность региоспецифичного *пара*-замещения при заключении молекулы субстрата в полость, из которой активизируется только *пара*-положение. Хлорирование анизола проводили в растворах, содержащих циклодекстрин — молекулу, которая почти полностью заключает в себе анизол (см. т. 1, рис. 3.4). При достаточно высокой концентрации циклодекстрина соотношение *пара/орто* достигает 21,6⁵⁶ (в отсутствие циклодекстрина это соотношение равно только 1,48). Эта реакция может служить моделью региоселективности, обнаруживаемой при действии ферментов.

11.2.3. *ипсо*-Атака

Выше обсуждалась ориентация в реакциях монозамещенных бензолов исключительно в *орто*-, *мета*- и *пара*-положения, но также важным может быть присоединение в положение, содержащее заместитель (так называемое *ипсо*-положение⁵⁷). *ипсо*-Атака лучше всего изучена для реакций нитрования⁵⁸. Получающийся при атаке NO₂⁺ в *ипсо*-положение аренииевый ион (17), имеет, по крайней мере, пять путей для дальнейших превращений.



Путь а. Аренииевый ион теряет NO₂⁺ и превращается в исходное соединение. В результате реакция не происходит, и такой путь часто нельзя обнаружить.

Путь б. Аренииевый ион теряет Z⁺; в этом случае реакция представляет собой простое ароматическое замещение, но уходящей группой является не водород, а какая-либо другая группа (см. реакции 11-33—11-41).

⁵⁶ Breslow, R.; Campbell, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 3085; *Bioorg. Chem.* 1971, 1, 140. См. также Konishi, H.; Yokota, K.; Ichihashi, Y.; Okano, T.; Kiji, J. *Chem. Lett.* 1980, 1423; Komiyama, M.; Hirai, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 2018; 1984, 106, 174; Chenevert, R.; Ampleman, G. *Can. J. Chem.* 1987, 65, 307; Komiyama, M. *Polym. J. (Tokyo)* 1988, 20, 439.

⁵⁷ Perrin, C. L.; Skinner, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 3389. Обзор по *ипсо*-замещению см. в Traynham, J. G. *J. Chem. Educ.* 1983, 60, 937.

⁵⁸ См. Moodie, R. B.; Schofield, K. *Acc. Chem. Res.* 1976, 9, 287. См. также Fischer, A.; Henderson, G. N.; RayMahasay, S. *Can. J. Chem.* 1987, 65, 1233 и другие работы в этой серии.

Путь в. Может произойти 1,2-миграция электрофильной группы (в данном случае NO_2^+) с последующей потерей протона. Продукт в этом случае идентичен продукту прямой атаки NO_2^+ в *орто*-положение PhZ. Не всегда легко определить, какая доля *орто*-замещенного продукта в каждом конкретном случае образуется по этому пути⁵⁹, хотя имеются указания на то, что эта доля значительна. С учетом этой возможности многие имеющиеся в литературе выводы об относительной реакционной способности *орто*-, *мета*- и *пара*-положений оказываются под сомнением, так как частично продукт может образоваться не в результате прямой атаки в *орто*-положение, а вследствие присоединения в *ипсо*-положение с последующей перегруппировкой⁶⁰.

Путь г. *ипсо*-Заместитель (Z) тоже может претерпевать 1,2-миграцию, что вновь приводит к *орто*-замещенному продукту (хотя такая перегруппировка будет очевидной только тогда, когда в кольцо есть другие заместители). Имеются доказательства того, что этот путь не играет большой роли, по крайней мере для тех случаев, когда электрофилом является NO_2^+ ⁶¹.

Путь д. Атака нуклеофила на ион 17. В некоторых случаях продукты такой атаки (циклогексадиены) были выделены⁶² (это 1,4-присоединение к ароматическому кольцу), но возможно протекание и дальнейших реакций.

11.2.4. Ориентация в ароматических кольцах, содержащих более одного заместителя⁶³

Если ароматическое кольцо содержит не один заместитель, а больше, то правильно предсказать получающийся изомер, как правило, не составляет труда. Во многих случаях группы, соединенные с кольцом, взаимно усиливают свое влияние. Например, замещение в 1,3-диметилбензоле идет в положение 4, так как это *орто*-положение по отношению к одному заместителю и *пара*-положение по отношению к другому, а не в положение 5, поскольку оно представляет собой *мета*-положение по отношению к обоим группам. Подобным образом при замещении в *n*-хлорбензойной кислоте входящая группа занимает *орто*-положение по отношению к хлору и *мета*-положение по отношению к карбоксильной группе.

Если влияние групп не согласовано, как в *N*-ацетил-2-метоксианилине, прогнозировать сложнее. Например, когда две группы субстрата обладают примерно одинаковой ориентирующей способностью, но находятся в таком положении друг от друга, что их влияние конкурирует, можно ожидать

⁵⁹ См. Gibbs, H. W.; Moodie, R. B.; Schofield, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1978, 1145.

⁶⁰ Впервые указано в Myhre, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 7921.

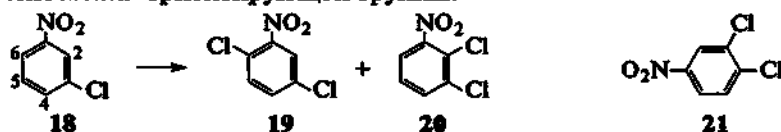
⁶¹ См. Hartshorn, M. P.; Readman, J. M.; Robinson, W. T.; Sies, C. W.; Wright, G. J. *Aust. J. Chem.* 1988, 41, 373.

⁶² См. Banwell, T.; Morse, C. S.; Myhre, P. C.; Vollmar, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 3042; Fischer, A.; Greig, C. C. *Can. J. Chem.* 1978, 56, 1063.

⁶³ Количественное обсуждение приведено в разд. 11.3.

образования всех четырех возможных продуктов. Предсказать распределение этих продуктов нелегко, за исключением того, что стерические препятствия должны, вероятно, снижать выход продуктов замещения в *орто*-положение по отношению к ацетамидогруппе, особенно при использовании объемных электрофилов. В таких случаях продукты часто образуются в примерно равных пропорциях. И тем не менее даже когда влияние заместителей в ароматическом кольце направлено на разный результат, замечены некоторые закономерности.

1. Если сильно активирующая группа конкурирует с менее активирующей или дезактивирующей группой, то реакция контролируется первой группой. Так, замещение в *о*-крезоле идет в основном в *орто*- и *пара*-положения относительно гидроксильной, а не метильной группы. По этому признаку группы можно расположить в следующий ряд: NH_2 , OH , NR_2 , $\text{O}^- > \text{OR}$, OCOR , $\text{NHCOR} > \text{R}$, $\text{Ar} > \text{галоген} > \text{мета-ориентирующие группы}$.
2. При прочих равных условиях маловероятно, чтобы новая группа заняла место между двумя уже присутствующими в ароматическом кольце заместителями в *мета*-положении относительно друг друга. Это обусловлено стерическими препятствиями, и значение этого правила возрастает с увеличением объема заместителей в кольце, а также размеров атакующих частиц⁶⁴.
3. Если *мета*-ориентирующая группа расположена в *мета*-положении по отношению к *орто/пара*-ориентирующей группе, то входящая группа занимает в основном *орто*-положение по отношению к *мета*-ориентирующей группе, а не *пара*-положение. Например, хлорирование субстрата 18 дает главным образом продукт 19. Важность этого эффекта подчеркивается тем фактом, что соединение 20 (образование которого противоречит предыдущему правилу) получается в небольших количествах, а продукт 21 не образуется вообще. Это явление называется *орто-эффектом*⁶⁵. Известно⁶⁶ много примеров проявления *орто*-эффекта, одним из которых может служить нитрование *n*-бромтолуола, приводящее к 2,3-динитро-4-бромтолуолу: после вхождения первой нитрогруппы в соединение вторая группа направляется в *орто*-, а не в *пара*-положение к ней, даже несмотря на то что при этом данная группа должна входить в положение между двумя группами в *мета*-положение относительно друг друга. До сих пор *орто*-эффект не получил удовлетворительного объяснения, хотя, возможно, здесь реализуется внутримолекулярное содействие со стороны *мета*-ориентирующей группы.



⁶⁴ См. Kruse, L. I.; Cha, J. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 1333.

⁶⁵ Это не то же, что *орто*-эффект, упомянутый в т. 1, разд. 9.3.

⁶⁶ См. Hammond, G. S.; Hawthorne, M. F. в Newman, M. S. *Steric Effects in Organic Chemistry*, Wiley, NY, 1956, pp. 164–200, 178–182.

Интересно, что реакция хлорирования субстрата 18 иллюстрирует все три правила. Из четырех доступных для электрофила положений замещение в положении 5 противоречит правилу 1, в положении 2 — правилу 2, а в положении 4 — правилу 3. Основное присоединение происходит в положении 6.

11.2.5. Ориентация в других циклических системах⁶⁷

В конденсированных циклических системах положения, по которым могут присоединяться группы, неэквивалентны, и, как правило, предпочтительная ориентация наблюдается даже в незамещенных углеводородах. Предпочтительные направления замещения, как и для бензольных колец, можно заранее предсказать. Так, для аренииевого иона, образующегося при атаке нафталина в α -положение, можно составить большее число канонических структур, чем при атаке в β -положение, поэтому атака в основном направляется в α -положение⁶⁸, хотя, как уже упоминалось (разд. 11.2.1), термодинамически более стабильным является β -изомер — он и образуется, если реакция обратима и достигается положение равновесия. Из-за большей делокализации зарядов в соответствующих аренииевых ионах нафталин более реакционноспособен, чем бензол, и замещение протекает быстрее по обоим положениям. Подобным образом антрацен, фенантрен и другие конденсированные полициклические ароматические углеводороды реагируют при замещении быстрее, чем бензол.

В гетероциклических соединениях различные положения также неэквивалентны, и к ним применимы такие же правила ориентации⁶⁹, основанные на механизме и кинетических показателях, как и к другим циклическим системам⁷⁰. Замещение в фуране, тиафене и пирроле преимущественно направляется в положение 2 и идет быстрее, чем в бензоле⁷¹. Пиррол особенно активен, его реакционная способность приближается к реакционной способности анилина и фенолят-иона. В случае пиридина⁷² атака электрофилом происходит не на свободное основание, а на его сопряженную кислоту (пиридиновый ион)⁷³, в силу чего по общей реакционной способности пиридин сильно проигрывает даже бензолу, больше походя на нитробензол. Положение 3 пиридина наиболее реакционноспособно в реакциях электрофильного замещения, однако в положение 4 группы можно ввести косвенным путем, проводя эту реакцию с соответствующим

⁶⁷ См. Hafner, H.; Moritz, K. L. в Olah, G. A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Vol. 4, Wiley, NY, 1965, pp. 127–183. Обзор по ароматическому замещению в ферроценах см. в Publitz, D. E.; Rinehart Jr., K. L. *Org. React.* 1969, 17, 1.

⁶⁸ См. de la Mare, P. B. D.; Ridd, J. H. *Aromatic Substitution Nitration and Halogenation*, Academic Press, NY, 1959, pp. 169–209.

⁶⁹ См. монографию Katritzky, A. R.; Taylor, R. *Electrophilic Substitution of Heterocycles: Quantitative Aspects* (Vol. 47 of *Adv. Heterocycl. Chem.*), Academic Press, NY, 1990.

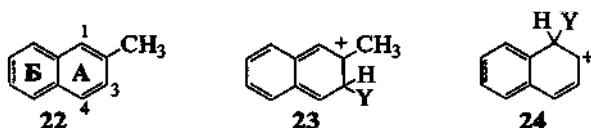
⁷⁰ Katritzky, A. R.; Fan, W.-Q. *Heterocycles* 1992, 34, 2179.

⁷¹ См. Marino, G. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1971, 13, 235.

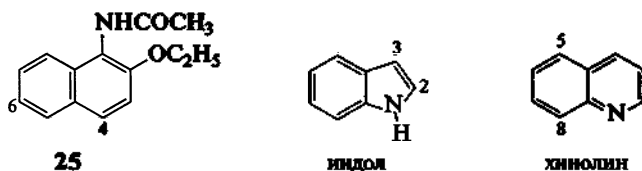
⁷² См. Comins, D. L.; O'Connor, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1988, 44, 199; Katritzky, A. R.; Johnson, C. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1967, 6, 608; Abramovitch, R. A.; Saha, J. G. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1966, 6, 229; см. также Anderson, H. J.; Loader, C. E. *Synthesis* 1985, 353.

⁷³ Katritzky, A. R.; Kingsland, M. J. *Chem. Soc. B* 1968, 862.

N-оксидом пиридина⁷⁴. Отметим, что катионы 2-пиридила и 2-пиримидила, как показывают расчеты, лучше всего представлены в качестве орто-гетарениевых ионов, которые более стабильны, чем их структурные несопряженные изомеры, на 18–28 ккал/моль (75–117 кДж/моль)⁷⁵.



Если конденсированные системы содержат заместители, то ориентацию можно успешно предсказать на основе комбинации приведенных выше принципов. Так, кольцо А 2-метилнафталина (22) активировано метильной группой; кольцо В нет (хотя присутствие заместителя в конденсированной циклической системе оказывает влияние на все кольца⁷⁶; наиболее сильно этот эффект проявляется в кольце, к которому присоединен заместитель). Следовательно, можно ожидать, что замещение затронет кольцо А. Метильная группа активирует положения 1 и 3 (орто-положение по отношению к ней самой), но не положение 4 (мета-положение). Однако замещение в положении 3 приводит к аренониевому иону, для которого невозможно изобразить низкоэнергетическую каноническую форму, где кольцо В имеет полный секстет электронов. Все, что можно написать, — это формы типа 23, в которых секстет электронов не сохраняется. Наоборот, замещение по положению 1 приводит к более стабильному аренониевому иону, для которого можно изобразить две канонические формы (одна из них — 24) так, чтобы кольцо В оставалось бензоидным. Поэтому можно ожидать, что доминирующим будет замещение по С(1), что и происходит в действительности⁷⁷. В некоторых случаях прогнозы сделать сложнее. Например, при хлорировании и нитровании соединения 25 получается в основном производное 4, а при бромировании в основном 6-замещенный — продукт 6⁷⁸.



Ориентацию замещения в конденсированных гетероциклических системах также часто можно предсказать на основании изложенных выше принципов, но известно много исключений. Например, замещение в индоле

⁷⁴ Jaffe, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 3527.

⁷⁵ Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2188.

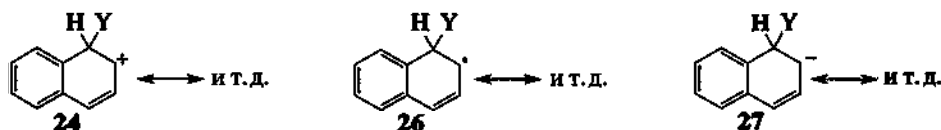
⁷⁶ Ansell, H. V.; Sheppard, P. J.; Simpson, C. F.; Stroud, M. A.; Taylor, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1979, 381.

⁷⁷ Kim, J. B.; Chen, C.; Krieger, J. K.; Judd, K. R.; Simpson, C. C.; Berliner, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 910. См. также Gore, P. H.; Siddiquei, A. S.; Thorburn, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1972, 1781.

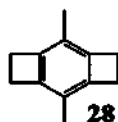
⁷⁸ Bell, F. *J. Chem. Soc.* 1959, 519.

идет плавным образом в пиррольное кольцо (в положении 3) и происходит быстрее, чем в случае бензола, тогда как хинолин взаимодействует по бензольному кольцу (а не по пиридиновому) и замещение идет в положения 5 и 8 медленнее, чем для бензола, но быстрее, чем для пиридина.

В альтернантных углеводородах (см. т. 1, разд. 2.10) реакционная способность данного положения молекулы одинакова для электрофильного, нуклеофильного и свободнорадикального замещения, поскольку для всех трех интермедиатов возможен резонанс одинакового типа (ср. 24, 26 и 27). Направление атаки, при котором лучше всего делокализуется положительный заряд, будет наиболее благоприятным для делокализации отрицательного заряда или неспаренного электрона. Большинство результатов согласуется с этими предсказаниями. Например, такие частицы, как NO_2^+ , NH_2^- и $\text{Ph}^\cdot$, атакуют нафталин в основном по положению 1, и реакция идет всегда быстрее, чем с бензолом.



В результате напряжения цикл, аннелированный с ароматическим кольцом, деформируется до планарности и молекула становится более реакционноспособной для электрофильного ароматического замещения⁷⁹. В свою очередь, наличие укороченной связи увеличивает напряжение в этом положении в sp^2 -гибридизированном атоме углерода, что известно как эффект Миллса—Никсона⁸⁰. В пользу этого эффекта⁸¹ свидетельствуют данные электронного парамагнитного резонанса (ЭПР, см. т. 1, разд. 5.3.1) для 3,6-диметил-1,2,4,5-тетрагидробензо-бис-циклобутена (28), теоретически это также находит подтверждение⁸².



Однако исследования *ab initio* трианнилированных бензольных колец не выявили никаких признаков эффекта Миллса—Никсона, и проведенные впоследствии исследования бензолов, содержащих альтернантные связи⁸³, опровергли существование эффекта Миллса—Никсона⁸⁴.

⁷⁹ Taylor, R. *Electrophilic Aromatic Substitution*, Wiley, Chichester, 1990, p. 53.

⁸⁰ Mills, W. H.; Nixon, I. G. *J. Chem. Soc.* 1930, 2510.

⁸¹ Davies, A. G.; Ng, K. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1992, 1857.

⁸² Eckert-Maksic, M.; Lesar, A.; Maksic, Z. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1994, 285.

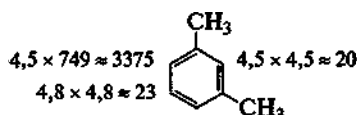
⁸³ Baldrige, K. K.; Siegel, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 9583.

⁸⁴ Siegel, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1994, 33, 1721.

11.3. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПИСАНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ СУБСТРАТА

Количественные исследования кинетики ароматических замещений осложняются тем, что молекула, как правило, содержит несколько способных к отщеплению атомов водорода. Вследствие этого измерения общей скорости реакции не дают столь полной картины, как при нуклеофильном замещении, где можно легко сравнить субстраты, имеющие только по одной уходящей группе. Важно сравнивать не общую скорость для, скажем, ацетилирования толуола и бензола, а *скорости реакции по каждому положению*. Последние величины могут быть рассчитаны из общей скорости реакции и тщательного анализа изомерного состава при условии, что реакция контролируется кинетически, как это обычно бывает. Теперь можно дать определение *фактора парциальной скорости* для данной группы и данной реакции — это скорость замещения в отдельном положении относительно скорости реакции в отдельном положении бензола. Например, для ацетилирования толуола факторы парциальной скорости имеют следующие значения: $f_{орто}^{Me} = 4,5$ для *орто*-положения, $f_{мета}^{Me} = 4,8$ для *мета*-положения и $f_{пара}^{Me} = 749$ для *пара*-положения⁸⁵. Это означает, что *орто*-положение толуола ацетируется в 4,5 раза быстрее, чем отдельное положение бензола, или составляет 0,75 от общей скорости ацетилирования бензола. Когда значения фактора парциальной скорости больше 1, это означает, что рассматриваемая группа активизирует это положение. Факторы парциальной скорости не одинаковы не только для различных реакций, а также, хотя и в меньшей степени, для одной и той же реакции в различных условиях ее проведения.

Значения факторов парциальной скорости позволяют прогнозировать распределение изомеров для случая, когда с ароматическим кольцом соединены две или более групп, *если допустить, что влияние заместителей аддитивно*. Например, если две метильные группы в *м*-ксилоле имеют тот же эффект, что и метильная группа в толуоле, то можно рассчитать теоретические значения факторов парциальной скорости для каждого положения путем перемножения соответствующих факторов, найденных для толуола; их численные значения приведены в табл. 11.2.



На основании этих данных можно рассчитать общую теоретическую скорость ацетилирования *м*-ксилола по сравнению с бензолом, так как она должна составлять одну шестую часть от суммы факторов парциальной скорости (в данном случае это значение равно 1130), а также рассчитать распределение изомеров, если реакция контролируется

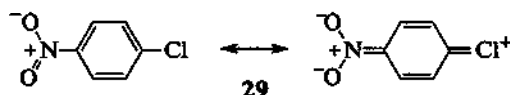
⁸⁵ Brown, H. C.; Marino, G.; Stock, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 3310.

Таблица 11.2. Теоретически рассчитанное и экспериментально найденное распределение изомеров продукта при ацетилировании *m*-ксилола^a

Положение	Распределение изомеров, %	
	Расчет	Эксперимент
2	0,30	0
4	9,36	97,5
5	0,34	2,5

^a См. ссылку 86.Перепечатано с разрешения Marino G.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 5929. Copyright © 1959, American Chemical Society.

кинетически. Действительно полученная величина⁸⁶ общей относительной скорости составляет 347, а рассчитанное и наблюдаемое распределение изомеров приведено в табл. 11.2. В данном случае, как и во многих других, наблюдается хорошая согласованность экспериментальных и теоретических данных, но известно также много реакций, когда эффекты оказываются неаддитивными (см. разд. 11.2.2)⁸⁷. Например, согласно прогнозам 1,2,3-триметилбензол должен давать 35% 5-замещенного и 65% 4-замещенного продукта, но в действительности при ацетилировании получается 79% 5-замещенного продукта и 21% 4-замещенного изомера. Такое несоответствие данных обусловлено стерическими эффектами, рассмотренными выше (разд. 11.2.4), образованием побочных продуктов *ипсо*-атаки (разд. 11.2.2) и резонансным взаимодействием между группами (см., например, структуры 29), что в итоге приводит к отклонению от простой аддитивности эффектов групп.



Другой подход, который позволяет преодолеть проблемы, связанные с наличием конкурирующих уходящих групп в молекуле субстрата, заключается в использовании субстратов, содержащих только одну уходящую группу (проще всего, когда такой уходящей группой является не водород). С помощью этого метода для отдельных положений молекулы можно измерить общую относительную скорость⁸⁸. На основании результатов, полученных таким путем⁸⁹, можно составить ряд реакционной способности, который вполне согласуется с аналогичным рядом для случая водорода в качестве уходящей группы.

⁸⁶ Marino, G.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 5929.⁸⁷ Cook, R. S.; Phillips, R.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1974, 1166. Теоретическое обсуждение того, почему не работает принцип аддитивности см. в Godfrey, M. *J. Chem. Soc. B* 1971, 1545.⁸⁸ См. Eaborn, C. *J. Organomet. Chem.* 1975, 100, 43.⁸⁹ См. Eaborn, C.; Jackson, P. M. *J. Chem. Soc. B* 1969, 21.

Шкала реакционной способности ароматических субстратов (конденсированных, гетероциклических и с замещенными кольцами) была разработана на основе принципа ЖМКО (т. 1, разд. 8.5)⁹⁰. Согласно молекулярно-орбитальной теории, каждое положение ароматического кольца можно оценить параметром, называемым *жесткостью активации*. Чем меньше жесткость активации, тем быстрее присоединение в это положение, и эту корреляцию можно использовать для прогноза наиболее предпочтительной ориентации для входящих групп.

11.4. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПИСАНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЭЛЕКТРОФИЛОВ. ФАКТОР СЕЛЕКТИВНОСТИ

Не все электрофилы обладают одинаковой силой. Нитрониевый ион атакует не только бензол, но также и ароматические субстраты, содержащие сильные дезактивирующие группы. Диазониевые ионы, наоборот, вступают в реакции только с соединениями, имеющими в кольце сильные активирующие группы. Предпринимались попытки соотнести влияние заместителей с силой атакующей группы. Наиболее очевидный путь к этому включает применение уравнения Гаммета (см. т. 1, разд. 9.3):

$$\lg(k/k_0) = \rho\sigma.$$

Для ароматического замещения⁹¹ k_0 следует разделить на шесть, а для *мета*-замещения k делят на два так, чтобы сравнение можно было проводить для отдельных положений молекулы (следовательно, k/k_0 для метильной группы в *пара*-положении идентично фактору парциальной скорости $f_{\text{пара}}^{\text{Me}}$). Но вскоре было обнаружено, что, хотя этот метод давал неплохие результаты для электроноакцепторных групп, для электронодонорных групп получаются ошибочные прогнозы. Однако если уравнение модифицировать, используя σ^+ -значения Брауна вместо σ -констант заместителей Гаммета (поскольку в переходном состоянии возникает положительный заряд), то корреляции становятся вполне удовлетворительными даже для электронодонорных групп (в т. 1, табл. 9.4 приведен список значений σ^+ для различных заместителей)⁹². Группы, для которых значения констант $\sigma_{\text{пара}}^+$ и $\sigma_{\text{мета}}^+$ отрицательны, активируют эти положения; группы, для которых характерны положительные значения констант, оказывают дезактивирующее действие. Константа реакции ρ отвечает чувствительности реакции к стабилизации или дестабилизации субстрата группой Z, а также и к реакционной способности электрофила. Значения ρ зависят не только от природы нуклеофила, но и от условий реакции. Большие отрицательные значения ρ свидетельствуют о том, что

⁹⁰ Zhou, Z.; Parr, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 5720.

⁹¹ См. Exner, O.; Böhm, S. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6320.

⁹² См. Koptug, V. A.; Salakhutdinov, N. F.; Detsina, A. N. *J. Org. Chem. USSR* 1984, 20, 1039.

в реакции участвует электрофил с относительно низкой реакционной способностью. Конечно, такой подход совершенно бесполезен для *орто*-замещения, так как в этом случае уравнение Гаммета неприменимо.

Модификация метода Гаммета, предложенная Брауном и включающая фактор селективности⁹³, основывается на том принципе, что реакционная способность частиц обратно пропорциональна селективности их реакции. В табл. 11.3 показано, как электрофилы можно расположить в порядке изменения их селективности, определенной по двум показателям:

- 1) по их селективности в отношении атаки толуола вместо бензола;
- 2) по их селективности в отношении *мета*- и *пара*-положений толуола.

Как видно из данных табл. 11.3, электрофилы, более селективные в одном отношении, оказываются более селективными и в другом. Во многих случаях обнаружено, что более стабильные (следовательно, менее реакционноспособные) электрофилы, как и предполагалось, обладают более высокой селективностью. Например, *трет*-бутил-катион более устойчив и действует более селективно, чем изопропил-катион (см. т. 1, разд. 5.2), а Br_2 — более селективен, чем Br^+ . Однако известны и отклонения от этой закономерности⁹⁴. Селективность зависит не только от природы электрофила, но и от температуры. Как и следовало ожидать, с повышением температуры селективность обычно снижается.

Браун предположил, что хорошей мерой селективности может служить соотношение факторов парциальной скорости для *пара*- и *мета*-положений в толуоле. Он определил фактор селективности реакции S_f следующей формулой:

$$S_f = \lg \frac{f_{\text{Me}}^{\text{пара}}}{f_{\text{Me}}^{\text{мета}}}$$

Таким образом, чем более реакционноспособна атакующая частица, тем меньше предпочтения она оказывает *пара*-положению по сравнению с *мета*-положением. Если объединить уравнение Гаммета—Брауна для σ^+ и линейные отношения между $\lg S_f$ и $\lg f_{\text{Me}}^{\text{пара}}$, а также между $\lg S_f$ и $\lg f_{\text{Me}}^{\text{мета}}$, можно вывести следующие выражения:

$$\lg f_{\text{пара}}^{\text{Me}} = \frac{\sigma_{\text{пара}}^+}{\sigma_{\text{пара}}^+ - \sigma_{\text{мета}}^+} S_f;$$

$$\lg f_{\text{мета}}^{\text{Me}} = \frac{\sigma_{\text{мета}}^+}{\sigma_{\text{пара}}^+ - \sigma_{\text{мета}}^+} S_f.$$

Тогда S_f связано с ρ уравнением $S_f = \rho(\sigma_{\text{пара}}^+ - \sigma_{\text{мета}}^+)$.

В пользу универсальности этих уравнений свидетельствует большой экспериментальный материал, накопленный для реакций ароматического замещения в толуоле. Значения констант для некоторых реакций, расчи-

⁹³ Stock, L. M.; Brown, H. C. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1963, 1, 35.

⁹⁴ Olah, G. A.; Olah, J. A.; Ohyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 5284.

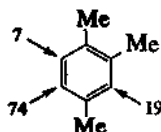
Таблица 11.3. Относительные скорости реакций и распределение продуктов в некоторых реакциях электрофильного замещения в толуоле и бензоле^a

Реакция	Относительная скорость реакции $k_{\text{толуол}}/k_{\text{бензол}}$	Распределение продуктов, %	
		мета-	пара-
Бромирование	605	0,3	66,8
Хлорирование	350	0,5	39,7
Бензоилирование	110	1,5	89,3
Нитрование	23	2,8	33,9
Меркурирование	7,9	9,5	69,5
Изопропилирование	1,8	25,9	46,2

^a См. ссылку 93.

танные по приведенным уравнениям, содержатся в табл. 11.4⁹⁵. Метод дает сопоставимые с экспериментом результаты и с другими заместителями, которые, как и метильная группа, не слишком легко поляризуются. Для легко поляризуемых групп соотношения иногда не работают, видимо, по той причине, что в переходном состоянии различные электрофилы по-разному воздействуют на электроны заместителя.

Такой подход оказывается неудовлетворительным не только для некоторых субстратов, но также и для очень сильных электрофилов; именно поэтому приходится постулировать образование комплекса соударения, упоминавшегося в разд. 11.1. Например, скорости нитрования *n*-ксилола, 1,2,4-триметилбензола и 1,2,3,5-тетраметилбензола соотносятся как 1,0 : 3,7 : 6,4⁹⁶, хотя введение дополнительных метильных групп должно ускорять реакцию существенно больше (сам *n*-ксилол взаимодействует в 295 раз быстрее, чем бензол). Это можно объяснить следующим образом: в случае сильных электрофилов реакция идет настолько быстро (продукты образуются практически в результате каждого столкновения⁹⁷ электрофила и молекулы субстрата)⁹⁸, что присутствие дополнительных активирующих групп уже не может привести к дальнейшему увеличению скорости⁹⁹.



относительное соотношение скоростей

⁹⁵ В статье Stock, L. M.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 3323 представлено много таблиц с такого вида данными. См. также DeHaan, F. P.; Chan, W. H.; Chang, J.; Ferrara, D. M.; Wainschel, L. A. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1591 и другие работы в этой серии.

⁹⁶ Olah, G. A.; Lin, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 2892.

⁹⁷ См. Moodie, R. B.; Schofield, K.; Thomas, P. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1978, 318.

⁹⁸ См. Ridd, J. H. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1978, 16, 1.

⁹⁹ Manglik, A. K.; Moodie, R. B.; Schofield, K.; Dedeoglu, E.; Dutty, A.; Rys, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1981, 1358.

Таблица 11.4. Значения $f_{\text{мета}}^{\text{Me}}$, $f_{\text{пара}}^{\text{Me}}$, S_f и ρ для трех реакций толуола^a

Реакция	$f_{\text{мета}}^{\text{Me}}$	$f_{\text{пара}}^{\text{Me}}$	S_f	ρ
$\text{PhMe} + \text{EtBr} \xrightarrow[\text{бензол, 25}^\circ\text{C}]{\text{GaBr}_3}$	1,56	6,02	0,587	-2,66
$\text{PhMe} + \text{HNO}_3 \xrightarrow[45^\circ\text{C}]{90\% \text{ HOAc}}$	2,5	58	1,366	-6,04
$\text{PhMe} + \text{Br}_2 \xrightarrow[25^\circ\text{C}]{85\% \text{ HOAc}}$	5,5	2420	2,644	-11,40

^a См. ссылку 95.

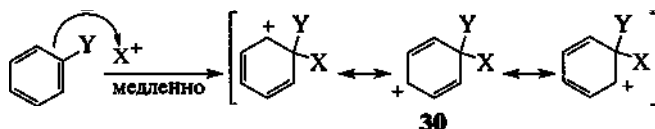
Для приведенного случая (низкой селективности в отношении различных субстратов) из соотношения для фактора селективности следует, что позиционная селективность должна быть очень низкой. Однако это не так. Например, в условиях, когда нитрование *n*-ксилола и 1,2,4-триметилбензола идет примерно с равной скоростью, различные положения последнего субстрата нитруются с разной селективностью¹⁰⁰. Хотя стерические препятствия примерно одинаковы для обоих положений, 5-нитрозамещенного продукта образуется в 10 раз больше, чем 6-изомера. Ясно, что выражение для фактора селективности здесь не работает, и необходимо объяснить, почему для столь исключительно быстрой реакции сохраняется позиционная селективность. Согласно предложенному объяснению, лимитирующей стадией является образование комплекса соударения (12, см. разд. 11.2.2)¹⁰¹. Поскольку направление атаки определяется не в лимитирующей стадии, то и соотношение 5:6 не должно быть связано со скоростью реакции. По существу, та же идея была выдвинута ранее¹⁰² (когда для некоторых случаев выражение для фактора селективности оказывалось неприменимым), но в этом более раннем объяснении промежуточный комплекс специфически определялся как π -комплекс, хотя есть данные (см. разд. 11.2.2) против такого толкования.

Выдвинуто интересное предположение¹⁰³, согласно которому комплекс соударения представляет собой радикальную пару $\text{NO}_2^\cdot$, $\text{ArH}^{\cdot+}$, образующуюся в результате одноэлектронного переноса (*SET*-механизм). На основании этого можно объяснить, почему электрофил, оказавшись в составе комплекса соударения, может приобрести селективность, которой свободный катион NO_2^+ не обладает (эта гипотеза не предполагает, что радикальные пары присутствуют во всех реакциях ароматического замещения, но только в тех случаях, когда нарушается закономерность,

¹⁰⁰ Barnett, J. W.; Moodie, R. B.; Schofield, K.; Taylor, P. G.; Weston, J. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1979, 747.¹⁰¹ См. Sheats, G. F.; Strachan, A. N. *Can. J. Chem.* 1978, 56, 1280; Cacace, F.; de Petris, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1987, 26, 1177.¹⁰² Olah, G. A. *Acc. Chem. Res.* 1971, 4, 240.¹⁰³ Perrin, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 5516.

связанная с фактором селективности). Радикальная пара затем склопывается до арениониевого иона. Имеются данные как в поддержку¹⁰⁴, так и против¹⁰⁵ этого предположения.

11.5. ВЛИЯНИЕ УХОДЯЩЕЙ ГРУППЫ



В подавляющем большинстве реакций ароматического электрофильного замещения уходящей группой выступает H^+ (который, без сомнения, является одной из лучших уходящих групп), и лишь незначительное число работ посвящено исследованию относительной электрофугности других уходящих групп. Тем не менее предложены следующие ряды электрофугности¹⁰⁶:

- 1) для уходящих групп, отщепляющихся без содействия (по отношению к уходящей группе — это реакции S_N1)



- 2) для уходящих групп, отщепляющихся с содействием внешнего нуклеофила (S_N2 -процесс)



На основании этой информации можно прогнозировать, какая из групп (X или Y) отщепится от арениониевого иона **30** (см. 1, где $Y = H$) после того, как он образовался, и таким образом получить представление о том, какие реакции электрофильного замещения возможны. Однако потенциальная уходящая группа может оказывать и иное влияние на реакцию, а именно: путем изменения скорости атаки исходного электрофила непосредственно по *ипсо*-положению. Факторы парциальной скорости электрофильной атаки на положение, с которым соединена группа, иная, чем водород, называются *ипсо-факторами парциальной скорости* (f_{unco}^X)⁵⁷. Значение этих факторов для нитрования *n*-галогенированных бензолов составляют 0,18; 0,08 и 0,06 для *n*-иод-, *n*-бром- и *n*-хлорбензолов соответственно¹⁰⁸. Это означает, что скорость атаки электрофила по положению 4, например 4-иодбензола, составляет 0,18 от скорости атаки на отдельное положение бензола. Отметим, что эта

¹⁰⁴ Sankararaman, S.; Haney, W. A.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5235; Keumi, T.; Hamanaka, K.; Hasegawa, K.; Minamide, N.; Inoue, Y.; Kitajima, H. *Chem. Lett.* 1988, 1285; Johnston, J. F.; Ridd, J. H.; Sandall, J. P. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 244. Доказательства против: Ebersson, L.; Radner, F. *Acc. Chem. Res.* 1987, 20, 53; Baciocchi, E.; Mandolini, L. *Tetrahedron* 1987, 43, 4035.

¹⁰⁵ См. Morkovnik, A. S. *Russ. Chem. Rev.* 1988, 57, 144.

¹⁰⁶ Perrin, C. L. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 420.

¹⁰⁷ См. Bullen, J. V.; Ridd, J. H.; Sabek, O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1990, 1681 и другие работы в этой серии.

¹⁰⁸ Perrin, C. L.; Skinner, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 3389. См. также Fischer, P. B.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta* 1972, 55, 2139.

атака происходит намного медленнее, чем присоединение в положение 4 самого анизола, т. е. присутствие атома иода сильно замедляет реакцию. Подобный эксперимент для *n*-крезола показал, что *инсо*-атака по метилсодержащему положению была в 6,8 раза медленнее атаки фенола, приводящей к *пара*-замещенному продукту¹⁰⁹. Таким образом, в этих случаях атом иода и метильная группа дезактивируют *инсо*-положение¹¹⁰.

11.6. РЕАКЦИИ

Классификация реакций этой главы основана на природе уходящей группы. Вначале рассматриваются реакции замещения водорода, затем перегруппировки, в которых атакующий фрагмент предварительно отщепляется от другой части молекулы (в этих случаях уходящей группой по-прежнему выступает водород), и, наконец, обсуждается замещение других групп.

11.6.1. Водород как уходящая группа в простых реакциях замещения

А. Водород как электрофил

11-1 Обмен водорода

Дейтерно-де-гидрирование или дейтерирование



При обработке кислотами ароматические соединения вступают в реакции обмена водорода. Эта реакция используется в основном для изучения механизмов¹¹¹ (включая эффекты заместителей), но может также оказаться полезной для селективного дейтерирования (добавление ²H) или тритирования (добавление ³H) ароматических колец. Эффекты ориентации действуют и в этих случаях, например обработка фенола D₂O при нагревании приводит к медленному обмену, но при этом замещаются только атомы в *орто*- и *пара*-положениях¹¹². В случае сильных кислот реакция обмена с ароматическими соединениями протекает, конечно, быстрее, и ее следует учитывать при исследовании механизма любого ароматического замещения, катализируемого кислотами. Имеется много доказательств того, что эта реакция идет по обычному механизму с участием аренииевых ионов. Среди них упоминавшиеся выше эффекты

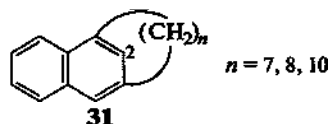
¹⁰⁹ Tee, O.; Iyengar, N. R.; Bennett, J. M. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2585.

¹¹⁰ См. Clemens, A. H.; Hartshorn, M. P.; Richards, K. E.; Wright, G. J. *Aust. J. Chem.* 1977, 30, 103, 113.

¹¹¹ См. Taylor, R. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 13, Elsevier, NY, 1972, pp. 194–277.

¹¹² Small, P. A.; Wolfenden, J. H. *J. Chem. Soc.* 1936, 1811.

ориентации и то, что в реакции действует общий кислотный катализ. Это означает, что на медленной стадии происходит перенос протона¹¹³ (см. т. 1, разд. 8.4). Кроме того, в литературе описан ряд примеров получения устойчивых растворов арениониевых ионов, полученных в результате атаки протоном ароматического кольца⁵. Обработка D_2O и BF_3 представляет собой удобный метод дейтерирования простых ароматических соединений¹¹⁴. Было показано, что в соединении 31 замещение тритием по положению 2 происходит легко, несмотря на стерическое затруднение этого положения из-за наличия мостика. Скорости по сравнению с 1,3-диметилнафталином отличаются незначительно¹¹⁵.



Обмен водорода может происходить и под действием сильных оснований¹¹⁶, таких как NH_2^- . В этих случаях лимитирующая стадия — перенос протона¹¹⁷:



Следовательно, эта реакция идет по механизму S_E1 , а не по обычному механизму с участием арениониевых ионов¹¹⁸. Ароматическое кольцо можно продейтерировать также при обработке субстрата либо D_2O в присутствии хлорида родия(III)¹¹⁹ или платинового катализатора¹²⁰, либо действием C_6D_6 с алкилалюминийдихлоридом в качестве катализатора¹²¹, хотя последний процесс может осложняться перегруппировками. Тритий (^3H , сокращенно — T) вводят действием T_2O в присутствии дихлорида алкилалюминия¹²¹ в качестве катализатора. Введение трития в определенное положение (например, более 90% в *пара*-положение в толуоле) также осуществляли с помощью газообразного T_2 и микропористого алюмофосфатного катализатора¹²².

¹¹³ См. Kresge, A. J.; Chiang, Y.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 4418; Gruen, L. C.; Long, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 1287; Butler, A. B.; Hendry, J. B. *J. Chem. Soc. B* 1970, 852.

¹¹⁴ Larsen, J. W.; Chang, L. W. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 3602.

¹¹⁵ Laws, A. P.; Neary, A. P.; Taylor, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1987, 1033.

¹¹⁶ См. Elvidge, J. A.; Jones, J. R.; O'Brien, C.; Evans, E. A.; Sheppard, H. C. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1974, 16, 1.

¹¹⁷ Обсуждение ароматического характера этого переходного состояния см. в Bernasconi, C. F. *Pure Appl. Chem.* 2009, 81, 649.

¹¹⁸ Shatenshtein, A. I. *Tetrahedron* 1962, 18, 95.

¹¹⁹ Lockley, W. J. S. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3819; *J. Chem. Res. (S)* 1985, 178.

¹²⁰ См. Blake, M. R.; Garnett, J. L.; Gregor, I. K.; Hannan, W.; Hoa, K.; Long, M. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 930. См. также Parshall, G. W. *Acc. Chem. Res.* 1975, 8, 113.

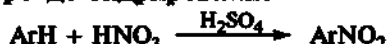
¹²¹ Long, M. A.; Garnett, J. L.; West, J. C. *Tetrahedron Lett.* 1978, 4171.

¹²² Garnett, J. L.; Kennedy, E. M.; Long, M. A.; Than, C.; Watson, A. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 763.

Б. Азотсодержащие электрофилы

11-2

Нитрование или нитро-де-гидрирование



Большинство ароматических соединений, обладающих как высокой, так и низкой реакционной способностью, можно пронитровать, что определяется широким ассортиментом нитрующих агентов и их доступностью¹²³. Для бензола, простых алкилбензолов и других менее реакционноспособных соединений наиболее широко используется смесь концентрированных серной и азотной кислот¹²⁴, а в случае более активных субстратов реакцию можно провести с помощью одной только азотной кислоты¹²⁵. Растворителями служат вода, уксусная кислота, уксусный ангидрид или хлороформ¹²⁶. Нитрование активных соединений, таких как фенолы, амины и пирролы, необходимо проводить в мягких условиях, иначе реакция со смесью азотной и серной кислот приведет к окислению этих субстратов. Для активных субстратов (например, аминов¹²⁷ и фенолов¹²⁸) нитрование можно осуществить путем нитрозирования в окислительных условиях смесью разбавленных азотной и азотистой кислот¹²⁹. Триметоксибензол легко нитруется ГЦА на силикагеле¹³⁰, а мезитилен нитруется в ионных жидкостях с использованием смеси азотной кислоты с уксусным ангидридом¹³¹. Фенол также можно пронитровать в ионной жидкости¹³². Альтернативный маршрут нитрования активированных ароматических соединений, таких как анизол, — использование сложных эфиров азотной кислоты (RONO_2) с трифторметансульфоновой кислотой ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) в ионной жидкости для *орто*-селективного нитрования¹³³.

¹²³ См. Esteves, P. M.; de M. Carneiro, J. W.; Cardoso, S. P.; Barbosa, A. G. H.; Laali, K. K.; Rasul, G.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4836. Монографии: Olah, G. A.; Malhotra, R.; Narang, S. C. *Nitration: Methods and Mechanisms*, VCH, NY, 1989; Schofield, K. *Aromatic Nitration*; Cambridge University Press, Cambridge, 1980; Hoggett, J. H.; Moodie, R. B.; Penton, J. R.; Schofield, K. *Nitration and aromatic Reactivity*, Cambridge University Press, Cambridge, 1971. Обзоры по теме: Weaver, W. M. в Feuer, H. *Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, pt. 2, Wiley, NY, 1970, pp. 1–48; de la Mare, P. B. D.; Ridd, J. H. *Aromatic Substitution Nitration and Halogenation*, Academic Press, NY, 1959, pp. 48–93. См. также ссылку 1. Обзор, посвященный побочным реакциям: Suzuki, H. *Synthesis*. 1977, 217. См. также Bosch, E.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 3314; Olah, G. A.; Wang, Q.; Li, X.; Bucsi, I. *Synthesis* 1992, 1085; Olah, G. A.; Reddy, V. P.; Prakash, G. K. S. *Synthesis*. 1992, 1087.

¹²⁴ Ramana, M. M. V.; Malik, S. S.; Parihar, J. A. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8681.

¹²⁵ См. Parac-Vogt, T. N.; Binnesmans, K. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3137.

¹²⁶ Tasneem, Ali, M. M.; Rajanna, K. C.; Saiparakash, P. K. *Synth. Commun.* 2001, 31, 1123.

¹²⁷ См. Yang, X.; Xi, C. *Synth. Commun.* 2007, 37, 3381.

¹²⁸ Нитрат кальция может быть использован для нитрования фенольных соединений под воздействием микроволнового излучения. См. Bose, A. K.; Ganguly, S. N.; Manhas, M. S.; Rao, S.; Speck, J.; Pekelny, U.; Pombo-Villars, E. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 1885. См. также Anuradha, V.; Srinivas, P. V.; Aparna, P.; Rao, J. M. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4933; Shi, M.; Cui, S.-C.; Yin, W.-P. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 2379.

¹²⁹ См. Ridd, J. H. *Chem. Soc. Rev.* 1991, 20, 149.

¹³⁰ Khadilkar, B. M.; Madyar, V. R. *Synth. Commun.* 1999, 29, 1195.

¹³¹ Lancaster, N. L.; Llopis-Mestre, V. *Chem. Commun.* 2003, 2812.

¹³² Rajogopal, R.; Srinivasan, K. V. *Synth. Commun.* 2004, 34, 961.

¹³³ Laali, K. K.; Gettewert, V. J. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 35.

Типичными нитрующими реагентами являются NaNO_2 и CF_3COOH ¹³⁴, $\text{N}_2\text{O}_4/\text{O}_2$ и каталитическое количество цеолита $\text{H}\beta$ ¹³⁵, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ¹³⁶, $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ¹³⁷, ГЦА¹³⁸, нитрат мочевины и нитромочевина¹³⁹, а также соли нитрония¹⁴⁰. Также используется смесь NO_2 и озона¹⁴¹. Если нитрование нужно провести в безводных условиях, то применяют азотную кислоту в присутствии P_2O_5 на SiO_2 , связывающего образующуюся в результате реакции воду¹⁴². Нитрование стирола проблематично — присоединение по связи $\text{C}=\text{C}$ дает 1-нитроэтиларил¹⁴³. Дезактивированные ароматические кольца, например в ацетофеноне, нитруют N_2O_5 с триацетилацетонатом железа $(\text{Fe}(\text{acac})_2)$ ¹⁴⁴. Гетероциклы, такие как пиридин, нитруются с N_2O_5 и SO_2 ¹⁴⁵.

При нитровании анилинов в сильноокислых растворах обычно наблюдается *мета*-ориентация, поскольку частицы, действительно участвующие в реакции нитрования, — это сопряженные кислоты аминов. В условиях меньшей кислотности нитруется свободный амин и наблюдается *орто/пара*-ориентация. И хотя свободное основание может присутствовать в значительно меньших количествах, чем сопряженная кислота, оно намного более активно в отношении реакции ароматического замещения (см. разд. 11.3). Учитывая эти факторы, а также то, что первичные ароматические амины легко окисляются азотной кислотой, перед нитрованием их часто защищают обработкой ацетилхлоридом (реакция 16-72) или уксусным ангидридом (16-73). При нитровании ацетанилидного производного можно избежать всех перечисленных проблем. Доказано, что в случае свободного амина атака происходит по атому азота с образованием N-нитропроизводного $\text{Ar}-\text{NH}-\text{NO}_2$, которое быстро перегруппировывается в продукт (см. реакцию 11-28)¹⁴⁶.

Поскольку нитрогруппа оказывает дезактивирующее действие, реакцию обычно легко остановить после того, как в ароматическом кольце введена одна нитрогруппа. При желании можно ввести вторую и третью

¹³⁴ Uemura, S.; Toshimitsu, A.; Okano, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1978, 1076; Zolfigol, M. A.; Ghaemi, E.; Madrakian, E. *Synth. Commun.* 2000, 30, 1689; Zolfigol, M. A.; Bagherzadeh, M.; Madrakian, E.; Ghaemi, E.; Taqian-Nasab, A. *J. Chem. Res. (S)* 2001, 140.

¹³⁵ Smith, K.; Almeer, S.; Black, S. J. *Chem. Commun.* 2000, 1571. См. также Smith, K.; Musson, A.; DeBoos, G. A. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 8448.

¹³⁶ Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; Ducray, R.; McKinnell, R. M.; Waller, F. J. *Synlett* 2000, 57.

¹³⁷ Sun, H.-B.; Hua, R.; Yin, Y. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 9071.

¹³⁸ Yang, X.; Xi, C.; Jiang, Y. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8781.

¹³⁹ Almog, J.; Klein, A.; Sokol, A.; Sasson, Y.; Sonensfeld, D.; Tamiri, T. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 8651.

¹⁴⁰ Olah, G. A.; Kuhn, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 3684. См. также Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Heydari, R. *Synth. Commun.* 1999, 29, 3295; Guk, Yu. V.; Ilyushin, M. A.; Golod, E. L.; Gidasov, B. V. *Russ. Chem. Rev.* 1983, 52, 284.

¹⁴¹ Nose, M.; Suzuki, H.; Suzuki, H. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4356; Peng, X.; Suzuki, H. *Org. Lett.* 2001, 3, 3431.

¹⁴² Hajipour, A. R.; Ruoho, A. E. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8307.

¹⁴³ Lewis, R. J.; Moodie, R. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1997, 563.

¹⁴⁴ Bak, R. R.; Smallridge, A. J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6767.

¹⁴⁵ Arnestad, B.; Bakke, J. M.; Hegbom, I.; Ranes, E. *Acta Chem. Scand. B* 1996, 50, 556.

¹⁴⁶ Ridd, J. H.; Scriven, E. F. V. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 641. См. также Helsby, P.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1983, 1191.

нитрогруппы, особенно если субстрат содержит активирующую группу. В жестких условиях можно прониловать даже *m*-динитробензол. Эта реакция была проведена с $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$ в FSO_3H при 150°C ¹⁴⁷.

Для большинства упомянутых реагентов атакующей частицей является нитрониевый ион — NO_2^+ . Известно несколько путей образования этого иона.

1. В концентрированной серной кислоте в ходе кислотно-основной реакции, в которой азотная кислота выступает как основание:



Ионизация происходит практически полностью.

2. В концентрированной азотной кислоте¹⁴⁸ в ходе подобной кислотно-основной реакции, когда одна молекула азотной кислоты выступает как кислота, а другая — как основание:



Равновесие этой реакции сдвинуто влево (ионизация достигает ~4%), но количества образующегося NO_2^+ оказывается достаточно для проведения нитрования.

3. Указанное равновесие существует, хотя и в малой степени, даже в органических растворителях.
4. N_2O_5 в CCl_4 спонтанно диссоциирует:



Однако имеются доказательства того, что частично нитрование происходит при атаке недиссоциированного N_2O_5 в качестве электрофила.

5. При использовании солей нитрония NO_2^+ присутствует, конечно, с самого начала. Сложные эфиры и ацилгалогениды азотной кислоты диссоциируют с образованием NO_2^+ .

Существует много доказательств того, что в большинстве реакций нитрования присутствует NO_2^+ и что именно эта частица является атакующей¹⁴⁹, например:

1. Азотная кислота дает пик в КР-спектре. При растворении азотной кислоты в концентрированной серной этот пик исчезает, а появляются два новых пика: 1400 см^{-1} , свойственный NO_2^+ , и один при 1050 см^{-1} , присущий HSO_4^- ¹⁵⁰.
2. При добавлении азотной кислоты температура замерзания серной кислоты понижается больше чем в четыре раза, по сравнению с тем, что можно ожидать, если бы ионизация не происходила¹⁵¹. Это означает, что при добавлении одной молекулы азотной кислоты образуются

¹⁴⁷ Olah, G. A.; Lin, H. C. *Synthesis* 1974, 444.

¹⁴⁸ См. Belsion, D. J.; Strachan, A. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1989, 15.

¹⁴⁹ Всестороннее исследование этой реакции проведено Hughes, E. D.; Ingold, C. K. См. серию работ в *J. Chem. Soc.* 1950, 2400.

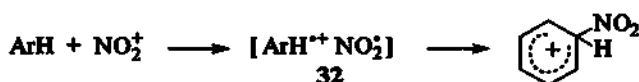
¹⁵⁰ Ingold, C. K.; Millen, D. J.; Poole, H. G. *J. Chem. Soc.* 1950, 2576.

¹⁵¹ Gillespie, R. J.; Graham, J.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Peeling, E. R. A. *J. Chem. Soc.* 1950, 2504.

четыре частицы — убедительное доказательство в пользу реакции между серной и азотной кислотами, приводящей к ионизации (см. выше).

3. Поскольку соли нитрония, для которых присутствие нитрониевого иона точно установлено (методом PCA), нитруют ароматические соединения, следовательно, этот ион атакует ароматическое кольцо.
4. Скорость реакции при использовании большинства реагентов пропорциональна концентрации NO_2^+ , а не каких-либо других частиц¹⁵². Если нитрониевый ион образуется из реагента в небольших количествах, атака происходит медленно и нитровать тогда можно только активные субстраты. В концентрированных и водных минеральных кислотах реакция имеет второй порядок: первый по ароматическому субстрату и первый по азотной кислоте (кроме случаев, когда используется чистая азотная кислота; в таком случае это реакция псевдопервого порядка). Но в органических растворителях, таких, как нитрометан, уксусная кислота и CCl_4 , реакция имеет первый порядок по азотной кислоте и нулевой порядок по ароматическому субстрату, поскольку в этих условиях лимитирующей стадией является образование NO_2^+ , а субстрат в этом процессе участия не принимает.

В нескольких случаях, в зависимости от субстрата и растворителя, доказано, что аренииевый ион образуется косвенным путем, через образование радикальной пары (см. разд. 11.4), такой как 32¹⁵³.

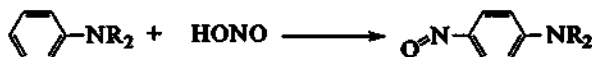


Как было показано, арилбороновые кислоты взаимодействуют с нитратом аммония и трифторуксусной кислотой с образованием соответствующего нитробензола¹⁵⁴.

OS I, 372, 396, 408 (см. также OS 53, 129); II, 254, 434, 438, 447, 449, 459, 466; III, 337, 644, 653, 658, 661, 837; IV, 42, 364, 654, 711, 722, 735; V, 346, 480, 829, 1029, 1067.

11-3

Нитрозирование или нитрозо-де-гидрирование



Нитрозирование кольца¹⁵⁵ действием азотистой кислоты обычно осуществляется только с такими активными субстратами, как амины и фенолы. Поскольку первичные ароматические амины при обработке азотистой

¹⁵² См. Ross, D. S.; Kuhlmann, K. F.; Malhotra, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 4299.

¹⁵³ См. Ridd, J. H. *Chem. Soc. Rev.* 1991, 20, 149; Kochi, J. K. *Adv. Free Radical Chem. (Greenwich, Conn.)* 1990, 1, 53.

¹⁵⁴ Prakash, G. K. S.; Panja, C.; Mathew, T.; Surampudi, V.; Petasis, N. A.; Olah, G. A. *Org. Lett.* 2004, 6, 2205.

¹⁵⁵ См. Williams, D. L. H. *Nitrosation*, Cambridge University Press, Cambridge, 1988, pp. 58–76. Также см. Atherton, J. H.; Moodie, R. B.; Noble, D. R.; O'Sullivan, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1997, 663.

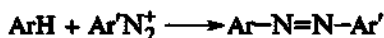
кислотой¹⁵⁶ дают диазониевые ионы (реакция 13-19), а вторичные амины имеют тенденцию образовывать скорее N-, чем C-нитрозосоединения (реакция 12-50), эта реакция, как правило, ограничивается фенолами и третичными ароматическими аминами. Тем не менее вторичные ароматические амины могут быть C-нитрозированы двумя способами. Получаемое в начале N-нитрозосоединение можно перегруппировать в C-нитрозопродукт (реакция 11-29) или при обработке еще одним эквивалентом азотистой кислоты можно получить N,C-динитрозосоединение. Кроме того, сообщалось об успешном нитрозировании анизола, где в качестве растворителя выступала смесь $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ¹⁵⁷.

Механизм этой реакции исследован не так подробно, как реакции 11-2¹⁵⁸. В некоторых случаях атакующей частицей является NO^+ , в других же это, по-видимому, NOCl , NOBr , N_2O_3 и т. п., каждая из которых представляет собой носитель NO^+ . NOCl и NOBr образуются во время обычного процесса синтеза азотистой кислоты (действием HCl или HBr на нитрит натрия). Для нитрозирования необходимо использовать активные субстраты, так как NO^+ намного менее реакционноспособная частица, чем NO_2^+ — как показывают кинетические исследования, по крайней мере в 10^{14} раз¹⁵⁹. Следствием относительно высокой устойчивости NO^+ является то, что эти частицы легко отщепляются от арениониевых ионов, при этом k_{-1} соизмерима с k_2 (разд. 11.1.1), и поэтому наблюдаются изотопные эффекты¹⁶⁰. Для фенолов имеются доказательства того, что нитрозирование может вначале затрагивать группу OH , после чего образующийся нитритный эфир перегруппировывается в C-нитрозосоединение¹⁶¹. Третичные ароматические амины замещенные в *орто*-положении, как правило, не взаимодействуют с азотистой кислотой, вероятно, из-за того, что *орто*-заместитель препятствует планарности диалкиламинотрубки, без чего кольцо не активируется. Это пример стерического затруднения резонанса (т. 1, разд. 2.6).

OS I 214, 411, 511; II, 223; IV, 247.

11-4 Азосочетание

Арилазо-де-гидрирование



Ароматические ионы диазония обычно вступают в реакцию сочетания только с такими активными субстратами, как амины и фенолы¹⁶².

¹⁵⁶ См. Hoefnagel, M. A.; Wepster, B. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1989, 108, 97.

¹⁵⁷ Radner, F.; Wall, A.; Loncar, M. *Acta Chem. Scand.* 1990, 44, 152.

¹⁵⁸ См. Williams, D. L. H. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1983, 19, 381. См. Williams, D. L. H. *Nitrosation*, Cambridge University Press, Cambridge, 1988, pp. 58–76; Atherton, J. H.; Moodie, R. B.; Noble, D. R.; O'Sullivan, B. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1997, 663.

¹⁵⁹ Challis, B. C.; Higgins, R. J.; Lawson, A. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1972, 1831; Challis, B. C.; Higgins, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1972, 2365.

¹⁶⁰ Challis, B. C.; Higgins, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1973, 1597.

¹⁶¹ Gosney, A. P.; Page, M. I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1980, 1783.

¹⁶² См. Szele, I.; Zollinger, H. *Top. Curr. Chem.* 1983, 112, 1; Hegarty, A. F. в Patai, S. *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, pt. 2, Wiley, NY, 1978, pp. 545–551.

Многие из продуктов этой реакции используются в качестве красителей (азокрасители)¹⁶³. Предположительно из-за размера атакующих частиц замещение идет главным образом в *пара*-положение по отношению к активирующей группе. Если же это положение занято, то происходит *орто*-замещение. Для реакций с фенолами и аминами важное значение имеет рН раствора. Для аминов раствор должен быть слабощелочным или нейтральным. То, что амины дают *орто/пара*-замещение, показывает, что даже в слабощелочном растворе субстрат взаимодействует в неионизированной форме. Если кислотность слишком высока, реакция не идет, так как в таких условиях концентрация свободного амина становится слишком мала. Сочетание фенолов следует проводить в слабощелочных растворах, где они превращаются в более реакционноспособные фенолят-ионы. Сами фенолы в нейтральной форме недостаточно активны. Следует помнить, что ни фенолы, ни амины не взаимодействуют даже в умеренно щелочном растворе, так как в этих условиях ион диазония превращается в диазогидрат Ar-N=N-OH . В случае первичных и вторичных аминов конкурентно идет атака по азоту¹⁶⁴. Однако получающиеся N-азосоединения (арилтриазены) можно изомеризовать в C-азосоединения (реакция 11-30). По крайней мере в некоторых случаях даже при выделении C-азосоединения первоначально происходит образование N-азоизомера, которое сопровождается изомеризацией. Следовательно, синтезировать C-азосоединение можно в одну лабораторную стадию¹⁶⁵. Ацилированные амины, а также простые и сложные эфиры фенолов обычно недостаточно активны, чтобы вступать в эту реакцию, хотя иногда сочетание с их участием оказывается возможным (как и с такими полиалкилированными бензолами, как мезитилен и пентаметилбензол), причем ионы диазония в этом случае должны содержать электроноакцепторные группы в *пара*-положении, поскольку такие группы способствуют концентрированию положительного заряда, увеличивая тем самым электрофильность ArN_2^+ . Некоторые реакции сочетания, идущие очень медленно (в ситуации, когда затруднен подход к реакционному центру, участвующему в сочетании), катализируются пиридином. Причины этого обсуждались в разд. 11.1.1. Также используют межфазный катализ¹⁶⁶.

Сообщалось о нескольких случаях сочетания алифатических диазониевых соединений с ароматическими субстратами. Во всех описанных до сих пор примерах использованы ионы циклопропилдиазония и диазониевые ионы в головке мозга, для которых потеря N_2 привела бы к образованию очень нестабильных карбокатионов¹⁶⁷. Азобензолы были получены сочетанием арилгидразидов с арилгалогенидами в присутствии палладиевого катализатора с последующим прямым окислением¹⁶⁸.

¹⁶³ См. Zollinger, H. *Color Chemistry*, VCH, NY, 1987, pp. 85–148; Gordon, P. F.; Gregory, P. *Organic Chemistry in Colour*, Springer, NY, 1983, pp. 95–162.

¹⁶⁴ См. Penton, J. R.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta* 1981, 64, 1717, 1728.

¹⁶⁵ Kelly, R. P.; Penton, J. R.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta* 1982, 65, 122.

¹⁶⁶ Hashida, Y.; Kubota, K.; Sekiguchi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, 61, 905.

¹⁶⁷ См. Szele, I.; Zollinger, H. *Top. Curr. Chem.* 1983, 112, 1, pp. 3–6.

¹⁶⁸ Lim, Y.-K.; Lee, K.-S.; Cho, C.-G. *Org. Lett.* 2003, 5, 979.

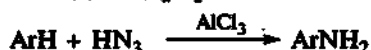
Изучался механизм *Z/E*-изомеризации в системах Ar-N=N-Ar ¹⁶⁹.
OS I, 49, 374; II, 35, 39, 145.

11-5 Прямое введение диазониевой группы Диазонирование или диазонио-де-гидрирование



Соли диазония можно получить прямым путем замещения ароматического водорода без промежуточного получения аминогруппы¹⁷⁰. Реакция применима только к реакционноспособным субстратам (аминам и фенолам); с другими субстратами получаются низкие выходы. Поскольку реагенты и субстрат здесь те же, что и в реакции 11-3, то первоначально образующийся продукт представляет собой нитрозосоединение. В присутствии избытка азотистой кислоты нитрозосоединение превращается в ион диазония¹⁷¹. Для прямого введения диазониевой группы в фенолы можно использовать (азидохлорметилен)диметиламмонийхлорид $[\text{Me}_2\text{N}^+=\text{C}(\text{Cl})\text{N}_3\text{Cl}]$ ¹⁷². В настоящее время доступен синтез твердого арил-диазонийхлорида¹⁷³.

11-6 Амнирование или аминно-де-гидрирование¹⁷⁴



Ароматические соединения можно превратить в первичные ароматические амины с выходом от 10 до 65% при обработке азидоводородом (HN_3) в присутствии AlCl_3 или H_2SO_4 ¹⁷⁵. Более высокие выходы (>90%) получали с триметилсилилазидом (Me_3SiN_3) и трифторметансульфоновой кислотой ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$)¹⁷⁶. Обработка ароматических соединений иодистым тетраметилгидразонием, а затем аммонием также приводит к ариламину¹⁷⁷. Третичные амины синтезировали с выходами ~50–90% обработкой ароматических углеводородов *N*-хлордиалкиламидами, нагреванием в 96%-й серной кислоте, при действии AlCl_3 или FeCl_3 в растворах нитроалканов,

¹⁶⁹ Asano, T.; Furuta, H.; Hofmann, H.-J.; Cimiraglia, R.; Tsuno, Y.; Fujio, M. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 4418.

¹⁷⁰ Tedder, J. M. *J. Chem. Soc.* 1957, 4003.

¹⁷¹ Kamalova, F. R.; Nazarova, N. E.; Solodova, K. V.; Yaskova, M. S. *J. Org. Chem. USSR* 1988, 24, 1004.

¹⁷² Koci, B.; Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1980, 19, 716.

¹⁷³ Mohamed, S. K.; Goma, M. A.-M.; El-Din, A. M. N. *J. Chem. Res. (S)* 1997, 166.

¹⁷⁴ См. Kovacic, P. в Olah, G. A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Vol. 3, Wiley, NY, 1964, pp. 1493–1506.

¹⁷⁵ Kovacic, P.; Russell, R. L.; Bennett, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 1588.

¹⁷⁶ Olah, G. A.; Ernst, T. D. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1203.

¹⁷⁷ Rozhkov, V. V.; Shevelev, S. A.; Chervin, I. T.; Mitchell, A. R.; Schmidt, R. D. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 2498.

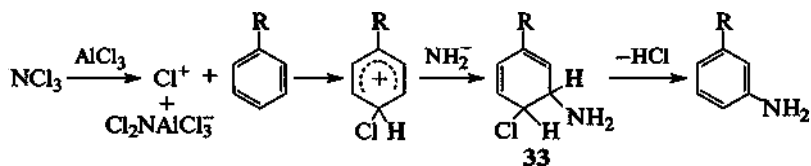
при облучении¹⁷⁸. Обработка арилгалогенида аминами в присутствии палладиевого катализатора приводит к производным анилина¹⁷⁹.

Третичные (и в меньшей степени вторичные) ароматические амины можно также получать с выходами от средних до высоких при аминировании с помощью N-хлордиалкиламина или N-хлоралкиламина и катализатора на основе металла (например, Fe^{2+} , Ti^{3+} , Cu^+ , Cr^{2+}) в присутствии серной кислоты¹⁸⁰. Атакующей частицей в этих реакциях выступает аминиевый ион-радикал $\text{R}_2\text{N}^+\text{H}^\bullet$, образующийся по реакции¹⁸¹:



Поскольку атака происходит положительно заряженной частицей (пусть это даже и свободный радикал), ориентация в этой реакции подобна ориентации в других реакциях электрофильного замещения (например, фенол и ацетаниlid дают *орто*- и *пара*-замещенные продукты, главным образом *пара*-). Если молекула содержит алкильную группу, то атака по бензильному положению будет конкурировать с замещением в ароматическом кольце. Ароматические субстраты, содержащие только *мета*-ориентирующие заместители, вообще не вступают в реакцию. Конденсированные циклические системы реагируют хорошо¹⁸².

При аминировании под действием галогенаминов и трихлорамина в присутствии AlCl_3 наблюдается необычная ориентация. Например, в случае толуола преимущественным является *мета*-аминирование¹⁸³. Предполагается, что первоначальная атака здесь происходит ионом Cl^+ и что азотсодержащий нуклеофил (структура которого неизвестна, но для простоты представлена здесь как NH_2^-) присоединяется к образующемуся аренииевому иону так, что реакция представляет собой присоединение по двойной углерод-углеродной связи с последующим элиминированием HCl из 33¹⁸⁴:



В соответствии с этим предположением электрофильная атака происходит по *пара*-положению (или по *орто*-, что приводит к тому же

¹⁷⁸ Bock, H.; Kompa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1965, 4, 783; *Chem. Ber.* 1966, 99, 1347, 1357, 1361.

¹⁷⁹ Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 1348.

¹⁸⁰ См. Minisci, F. *Top. Curr. Chem.* 1976, 62, 1, pp. 6–16, *Synthesis* 1973, 1, pp. 2–12, Sosnovsky, G.; Rawlinson, D. J. *Adv. Free-Radical Chem.* 1972, 4, 203, pp. 213–238.

¹⁸¹ См. Chow, Y. L. *React. Intermed. (Plenum)* 1980, 1, 151.

¹⁸² См. Citterio, A.; Gentile, A.; Minisci, F.; Navarrini, V.; Serravalle, M.; Ventura, S. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 4479.

¹⁸³ См. Strand, J. W.; Kovacic, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 2977 и ссылки, приведенные там же.

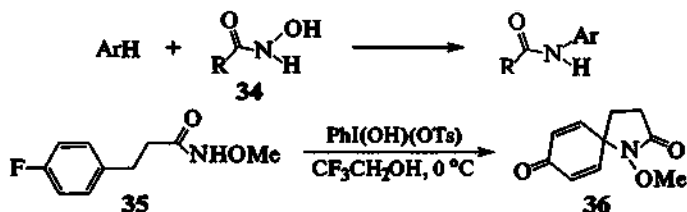
¹⁸⁴ Kovacic, P.; Russell, R. L.; Bennett, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 1588.

продукту), а *мета*-ориентация аминогруппы — это косвенный результат. Такая схема носит название *механизма σ -замещения*.

Дифенилиодониевые соли вступают в реакцию с аминами в присутствии медного катализатора. Тетрафторборат дифенилиодония ($\text{Ph}_2\text{I}^+ \text{BF}_4^-$) взаимодействует с индолом в ДМФА при 150 °С с катализатором $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, например с образованием *N*-фенилиндола¹⁸⁵.

Ароматические соединения, которые не содержат *мета*-ориентирующих заместителей, можно превратить в диариламины обработкой арил-азидами в присутствии фенола при -60 °С: $\text{ArH} + \text{Ar}'\text{N}_3 \rightarrow \text{ArNHAr}'$ ¹⁸⁶. Диариламины синтезируют также и по реакции *N*-арилгидроксиламинов с ароматическими соединениями (бензол, толуол, анизол) в присутствии трифторуксусной кислоты (CF_3COOH): $\text{ArH} + \text{Ar}'\text{NHOH} \rightarrow \text{ArNHAr}'$ ¹⁸⁷.

Прямое амидирование можно провести при нагревании ароматического соединения с гидроксамовой кислотой (34) в полифосфорной кислоте, хотя применение этой реакции ограничено эфирами фенолов¹⁸⁸. Реакция ароматического соединения с анилином, Bu_4NF и KMnO_4 привела к ди-ариламину¹⁸⁹. Образование производных гидроиндола было достигнуто путем взаимодействия *N*-карбамоил-производного фенилэтиламина с диацетатом фенилиода(III), а затем с Bu_4NF ¹⁹⁰. Прямым амидированием через *ипсо*-замещение азотом, которое осуществили обработкой *N*-метоксиди-арилэтиламида (35) [гидроксил(тозилокси)ид]бензолом в 2,2,2-трифторэтаноле, синтезировали *N*-метоксиспиروциклический амид (36)¹⁹¹.



Ароматические соединения присоединяются к диэтилазодикарбоксилату в присутствии $\text{InCl}_3\text{-SiO}_2$ под воздействием микроволнового излучения с образованием *N*-арилдиаминовых соединений $[\text{ArN}(\text{CO}_2\text{Et})\text{-NHCO}_2\text{Et}]$ ¹⁹². Интересный вариант реакции алкилирования наблюдается при использовании 5 экв. хлорида алюминия в реакции *N*-метил-*N*-фенилгидразина и бензола с образованием *N*-метил-4-фениланилина¹⁹³.

См. также реакции 13-5 и 13-16.

¹⁸⁵ Zhou, T.; Chen, Z.-C. *Synth. Commun.* 2002, 32, 903.

¹⁸⁶ Nakamura, K.; Ohno, A.; Oka, S. *Synthesis* 1974, 882. См. также Takeuchi, H.; Takano, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1986, 611.

¹⁸⁷ Shudo, K.; Ohta, T.; Okamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 645.

¹⁸⁸ March, J.; Engenito, Jr., J. S. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 4304. Также см. Cablewski, T.; Gurr, P. A.; Rander, K. D.; Strauss, C. R. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 5814.

¹⁸⁹ Tang, Q.; Zhang, C.; Luo, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 5840.

¹⁹⁰ Pouysegur, L.; Avellan, A.-V.; Quideau, S. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3425.

¹⁹¹ Miyazawa, E.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 5429.

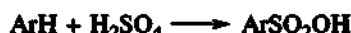
¹⁹² Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Kumar, G. M.; Madan, C. *Synlett* 2001, 1781.

¹⁹³ Ohwada, A.; Nara, S.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2001, 3064.

В. Серосодержащие электрофилы

11-7

Сульфирование или сульфо-де-гидрирование



Реакция сульфирования находит очень широкое применение¹⁹⁴, в нее вступают многие типы ароматических углеводородов (включая конденсированные циклические системы), арилгалогениды, простые эфиры, карбоновые кислоты, амины¹⁹⁵, ацилированные амины, кетоны, нитросоединения и сульфокислоты подвергались сульфированию. Фенолы также можно успешно сульфировать, но реакция может осложняться конкурентной атакой по кислороду¹⁹⁶. Для сульфирования часто применяют концентрированную серную кислоту, но можно использовать также дымящую серную кислоту, SO_3 , ClSO_2OH , $\text{ClSO}_2\text{NMe}_2/\text{In}(\text{OTf})_3$ ¹⁹⁷ и другие реагенты¹⁹⁸. Известно сульфирование ароматических структур арилсульфохлоридами в присутствии ионной жидкости на основе FeCl_3 ¹⁹⁹. Как и в случае нитрования (реакция 11-2), наработан широкий ассортимент реагентов различной реакционной способности для проведения реакции не только с высокоактивными субстратами, но и малореакционноспособными. Поскольку эта реакция обратима (см. реакцию 11-38), то для смещения равновесия в сторону образования продуктов может потребоваться внешнее воздействие. Однако при низких температурах обратная реакция идет очень медленно, поэтому прямое взаимодействие оказывается практически необратимым²⁰⁰. Серный ангидрид реагирует значительно быстрее, чем серная кислота, — с бензолом взаимодействие идет практически мгновенно. Побочно часто образуются сульфоны. При введении в реакцию сульфирования субстратов, содержащих в кольце четыре или пять алкильных заместителей и (или) атомов галогена, обычно происходят перегруппировки (см. реакцию 11-36).

Для исследования механизма этой реакции проведена большая работа²⁰¹, причем значительный вклад привнесли открытия рабочей группы Серфонтена. Исследование механизма затруднено вследствие сложного состава реакционных смесей. Есть признаки того, что природа электрофила в случаях разных реагентов различна, хотя всегда в атаке участвует

¹⁹⁴ См. Nelson, K. L. в Olah, G. A. *Friedel—Crafts and Related Reactions*, Vol. 3, Wiley, NY, 1964, pp. 1355 — 1392; Gilbert, E. E. *Sulfonation and Related Reactions*, Wiley, NY, 1965, pp. 62—83, 87—124.

¹⁹⁵ См. Khelevin, R. N. *J. Org. Chem. USSR* 1987, 23, 1709; 1988, 24, 535 и ссылки, приведенные там же.

¹⁹⁶ См. de Wit, P.; Woldhuis, A. F.; Cerfontain, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1988, 107, 668.

¹⁹⁷ Frost, C. G.; Hartley, J. P.; Griffin, D. *Synlett* 2002, 1928.

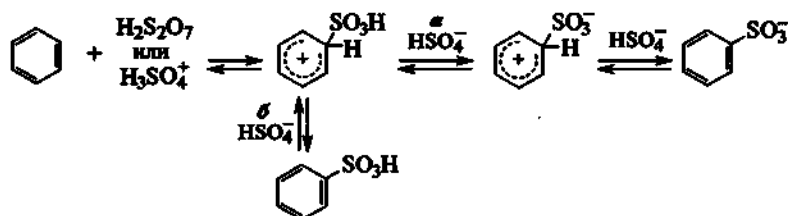
¹⁹⁸ См. Hajipour, A. R.; Mirjalili, B. B. F.; Zarei, A.; Khazdooz, L.; Ruoho, A. E. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6607.

¹⁹⁹ Bahrami, K.; Khodei, M. M.; Shahbazi, F. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 3931.

²⁰⁰ Spryskov, A. A. *J. Gen. Chem. USSR* 1960, 30, 2433.

²⁰¹ См. Cerfontain, H. *Mechanistic Aspects in Aromatic Sulfonation and Desulfonation*, Wiley, NY, 1968. Обзоры: Cerfontain, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1985, 104, 153; Cerfontain, H.; Kort, C. W. F. *Int. J. Sulfur Chem. C* 1971, 6, 123; Taylor, R. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 13, Elsevier, NY, 1972, pp. 56—77.

SO_3 — либо в свободном виде, либо в комбинации с каким-либо носителем. Считается, что в водных растворах серной кислоты при концентрации менее 80–85% в качестве электрофила выступает H_3SO_4^+ (либо комбинация H_2SO_4 и H_3O^+) или же $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ (либо комбинация H_2SO_4 и SO_3) при более высоких концентрациях H_2SO_4 ²⁰² (в зависимости от природы субстрата²⁰³). Доказательством изменения природы электрофила является то, что в разбавленных растворах скорость реакции пропорциональна активности H_3SO_4^+ , а в концентрированных растворах — активности $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$. Еще одним доказательством служит тот факт, что реагенты этих двух типов в реакции с толуолом дают различное соотношение *орто/пара*-изомеров продуктов. Механизм для обоих электрофилов по существу одинаковый и может быть представлен следующей схемой²⁰²:



Помимо аренииевого иона продуктами первой стадии являются еще и HSO_4^- в случае $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ и H_2O в случае H_3SO_4^+ . Основной путь реакции — это путь *а*. Исключение составляет реакция, в которой концентрация серной кислоты очень высока; тогда преимущественным становится путь *б*. При атаке ионом H_3SO_4^+ во всех условиях лимитирующей является первая стадия, но при атаке $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ первая стадия является скоростьюопределяющей только до концентрации серной кислоты ~96%, после чего скорость частично зависит от последующего переноса протона²⁰⁴. Реакционная способность $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ выше, чем H_3SO_4^+ ²⁰⁵. Считают, что в дымящей серной кислоте (H_2SO_4 с избытком SO_3) до концентрации 104% H_2SO_4 электрофилом выступают $\text{H}_3\text{S}_2\text{O}_7^+$ (протонированная форма $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$) и $\text{H}_2\text{S}_4\text{O}_{13}$ ($\text{H}_2\text{SO}_4 + 3\text{SO}_3$) при более высоких концентрациях. И наконец, если в качестве реагента используют чистый SO_3 в апротонных растворителях, то он же фактически и является электрофилом²⁰⁶. Свободный SO_3 — наиболее реакционноспособный среди всех упомянутых выше, поэтому атака с его участием, как правило, происходит быстро, а скорость реакции определяется последующей стадией по крайней мере для некоторых растворителей.

OS II, 42, 97, 482, 539; III, 288, 824; IV, 364; VI, 976.

²⁰² Cerfontain, H.; Lambrechts, H. J. A.; Schaasberg-Nienhuis, Z. R. H.; Coombes, R. G.; Hadjigeorgiou, P.; Tucker, G. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1985, 659 и ссылки, приведенные там же.

²⁰³ См. Kaandorp, A. W.; Cerfontain, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1969, 88, 725.

²⁰⁴ Kort, C. W. F.; Cerfontain, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1967, 86, 865.

²⁰⁵ Koeberg-Telder, A.; Cerfontain, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1973, 633.

²⁰⁶ Lammertsma, K.; Cerfontain, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1980, 28 и ссылки, приведенные там же.

11-8

Галогенсульфирование или галогенсульфо-де-гидрирование



Ароматические сульфонилхлориды можно получить непосредственно при обработке ароматических соединений хлорсульфоновой кислотой²⁰⁷. Поскольку с помощью этого же реагента можно приготовить и сульфоновые кислоты (реакция 11-7), вполне вероятно, что они являются интермедиатами, которые при действии избытка хлорсульфоновой кислоты превращаются в соответствующие галогениды²⁰⁸. Реакция проводилась также с бром- и фторсульфовыми кислотами. Взаимодействием тионилхлорида и ароматического соединения на плите монтмориллонит K10 получают сульфинилхлориды (ArSOCl)²⁰⁹.

OS I, 8, 85.

11-9 Сульфонилирование

Алкилсульфонилирование или алкилсульфо-де-гидрирование



Диарилсульфоксиды можно получить при взаимодействии ароматических соединений с тионилхлоридом и трифторметансульфоновой кислотой²¹⁰. Диарилсульфоны получали с использованием тионилхлорида в ионной жидкости $[\text{bmim}]\text{Cl} \cdot \text{AlCl}_3$ ²¹¹, обработкой ароматических соединений арилсульфонилхлоридами в присутствии катализаторов Фриделя—Крафтса²¹² эта реакция подобна реакции алкилирования по Фриделю—Крафтсу под действием ацилгалогенидов (реакция 11-17). В улучшенном варианте ароматическое соединение обрабатывают арилсульфокислотой и P_2O_5 в присутствии полифосфорной кислоты²¹³. Еще в одном методе обходятся без катализатора, при использовании арилсульфонового трифторметансульфонового ангидрида $\text{ArSO}_2\text{OSO}_2\text{CF}_3$ (получается *in situ* из ArSO_2Br и $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$)²¹⁴. Трис(трифлат) индия²¹⁵ и трихлорид индия²¹⁶ приводят к сульфированию ароматических соединений сульфонилхлоридами, а метилиндий был использован с индолами²¹⁷. Сообщалось, что

²⁰⁷ Обзор: Gilbert, E. E. *Sulfonation and Related Reactions*, Wiley, NY, 1965, pp. 84–87.

²⁰⁸ См. van Albada, M. P.; Cerfontain, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1977, 1548, 1557.

²⁰⁹ Karade, N. N.; Kate, S. S.; Adude, R. N. *Synlett* 2001, 1573.

²¹⁰ Olah, G. A.; Martinez, E. R.; Prakash, G. K. S. *Synlett* 1999, 1397.

²¹¹ См. Mohile, S. S.; Potdar, M. K.; Salunkhe, M. M. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1255.

²¹² См. Taylor, R. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 13, Elsevier, NY, 1972, pp. 77–83; Jensen, F. R.; Goldman, G. в Olah, G. A. *Friedel–Crafts and Related Reactions*, Vol. 3, Wiley, NY, 1964, pp. 1319–1347.

²¹³ Sipe, Jr., H. J.; Clary, D. W.; White, S. B. *Synthesis* 1984, 283. См. также Ueda, M.; Uchiyama, K.; Kano, T. *Synthesis* 1984, 323.

²¹⁴ Effenberger, F.; Huthmacher, K. *Chem. Ber.* 1976, 109, 2315. Похожие методы см. в Ono, M.; Nakamura, Y.; Sato, S.; Itoh, I. *Chem. Lett.* 1988, 395.

²¹⁵ Frost, C. G.; Hartley, J. P.; Whittle, A. J. *Synlett* 2001, 830.

²¹⁶ Garzya, V.; Forbes, I. T.; Lauru, S.; Maragni, P. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 1499.

²¹⁷ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Krishna, A. D.; Swamy, T. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6055.

хлорид железа катализирует реакцию при микроволновом облучении²¹⁸, так же как и металлический цинк²¹⁹. Реакция может быть распространена на получение алкиларилсульфонов с применением сульфонилфторида²²⁰.

Образование диарилсульфонов прямым методом из бензолсульфокислоты и бензола проводят при использовании Nafion-H²²¹. Арилгалогениды реагируют с солями сульфоновой кислоты по реакции кросс-сочетания, катализируемой активированным пропионом CuI-катализатором²²². Арилбороновые кислоты (см. реакцию 10-73) сульфированы в ионных жидкостях при использовании медного катализатора²²³.

OS X, 147.

Г. Галогенсодержащие электрофилы

11-10 Галогенирование²²⁴

Галоген-де-гидрирование



1. *Хлор*²²⁵ и *бром*²²⁶. Ароматические соединения можно бромировать или хлорировать при действии брома или хлора в присутствии катализатора²²⁷. С аминами и фенолами реакция идет настолько быстро, что осуществляется даже в разбавленных растворах брома или хлора в воде при комнатной температуре или с водным раствором HBr в ДМСО²²⁸. И даже в этих условиях замещение в аминах не останавливается до тех пор, пока все свободные *орто*- и *пара*-положения не будут замещены, потому что образующиеся галогенамины представляют собой более слабые основания, чем исходные амины и в меньшей степени протонируются выделяющейся HX²²⁹. По этой причине первичные амины часто превращают в соответствующие

²¹⁸ Marquie, J.; Laporterie, A.; Dubac, J.; Roques, N.; Desmurs, J.-R. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 421.

²¹⁹ Bandgar, B. P.; Kasture, S. P. *Synth. Commun.* 2001, 31, 1065.

²²⁰ Hyatt, J. A.; White, A. W. *Synthesis* 1984, 214.

²²¹ Olah, G. A.; Mathew, T.; Prakash, G. K. S. *Chem. Commun.* 2001, 1696.

²²² Zhu, W.; Ma, D. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2696.

²²³ Kantam, M. L.; Neelima, B.; Sreedhar, B.; Chakravarti, R. *Synlett* 2008, 1455.

²²⁴ См. de la Mare, P. B. D. *Electrophilic Halogenation*, Cambridge University Press, Cambridge, 1976; Buehler, C. A.; Pearson, D. E. *Survey of Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1970, pp. 392–404; Braendlin, H. P.; McBee, E. T. в Olah, G. A. *Friedel–Crafts and Related Reactions*, Vol. 3, Wiley, NY, 1964, pp. 1517–1593; Eisch, J. J. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1966, 7, 1. Список реагентов со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley–VCH, NY, 1999, pp. 619–628.

²²⁵ Электрофильные хлорирующие агенты см. в Duan, X.-H.; Mayr, H. *Org. Lett.* 2010, 12, 2238.

²²⁶ Вычислительный эксперимент по изучению электрофильности для бромирования аренов см. в Galabov, B.; Koleva, G.; Schaefer, III H. F.; Schleyer, P. v. R. *J. Org. Chem.* 2010, 75, 2813.

²²⁷ Направленное бромирование с использованием электрохимического метода см. в Raju, T.; Kulangiappan, K.; Kulandainathan, M. A.; Malini, U. U. R.; Muthukumaran, A. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4581.

²²⁸ Srivastava, S. K.; Chauhan, P. M. S.; Bhaduri, A. P. *Chem. Commun.* 1996, 2679.

²²⁹ См. Berthelot, J.; Guette, C.; Desbene, P.; Basselier, J.; Chaquin, P.; Masure, D. *Can. J. Chem.* 1989, 67, 2061. Другой способ см. Onaka, M.; Izumi, Y. *Chem. Lett.* 1984, 2007.

анилиды, если необходимо получить монозамещенные продукты. С фенолами реакцию удается остановить после замещения одной группы²³⁰. Бурная реакция при комнатной температуре с аминами и фенолами часто используется в качестве теста на эти соединения. Для таких активных субстратов, как амины, фенолы, нафталин и полиалкилбензолы²³¹ (таких как мезитилен и изодурол), катализатор не требуется. Общая эффективность реагентов при ароматическом замещении уменьшается в следующем ряду: $\text{Cl}_2 > \text{BrCl} > \text{Br}_2 > \text{ICl} > \text{I}_2$. Для региоселективного *пара*-бромирования активированных ароматических субстратов предложена смесь ZnBr_2 /диазол²³².

В процессе хлорирования и бромирования при высоких температурах (например, при 300–400 °C) *орто/пара*-ориентирующие группы направляют замещение в *мета*-положение и наоборот²³³. В этих реакциях действует иной механизм, который не до конца понятен. Бромирование может протекать также и по механизму $\text{S}_{\text{E}}1$, как, например, в случае катализируемого *трет*-бутоксидом калия бромирования 1,3,5-трибромбензола²³⁴.

Одно время для галогенирования плохо активированных ароматических соединений широко использовалось железо, но позже выяснилось, что катализатором является не железо, а бромид железа или хлорид железа, который образуется в малых количествах в результате взаимодействия между железом и реагентом. Хлорид железа и другие кислоты Льюиса, как правило, и используются в качестве катализаторов сегодня, ровно как и иод. Также применяют ацетат таллия(III), который способствует бромированию с высокой региоселективностью в *орто/пара*-положение к активирующей группе, и другие²³⁵. Сообщалось о смеси $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ и ацетилхлоридом в условиях ультразвука при хлорировании анизол и высокоселективном действии²³⁶.

Способствовать хлорированию или бромированию могут и другие реагенты. Описано применение для хлорирования медного(II) катализатора с использованием триплетного кислорода к качестве окислителя²³⁷. N-бромсукцинимид (БСИ) применяли для бромирования фенолов с высокой *пара*-селективностью²³⁸, так же как бромид пербромид пиридиния²³⁹. БСИ эффективен в уксусной кислоте при действии ультразвука²⁴⁰. И БСИ, и ХСИ (N-хлорсукцинимид) с водным раст-

²³⁰ См. Brittain, J. M.; de la Mare, P. B. D. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement D*, pt. 1, Wiley, NY, 1983, pp. 522–532.

²³¹ См. Baciocchi, E.; Illuminati, G. *Prog. Phys. Org. Chem.* 1967, 5, 1.

²³² Stropnik, T.; Bompek, S.; Kočevár, M.; Polanc, S. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 1729.

²³³ См. Kooyman, E. C. *Pure. Appl. Chem.* 1963, 7, 193.

²³⁴ Mach, M. H.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 936.

²³⁵ McKillop, A.; Bromley, D.; Taylor, E. C. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 88.

²³⁶ Prokes, I.; Toma, S.; Luche, J.-L. *J. Chem. Res. (S)* 1996, 164.

²³⁷ Chen, X.; Hao, X.-S.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 6790.

²³⁸ Chhattise, P. K.; Ramaswamy, A. V.; Waghmode, S. B. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 189.

²³⁹ Reeves, W. P.; Lu, C. V.; Schulmeier, B.; Jonas, L.; Hatlevik, O. *Synth. Commun.* 1998, 28,

499. Также см. Bisarya, S. C.; Rao, R. *Synth. Commun.* 1993, 23, 779.

²⁴⁰ Paul, V.; Sudalai, A.; Daniel, T.; Srinivasan, K. V. *Synth. Commun.* 1995, 25, 2401.

вором BF_3 образуют соответствующие хлориды или бромиды²⁴¹. НБС в ионной жидкости²⁴² бромует ароматические вещества, кроме того смешением анилина с ионной жидкостью и $[\text{bmim}]\text{Br}_2$ добивались бромирования анилина в *para*-положение²⁴³. Аналогичным образом в качестве бромирующего агента выступает $[\text{hmim}]\text{Br}_3$ в отсутствие другого реагента²⁴⁴. Хорошие выходы бромированных ароматических соединений получаются при использовании брома на силикагеле²⁴⁵ или с SO_2Cl_2 ²⁴⁶. Маджетих с сотрудниками²⁴⁷ добивались селективного бромирования анилина при помощи HBr/DMCO . Высокоселективное бромирование в *para*-положение осуществляли с использованием диоксидибромидов в отсутствие растворителя²⁴⁸.

В этой реакции используются и другие реагенты. Если субстрат содержит алкильные группы, галогенирование боковой цепи (реакция 14-1) возможно с большинством упомянутых выше реагентов, в том числе хлором и бромом. Галогенирование боковой цепи катализируется светом, поэтому реакцию следует проводить в темноте. Сульфурилхлорид (SO_2Cl_2) в уксусной кислоте эффективно хлорирует производные анизола²⁴⁹, ацетилхлорид с каталитическим количеством ГЦА превращает ароматические соединения в соответствующие хлорированные производные²⁵⁰. При хлорировании активированных ароматических соединений используют смесь KCl и оксона (*Oxone T*)²⁵¹. Комбинация *Oxone* и KBr приводит к селективному *para*-бромированию анизола²⁵², равно как и $\text{NH}_4\text{Br}/\text{Oxone}$ ²⁵³. Дибромизоциануровая кислота в серной кислоте является хорошим бромирующим агентом²⁵⁴ для субстратов, содержащих сильные дезактивирующие заместители²⁵⁵. *N*-Хлорсукцинимид в изопропанол и *трет*-бутилгипохлорит²⁵⁶

²⁴¹ Prakash, G. K. S.; Mathew, T.; Hoole, D.; Esteves, P. M.; Wang, Q.; Rasul, G.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15770. Также см. Andersh, B.; Murphy, D. L.; Olson, R. J. *Synth. Commun.* 2000, 30, 2091. Галогенирование, катализируемое Au : Mo, F.; Yan, J. M.; Qiu, D.; Li, F.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 2028.

²⁴² См. Rajagopal R.; Jarikote, D. V.; Lahoti, R. J.; Daniel, T.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1815. Реакции в Bu_4NBr см. в Ganguly, N. C.; De, P.; Dutta, S. *Synthesis* 2005, 1103.

²⁴³ См. Lei, Z.-G.; Chen, Z.-C.; Hu, Y.; Zheng, Q.-G. *Synthesis* 2004, 2809.

²⁴⁴ См. Chiappe, C.; Leandri, E.; Pieraccini, D. *Chem. Commun.* 2004, 2536.

²⁴⁵ Ghiaci, M.; Asghari, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2001, 74, 1151.

²⁴⁶ Gnaim, J. M.; Sheldon, R. A. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4465.

²⁴⁷ Majetich, G.; Hicks, R.; Reister, S. J. *Org. Chem.* 1997, 62, 4321.

²⁴⁸ Chaudhuri, S. K.; Roy, S.; Saha, M.; Bhar, S. *Synth. Commun.* 2007, 37, 581.

²⁴⁹ Yu, G.; Mason, H. J.; Wu, X.; Endo, M.; Douglas, J.; Macor, J. E. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3247.

²⁵⁰ Roy, S. C.; Rana, K. K.; Guin, C.; Banerjee, B. *Synlett* 2003, 221.

²⁵¹ Narender, N.; Srinivasu, P.; Kulkarni, S. J.; Raghavan, K. V. *Synth. Commun.* 2002, 32, 279.

²⁵² Tamhankar, B. V.; Desai, U. V.; Mane, R. B.; Wadgaonkar, P. P.; Bedekar, A. V. *Synth. Commun.* 2001, 31, 2021.

²⁵³ Arun Kumar, M.; Rohitha, C. N.; Kulkarni, S. J.; Narender, N. *Synthesis* 2010, 1629.

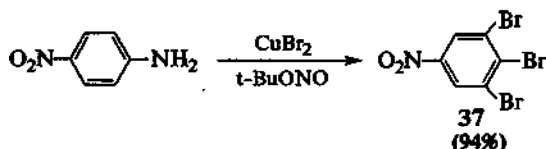
²⁵⁴ С помощью этого реагента нитробензол пентабромруется за 1 мин в 15%-м oleуме при комнатной температуре.

²⁵⁵ Gottardi, W. *Monatsh. Chem.* 1968, 99, 815; 1969, 100, 42.

²⁵⁶ Zanka, A.; Kubota, A. *Synlett* 1999, 1984.

хлорируют производные анилина, а $\text{KBr}/\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ используют для бромирования производных анилина²⁵⁷. Превращение анилина в производные N-SnMe_3 происходит *in situ* при бромировании с высокой селективностью после превращения в свободный амин с водном растворе KF ²⁵⁸. Бромхромат пиридиния преобразовал производные фенола в бромированные фенолы²⁵⁹.

Преобладающее *орто*-хлорирование²⁶⁰ фенолов было достигнуто при действии хлорированных циклогексadiens²⁶¹, в то время как *пара*-хлорирование фенолов, сложных эфиров фенола и аминов может быть проведено с *N*-хлораминами²⁶² и хлоридом *N*-хлордиметилсульфония ($\text{Me}_3\text{S}^+\text{Cl}^-\text{Cl}^-$)²⁶³. Последний метод эффективен для бромирования с использованием бромида *N*-бромдиметилсульфония. Было описано высокоселективное хлорирование ацетанилидов в *орто*-положение, использующее комбинированный Pd - и Cu -катализ²⁶⁴. Катализируемое придием борилование аренов позволяет проводить *мета*-галогенирование²⁶⁵. Некоторые алкилированные фенолы можно бромировать в *мета*-положение при обработке бромом в растворах суперкислоты $\text{SbP}_5\text{-HF}$ ²⁶⁶. Вполне вероятно, что *мета*-ориентация является результатом превращения группы OH под действием суперкислоты в группу OH_2^+ , которая должна направлять замещение в *мета*-положение, поскольку эта группа несет положительный заряд. Бромирование и реакцию Зандмейера (реакция 14-20) можно провести в одну лабораторную стадию с высоким выходом 37 при действии на первичный ароматический амин бромида меди(II) и *трет*-бутилнитрита, например²⁶⁷:



²⁵⁷ Roche, D.; Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 2083.

²⁵⁸ Smith, M. B.; Guo, L.; Okeyo, S.; Stenzel, J.; Yanella, J.; La Chapelle, E. *Org. Lett.* 2002, 4, 2321. Для этой цели применяли полимерный Sn -реагент, см. Chretien, J.-M.; Zammattio, F.; Le Grogne, E.; Paris, M.; Cahingt, B.; Montavon, G.; Quintard, J.-P. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2870.

²⁵⁹ Patwari, S. B.; Baseer, M. A.; Vibhute, Y. B.; Bhusare, S. R. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4893.

²⁶⁰ См. Kamigata, N.; Satoh, T.; Yoshida, M.; Matsuyama, H.; Kameyama, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, 61, 2226; de la Vega, F.; Sasson, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 653.

²⁶¹ Lemaire, M.; Guy, A.; Guette, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1985, 477.

²⁶² Lindsay Smith, J. R.; McKeer, L. C.; Taylor, J. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1989, 1529, 1537. См. также Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F.; Platone, E.; Faraci, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1989, 123.

²⁶³ Olah, G. A.; Ohannesian, L.; Arvanaghi, M. *Synthesis* 1986, 868.

²⁶⁴ Wan, X.; Ma, Z.; Li, B.; Zhang, K.; Cao, S.; Zhang, S.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7416.

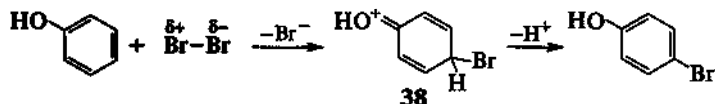
²⁶⁵ Murphy, J. M.; Liao, X.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 15434.

²⁶⁶ Jacquesy, J.; Jouannetaud, M.; Makani, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 110.

²⁶⁷ Doyle, M. P.; Van Lente, M. A.; Mowat, R.; Fobare, W. F. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 2570.

Для дезактивированных ароматических производных эффективными реагентами являются БСИ и H_2SO_4 , они дают *мета*-бромированный продукт²⁶⁸. Бромирование 2-аминопиридина на С(6) было достигнуто с БСИ²⁶⁹. Альтернативным методом является реакция N-оксида пиридина с оксихлоридом фосфора и триэтиламиноом, дающая 2-хлорпиридин²⁷⁰.

В отсутствие катализатора атакующей частицей является сама молекула Br_2 или Cl_2 , поляризованная в результате взаимодействия с ароматическим кольцом²⁷¹.



Доказательство того, что атакующей частицей в этих случаях выступает молекулярный хлор или бром, основывается на примерно равном ускорении реакции при добавлении кислот, оснований и других ионов, в частности хлорид-ионов, хотя, если бы хлор диссоциировал на Cl^+ и Cl^- , добавление хлорид-ионов должно было снизить скорость, а добавление кислоты — увеличить ее. Интермедиат 38 был спектрально идентифицирован при бромировании фенола²⁷².

Когда в качестве катализатора хлор или бром используют в комбинации с кислотой Льюиса²⁷³, атакующей частицей может быть либо Cl^+ или Br^+ , получающиеся по реакции $\text{FeCl}_3 + \text{Br}_2 \rightarrow \text{FeCl}_3\text{Br}^+ + \text{Br}^-$, либо молекулярные хлор или бром, поляризованные под действием катализатора. В случае других реагентов бромирования атаковать может Br^+ или такие частицы, как H_2OBr^+ (сопряженная кислота HOBr), в которых вода является носителем Br^+ ²⁷⁴. В водных растворах HOCl электрофилом могут быть Cl_2O , Cl_2 или H_2OCl^+ ; в уксусной кислоте электрофилом обычно служит AcOCl . Все эти частицы более реакционноспособны, чем сама HOCl ²⁷⁵. Чрезвычайно сомнительно, чтобы в реакциях хлорирования под действием HOCl ион Cl^+ мог выступать как электрофил. Показано, что в реакции N-метиланилина с гипохлоритом кальция хлорсодержащий электрофил атакует атом азота с образованием N-хлор-N-метиланилина, последний после перегруппировки (как и в реакции 11-31) дает смесь N-метиланилинов, среди

²⁶⁸ Rajesh, K.; Somasundaram, M.; Saiganesh, R.; Balasubramanian, K. K. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5867.

²⁶⁹ Cañibano, V.; Rodriguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, A.; Carreño, M. C.; Gonzalez, G.; Garcia-Ruano, J. L. *Synthesis* 2001, 2175.

²⁷⁰ Jung, J.-C.; Jung, Y.-J.; Park, O.-S. *Synth. Commun.* 2001, 31, 2507.

²⁷¹ См. de la Mare, P. B. D., *Electrophilic Halogenation*, Cambridge University Press, Cambridge, 1976; de la Mare, P. B. D.; Swedlund, B. E. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond*, pt. 1, Wiley, NY, 1973; pp. 490–536; Taylor, R. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 13, Elsevier, NY, 1972, pp. 83–139. См. также Keefer, R. M.; Andrews, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 5693; Tee, O. S.; Paventi, M.; Bennett, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 2233.

²⁷² Tee, O. S.; Iyengar, N. R.; Paventi, M. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 759. См. также Tee, O. S.; Iyengar, N. R. *Can. J. Chem.* 1990, 68, 1769.

²⁷³ См. также Zhang, Y.; Shibatomi, K.; Yamamoto, H. *Synlett* 2005, 2837.

²⁷⁴ C. M. Rao, T. S.; Mali, S. I.; Dangat, V. T. *Tetrahedron* 1978, 34, 205.

²⁷⁵ Swain, C. G.; Crist, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 3195.

которых преобладает *орто*-изомер²⁷⁶. Помимо гипогалогеноватистых кислот и гипогалогенидов металлов, реакционноспособными являются органические гипогалогениды, например *трет*-бутилгипобромит ($t\text{-BuOBr}$), который бромнрует толуол в присутствии цеолита (HNaX)²⁷⁷.

Фуран и тиофен, как известно, полимеризуются в присутствии сильной кислоты Брёнстеда—Лоури и кислоты Льюиса. Для таких высокорекционноспособных гетероароматических систем обычно используют альтернативные галогенирующие реагенты. Например, фуран был превращен в 2-бромфуран действием комплекса брома и диоксана при температуре ниже 0°C ²⁷⁸. 3-Бутилтиофен взаимодействовал с $\text{HBr}/\text{CH}_3\text{COOH}$ с образованием 2-бром-3-бутилтиофена²⁷⁹. В реакции *N*-метилпиррола с HBr и каталитическим количеством PBr_3 при $-78^\circ\text{C} \rightarrow -10^\circ\text{C}$ образуется *N*-метил-3-бромпиррол²⁸⁰.

2. *Иод*. Из всех галогенов иод обладает самой низкой реакционной способностью в реакциях ароматического замещения²⁸¹. За исключением реакций с активными субстратами, обычно для превращения иода в более подходящий электрофил необходимо присутствие окислителя²⁸². Окислителями могут быть HNO_3 , SO_3 , соединения гипervalентного иода, такие как $\text{PhI}(\text{OTf})_2$ ²⁸³, NaIO_4 ²⁸⁴, иодид аммония и H_2O_2 ²⁸⁵, ГЦА²⁸⁶, пероксидисульфаты²⁸⁷ и смесь $\text{NaIO}_4/\text{KI}/\text{NaCl}$ ²⁸⁸. В иодировании, проводимом в отсутствие растворителя, использовали I_2 и AgNO_3 ²⁸⁹. ICl — более сильный иодирующий агент, чем сам иод²⁹⁰. Также используется смесь $\text{ICl}/\text{In}(\text{OTf})_3$ ²⁹¹. Иодирование можно проводить обработкой субстрата NCl и серной кислотой²⁹², *N*-иодсукцинимидом (ИСИ) и трифторуксусной кислотой²⁹³, KI/KIO_3

²⁷⁶ Paul, D. F.; Haberfield, P. J. *Org. Chem.* 1976, 41, 3170.

²⁷⁷ Smith, K.; El-Hiti, G. A.; Hammond, M. E. W.; Bahzad, D.; Li, Z.; Siquet, C. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2000, 2745.

²⁷⁸ См. Baciocchi, E.; Clementi, S.; Sebastiani, G. V. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 875.

²⁷⁹ Hoffmann, K. J.; Carlsen, P. H. *J. Synth. Commun.* 1999, 29, 1607.

²⁸⁰ Dvornikova, E.; Kamienska-Trela, K. *Synlett* 2002, 1152.

²⁸¹ См. Pizey, J. S. в Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 3, Wiley, NY, 1977, pp. 227–276. Обзор ароматического иодирования см. в Merkushev, E. B. *Synthesis* 1988, 923.

²⁸² Butler, A. R. *J. Chem. Educ.* 1971, 48, 508.

²⁸³ Panunzi, B.; Rotiroli, L.; Tingoli, M. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8753.

²⁸⁴ Lulinski, P.; Skulski, L. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2000, 73, 951.

²⁸⁵ Narender, N.; Reddy, K. S. R.; Krishna Mohan, K. V. V.; Kulkarni, S. J. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 6124.

²⁸⁶ Das, B.; Krishnaiah, M.; Venkateswarlu, K.; Reddy, V. S. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 81.

²⁸⁷ Tajik, H.; Esmacili, A. A.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Ershadi, A.; Tajmehri, H. *Synth. Commun.* 2003, 33, 1319.

²⁸⁸ Emmanuvel, L.; Shukla, R. K.; Sudalai, A.; Gurunath, S.; Sivaram, S. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4793.

²⁸⁹ Yusubov, M. S.; Tveryakova, E. N.; Krasnokutskaya, E. A.; Perederyna, I. A.; Zhdankin, V. V. *Synth. Commun.* 2007, 37, 1259.

²⁹⁰ См. McClelland, C. W. в Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 5, Wiley, NY, 1983, pp. 85–164; Mukaiyama, T.; Kitagawa, H.; Matsuo, J.-i. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 9383.

²⁹¹ Johnsson, R.; Meijer, A.; Ellervik, U. *Tetrahedron* 2005, 61, 11657.

²⁹² Chaikovskii, V. K.; Shorokhodov, V. I.; Filimonov, V. D. *Russ. J. Org. Chem.* 2001, 37, 1503.

²⁹³ Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5047.

в водном растворе метанола²⁹⁴, KI и H₂O₂²⁹⁵, NaI в присутствии Fe-катализатора²⁹⁶. Периодат натрия и иод были использованы для иодирования β-карболинов²⁹⁷. В отсутствие растворителя для иодирования применяли NaICl₂ и соли N-бромаммония²⁹⁸, а также I₂ с Bi(NO₃)₃ на силикагеле²⁹⁹. Смесь иод/пиридин/диоксан приводит к селективному *para*-иодированию производных анилина³⁰⁰. Селективное *орто*-иодирование с иодом позволяет получать соответствующие арилиодиды³⁰¹. Сообщалось об иодировании активированных ароматических субстратов действием KI с пероксодисульфатом аммония³⁰². Использование ИСИ и *para*-толуолсульфокислоты приводит к региоселективному иодированию фенола и родственных ему соединений³⁰³.

Природа атакующей частицы здесь менее ясна, чем при бромировании и хлорировании. Сам иод слишком инертен, и лишь в реакциях с активными субстратами, такими как фенолы, получены доказательства, что атакует молекулярный иод³⁰⁴. Есть указание на то, что при катализе пероксиуксусной кислотой³⁰⁵ может атаковать AsOI, а в присутствии SO₃ или HIO₃ атакует I₃⁺³⁰⁶. В нескольких методиках используют ион I⁺³⁰⁷. Косвенный метод ароматического иодирования рассмотрен в реакции 12-31.

3. *Фтор*. Прямое фторирование ароматических соединений молекулярным фтором при комнатной температуре провести невозможно из-за его крайне высокой реакционной способности³⁰⁸. Реакция была проведена при низких температурах (от -70 до -20 °C в зависимости от природы субстрата)³⁰⁹, однако она пока не нашла практического применения. Сообщалось также о методах фторирования с использованием ацетилгипофторита (CH₃COOF, получаемого из фтора

²⁹⁴ Adimurthy, S.; Ramachandraiah, G.; Ghosh, P. K.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 5099.

²⁹⁵ Reddy, K. S. K.; Narender, N.; Rohitha, C. N.; Kulkarni, S. J. *Synth. Commun.* 2008, 38, 3894.

²⁹⁶ Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Shiri, M. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8781.

²⁹⁷ Bonesi, S. M.; Erra-Balsells, R. J. *Heterocyclic Chem.* 2001, 38, 77.

²⁹⁸ Hajipour, A. R.; Ruoho, A. E. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2002, 34, 647.

²⁹⁹ Alexander, V. M.; Khandekar, A. C.; Samant, S. D. *Synlett* 2003, 1895.

³⁰⁰ Monnereau, C.; Blart, E.; Odobel, F. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 5421.

³⁰¹ Usui, S.; Hashimoto, Y.; Morey, J. V.; Wheatley, A. E. H.; Uchiyama, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 15102.

³⁰² Ganguly, N. C.; Barik, S. K.; Dutta, S. *Synthesis* 2010, 1467.

³⁰³ Bovonsombat, P.; Leykajarakul, J.; Khan, C.; Pla-on, K.; Krause, M. M.; Khandapura, P.; Ali, R.; Doowa, N. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 2664.

³⁰⁴ Grovenstein, Jr., E.; Aprahamian, N. S.; Bryan, C. J.; Gnanapragasam, N. S.; Kilby, D. C.; McKelvey, Jr., J. M.; Sullivan, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 4261.

³⁰⁵ Ogata, Y.; Urasaki, I. *J. Chem. Soc. C* 1970, 1689.

³⁰⁶ Arotsky, J.; Butler, R.; Darby, A. C. *J. Chem. Soc. C* 1970, 1480.

³⁰⁷ Galli, C. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 3238.

³⁰⁸ См. German, L.; Zenskov, S. *New Fluorinating Agents in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1989; Purrington, S. T.; Kagen, B. S.; Patrick, T. B. *Chem. Rev.* 1986, 86, 997. Также см. Hewitt, C. D.; Silvester, M. J. *Aldrichimica Acta* 1988, 21, 3.

³⁰⁹ Stavber, S.; Zupan, M. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 2223. См. также Purrington, S. T.; Woodward, D. L. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 142.

и ацетата натрия)³¹⁰, XeF_6 ³¹¹, N-фторперфторалкилсульфонамидов, [например $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{NF}$]³¹⁴. Из пиридина получали 2-фторпиридин действием $\text{F}_2/\text{I}_2/\text{NEt}_3$ в 1,1,2-трихлор-1,2,2-трифторэтаноле³¹². Однако ни один из этих методов не заменит реакцию Шимана (реакция 13-23; нагревание тетрафторборатов диазония), которая представляет собой наиболее распространенный способ введения фтора в ароматические кольца.

OS I, 111, 121, 123, 128, 207, 323; II, 95, 97, 100, 173, 196, 343, 347, 349, 357, 592; III, 132, 134, 138, 262, 267, 575, 796; IV, 114, 166, 256, 545, 547, 872, 947; V, 117, 147, 206, 346; VI, 181, 700; VIII, 167; IX, 121, 356. См. также OS II, 128.

Д. Углерод в качестве нуклеофила

В результате реакций, обсуждающихся в этом разделе, образуется новая углерод—углеродная связь. По отношению к ароматическому субстрату эти реакции представляют собой электрофильное замещение, так как кольцо атакуется положительной частицей, и традиционно мы рассматривали их в этой главе. Однако по отношению к электрофилу большинство из этих реакций являются нуклеофильным замещением, и к ним справедливо все, что говорилось в гл. 10 о реакциях нуклеофильного замещения.

11-11 Алкилирование по Фриделю—Крафтсу

Алкилирование или алкил-де-гидрирование



Алкилирование ароматических соединений, называемое *алкилированием по Фриделю—Крафтсу*, находит очень широкое применение³¹³. Известно каталитическое асимметрическое алкилирование по реакции Фриделя—Крафтса³¹⁴. Наиболее важными реагентами являются алкилгалогениды, алкены, спирты, но также используются многие другие соединения³¹³. В качестве субстратов особенно хороши третичные галогениды, так как они образуют относительно стабильные третичные карбокатионы. При

³¹⁰ См. Visser, G. W. M.; Bakker, C. N. M.; van Halteren, B. W.; Herscheid, J. D. M.; Brinkman, G. A.; Hoekstra, A. J. *Org. Chem.* 1986, 51, 1886.

³¹¹ Singh, S.; DesMarteau, D. D.; Zuberi, S. S.; Witz, M.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 7194.

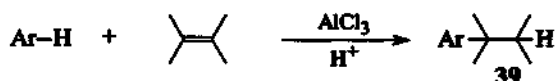
³¹² Chambers, R. D.; Parsons, M.; Sandford, G.; Skinner, C. J.; Atherton, M. J.; Moilliet, J. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 803.

³¹³ См. Roberts, R. M.; Khalaf, A. A. *Friedel—Crafts Alkylation Chemistry*, Marcel Dekker, NY, 1984. Тракта́т по реакциям Фриделя—Крафтса: Olah, G. A. *Friedel—Crafts and Related Reactions*, Wiley, NY, 1963—1965. См. Olah, G. A. *Friedel—Crafts Chemistry*, Wiley, NY, 1973.

³¹⁴ Poulsen, T. B.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* 2008, 108, 2903; Wang, Y.-Q.; Song, J.; Hong, R.; Li, H.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8156; Terada, M.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 292; Kang, Q.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 1484; Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Pesciaio, F.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* 2007, 9, 1403; Adachi, S.; Tanaka, F.; Watanabe, K.; Watada, A.; Harada, T. *Synthesis* 2010, 2652; Fatta, G.; Mella, M.; Toscanini, M.; Desimoni, G. *Tetrahedron* 2010, 66, 3024.

использовании алкилгалогенидов порядок реакционной способности соответствует следующему ряду: $F > Cl > Br > I$ ³¹⁵. Эта же тенденция сохраняется и в реакциях дигалогенсоединений, например $FCH_2CH_2CH_2Cl$ при взаимодействии с бензолом дает $PhCH_2CH_2CH_2Cl$ ³¹⁶, если в качестве катализатора используется BCl_3 . С помощью данного катализатора в кольцо можно ввести галогеналкильную группу (см. также реакцию 11-14)³¹⁷. Алкилди- и алкилтригалогениды, содержащие одинаковые атомы галогенов, обычно взаимодействуют более чем с одной молекулой ароматического соединения; реакцию, как правило, не удается остановить на более ранней стадии³¹⁸. Так, взаимодействие бензола с CH_2Cl дает не $PhCH_2Cl$, а Ph_2CH ; а взаимодействие бензола с $CHCl_3$ приводит к Ph_3CH . Однако при взаимодействии с CCl_4 реакция останавливается после замещения трех колец с образованием Ph_3CCl . В реакциях алкилирования по Фриделю—Крафтсу можно использовать функционализированные алкилгалогениды, такие как $ClCH(SeEt)CO_2Et$ ³¹⁹. Эффективной средой для реакций алкилирования служит глина монтмориллонит K10³²⁰.

В качестве алкилирующих агентов особенно хороши алкены. Их действие обычно приводит к образованию промежуточного карбокатиона, который взаимодействует с обогащенным электронами ароматическим кольцом и присоединяет H и Ag по двойной связи $C=C$:



Эти реакции можно осуществить разными способами. Реакцию проводят в ионной жидкости при использовании $Sc(OTf)_3$ ³²¹ или $Sm(OTf)_3$ ³²² в качестве катализатора. Если реакция протекает внутримолекулярно, получаются полициклические ароматические соединения³²³. Бензол взаимодействует с 1,2,3,6-тетрагидропиридином в присутствии трифторметансульфоновой кислоты с образованием 4-фенилпиперидина³²⁴. При взаимодействии 4-метоксифенола с изобутиленом (электролиз 3M $LiClO_4$ в нитрометане и уксусной кислоте) на начальной стадии реакции по кислороду фенола образуется эфир, затем результирующий

³¹⁵ См. Brown, H. C.; Jungk, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 5584.

³¹⁶ Olah, G. A.; Kuhn, S. J. *J. Org. Chem.* 1964, 29, 2317.

³¹⁷ См. Olah, G. A. в Olah, G. A. *Friedel—Crafts and Related Reactions*, Vol. 1, Wiley, NY, 1963, pp. 881–905. В этом же обзоре рассматриваются вопросы конкуренции алкилирования и ацилирования.

³¹⁸ См. Belen'kii, L. I.; Brokhovetsky, D. B.; Krayushkin, M. M. *Chem. Scr.* 1989, 29, 81.

³¹⁹ См. Sinha, S.; Mandal, B.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 9109.

³²⁰ Sieskind, O.; Albrecht, P. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1197.

³²¹ См. Song, C. E.; Shim, W. H.; Roh, E. J.; Choi, J. H. *Chem. Commun.* 2000, 1695.

³²² Hajra, S.; Maji, B.; Bar, S. *Org. Lett.* 2007, 9, 2783.

³²³ См. Youn, S. W.; Pastine, S. J.; Sames, D. *Org. Lett.* 2004, 6, 581.

³²⁴ Klumpp, D. A.; Beauchamp, P. S.; Sanchez Jr., G. V.; Aguirre, S.; de Leon, S. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 5821.

карбокатион атакует ароматическое кольцо с получением бензофурана³²⁵. Сообщалось об энантиоселективном алкилировании пирролов и индолов с использованием хирального комплекса RuBox-Cu ³²⁶.

Ацетилен взаимодействует с двумя молями ароматического соединения с образованием 1,1-диарилэтаноов, а фенилацетилен приводит к 1,1-диарилэтаноам с участием катализатора $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ³²⁷. Здесь также возможны варианты. Фенол взаимодействует с триметилсилилацетиленом в присутствии SnCl_4 и 50% BuLi при 105°C с образованием производных 2-винилфенола³²⁸. Внутримолекулярная реакция с боковым заместителем в присутствии рутениевого катализатора дает производное дигидронафталина³²⁹, а катализируемая родием реакция ведет к производным инданона³³⁰. В качестве катализатора использовали кислый фтормантимонатный(V) ионный лиганд³³¹.

Спирты более реакционноспособны, чем алкилгалогениды, хотя при катализе реакции кислотами Льюиса требуется большее количество катализатора, так как он необходим для комплексообразования с группой OH. Тем не менее протонные кислоты, такие как H_2SO_4 , часто используются для катализа алкилирования с участием спиртов. Сообщалось о внутримолекулярной циклизации аллилового спирта при использовании P_2O_5 , которая приводила к производным индена³³². Вторичные спирты сочетаются с ароматическими соединениями в присутствии гетеробиметаллического комплекса Ir-Sn ³³³. Бензилирование аренов бензиловым спиртом осуществляли с применением молекулярного иода в качестве катализатора³³⁴. Описано *трет*-бутилирование «против-Фриделя-Крафтса»³³⁵. При использовании спиртовых предшественников можно диастереоселективно провести алкилирование. Например, для «хирального бензильного катиона» удалось добиться высокой диастереоселективности³³⁶.

³²⁵ Chiba, K.; Fukuda, M.; Kim, S.; Kitano, Y.; Toda, M. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 7654; Abe, H.; Koshida, N.; Yamasaki, A.; Harayama, T. *Heterocycles* 1999, 512301. См. также Shen, Y.; Atobe, M.; Fuchigami, T. *Org. Lett.* 2004, 6, 2441. Monnereau, C.; Blart, E.; Odobel, F. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 5421.

³²⁶ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Kardak, B. G.; Garcia, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4154.

³²⁷ Tsuchimoto, T.; Maeda, T.; Shirakawa, E.; Kawakami, Y. *Chem. Commun.* 2000, 1573.

³²⁸ Kobayashi, K.; Yamaguchi, M. *Org. Lett.* 2001, 3, 241.

³²⁹ Chatani, N.; Inoue, H.; Ikeda, T.; Murai, S. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 4913; Inoue, H.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1414; Nishizawa, M.; Takao, H.; Yadav, V. K.; Imagawa, H.; Sugihara, T. *Org. Lett.* 2003, 5, 4563; Ishikawa, T.; Manabe, S.; Aikawa, T.; Kudo, T.; Saito, S. *Org. Lett.* 2004, 6, 2361. См. также Fillion, E.; Carson, R. J.; Trepanier, V. E.; Goll, J. M.; Remorova, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15354.

³³⁰ Shintani, R.; Okamoto, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 2872; Yamabe, H.; Mizuno, A.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3248; Shintani, R.; Hayashi, T. *Org. Lett.* 2005, 7, 2071.

³³¹ Choi, D. S.; Kim, J. H.; Shin, U. S.; Deshmukh, R. R.; Song, C. E. *Chem. Commun.* 2007, 3482.

³³² Basavaiah, D.; Bakthadoss, M.; Reddy, G. J. *Synthesis* 2001, 919; Nishibayashi, Y.; Joshikawa, M.; Inada, Y.; Hidai, M.; Uemura, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 11846.

³³³ Podder, S.; Choudhury, J.; Roy, S. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 3129.

³³⁴ Sun, G.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 4929.

³³⁵ Clayden, J.; Stimson, C. C.; Keenan, M. *Chem. Commun.* 2006, 1393.

³³⁶ Mülthau, F.; Schuster, O.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 9348.

При использовании в качестве реагентов сложных эфиров реакция осложняется конкуренцией между алкилированием и ацилированием (реакция 11-17). И хотя в этой конкуренции обычно преобладает алкилирование и вообще ею можно управлять правильным подбором катализатора, сложные эфиры карбоновых кислот редко используются в реакциях Фриделя—Крафтса. Среди других алкилирующих агентов — простые эфиры³³⁷, тиолы, сульфаты, сульфонаты, алкилнитросоединения³³⁸ и даже алканы и циклоалканы при условии, что их можно превратить в карбокатионы. Отдельно следует отметить и этиленоксид, с помощью которого в кольцо можно ввести³³⁹ группу $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, и циклопропан³⁴⁰. Для реагентов всех типов реакционная способность соответствует следующему ряду: аллильный и бензиловый тип > третичный > вторичный > первичный. Алкилмезилаты претерпевают алкилирование с бензольными кольцами в присутствии $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ³⁴¹, аллилацетаты — с участием $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ³⁴², а аллилхлориды взаимодействуют в присутствии $\text{ZnCl}_2/\text{SiO}_2$ ³⁴³.

Нафталин и другие конденсированные циклические соединения, будучи настолько высоко реакционноспособными, что вступают в реакцию с катализатором, дают, как правило, плохие выходы при алкилировании по Фриделю—Крафтсу. Гетероциклические соединения обычно тоже малопригодны как субстраты для этой реакции. И хотя алкилирование некоторых фуранов и тиофенов удалось осуществить вопреки их полимеризации, не сообщалось об истинном алкилировании пиридина или хинолина³⁴⁴. N-метилпиррол взаимодействует с $\text{C}=\text{C}$ -группой метакролеина в присутствии хирального катализатора (хиральных катализаторов Фриделя—Крафтса) с образованием 2-алкилированного пиррола с хорошей энантиоселективностью³⁴⁵. Алкилирование по положению C(5) 2-триметилсилилфурана было проведено при использовании карбокатиона $[\text{p-MeOC}_6\text{H}_4)_2\text{CH}^+\text{OTf}]$ и протонной губки (см. т. 1, разд. 8.6, п. 6)³⁴⁶. Взаимодействие изохинолина с SiCO_2Ph и AgOTf с последующей реакцией с аллилсиланом привело к 2-аллильному дигидроизохинолину³⁴⁷.

³³⁷ См. Podder, S.; Roy, S. *Tetrahedron* 2007, 63, 9146.

³³⁸ Bonvino, V.; Casini, G.; Ferappi, M.; Cingolani, G. M.; Pietroni, B. R. *Tetrahedron* 1981, 37, 615.

³³⁹ Taylor, S. K.; Dickinson, M. G.; May, S. A.; Pickering, D. A.; Sadek, P. C. *Synthesis* 1998, 1133. См. также Brandänge, S.; Bäckvall, J.-E.; Leijonmarck, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2001, 2051.

³⁴⁰ Patra, P. K.; Patro, B.; Ila, H.; Junjappa, H. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3951.

³⁴¹ Singh, R. P.; Kamble, R. M.; Chandra, K. L.; Saravanani, P.; Singh, V. K. *Tetrahedron* 2001, 57, 241.

³⁴² Shimizu, I.; Sakamoto, T.; Kawaragi, S.; Maruyama, Y.; Yamamoto, A. *Chem. Lett.* 1997, 137.

³⁴³ Kodomari, M.; Nawa, S.; Miyoshi, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 1895.

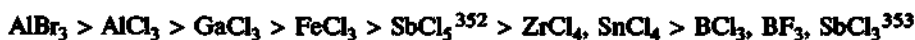
³⁴⁴ Drahowzal, F. A. в Olah, G. A., *Friedel—Crafts and Related Reactions*, Vol. 2, Wiley, NY, 1964, p. 433.

³⁴⁵ Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 4370.

³⁴⁶ Herrlich, M.; Hampel, N.; Mayr, H. *Org. Lett.* 2001, 3, 1629.

³⁴⁷ Yamaguchi, R.; Nakayasu, T.; Hatano, B.; Nagura, T.; Kozima, S.; Fujita, K.-i. *Tetrahedron* 2001, 57, 109.

Независимо от типа применяемого реагента практически всегда необходим катализатор³⁴⁸. Наиболее часто используют хлорид алюминия, но применяются также многие другие кислоты Льюиса³⁴⁹ и протонные кислоты, такие как HF и H₂SO₄³⁵⁰. Кальций используют для катализа реакций алкилирования по Фриделю—Крафтсу при комнатной температуре³⁵¹. Для реакционноспособных галогенидов в некоторых случаях может оказаться достаточно даже следовых количеств малоактивного катализатора типа ZnCl₂. Для менее активных алкилгалогенидов, например метилхлорида, необходимо применение более активного катализатора, такого как AlCl₃, причем в больших количествах. Иногда, особенно с алкенами, кислота Льюиса катализирует реакцию только в присутствии небольшого количества протоно-донорного сокатализатора. По общей активности катализаторы можно расположить в следующий ряд:



однако порядок реакционной способности в каждом конкретном случае зависит от природы субстрата и реагента, а также от условий. В качестве катализаторов используют и другие кислоты Льюиса, в частности SeCl₂³⁵⁴, InCl₃³⁵⁵ и энантиочистый циклоалкилдиалкилсилилтрифлиимид³⁵⁶.

Алкилирование по Фриделю—Крафтсу отличается от основных реакций ароматического замещения тем, что входящая группа является активирующей (продукт более реакционноспособен, чем исходный ароматический субстрат), в силу чего часто наблюдается ди- и полиалкилирование. Однако активирующее действие простых алкильных групп (например, этильной или изопропильной) таково, что соединения, содержащие эти заместители, подвергаются атаке в реакциях по Фриделю—Крафтсу только ~1,5–3 раза быстрее, чем бензол³⁵⁷, поэтому часто оказывается возможным получить высокий выход моноалкилированного соединения³⁵⁸. В действительности тот факт, что часто в обсуждаемых реакциях образуются ди- и полиалкилпроизводные, объясняется не малой разницей в реакционной способности, а тем обстоятельством, что алкилбензолы предпочтительнее растворяются в каталитическом слое, где и идет реак-

³⁴⁸ См. Stang, P. J.; Anderson, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 1520.

³⁴⁹ См. Mertins, K.; Iovel, I.; Kischel, J.; Zapf, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 44, 238.

³⁵⁰ См. Olah, G. A. в Olah, G. A. *Friedel—Crafts and Related Reactions*, Vol. 1, Wiley, NY, 1963, pp. 201–366, 853–881. Сообщалось о регенерируемом катализаторе, полученном из гетерополиокислоты. См. Okumura, K.; Yamashita, K.; Hirano, M.; Niwa, M. *Chem. Lett.* 2005, 34, 716.

³⁵¹ Niggemann, M.; Meel, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 3684.

³⁵² См. Jakobson, G. G.; Furin, G. G. *Synthesis* 1980, 345.

³⁵³ Russell, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 4834.

³⁵⁴ Potapov, V. A.; Khuriganova, O. I.; Amosova, S. V. *Russ. J. Org. Chem.* 2009, 45, 1569.

³⁵⁵ Kaneko, M.; Hayashi, R.; Cook, G. R. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7085.

³⁵⁶ См. Tang, Z.; Mathieu, B.; Tinant, B.; Dive, G.; Ghosez, L. *Tetrahedron* 2007, 63, 8449.

³⁵⁷ Olah, G. A.; Kuhn, S. J.; Flood, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 1688.

³⁵⁸ См. Davister, M.; Laszlo, P. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 533 — примеры удивительной селективности в алкилировании по Фриделю—Крафтсу.

ция³⁵⁹. Это препятствие можно устранить подбором подходящего растворителя, нагреванием или высокоскоростным перемешиванием.

Важно отметить, что группы OH, OR, NH₂ и т.д. не способствуют ускорению реакции, так как большинство каталитических кислот Льюиса координируется с этими основными группами. И хотя фенолы вступают в обычные реакции Фриделя—Крафтса, ориентируя замещение в *орто*- и *пара*-положения, амины реагируют с трудом. Однако и амины можно ввести в эту реакцию, если в качестве реагентов использовать алкены, а в качестве катализатора — анилиды алюминия³⁶⁰. Согласно этому методу, катализатор готовят обработкой амина, который собираются алкилировать 1/2 эквивалентами AlCl₃. Подобную реакцию можно провести с фенолами, если в качестве катализатора взять Al(OAr)₃³⁶¹. Первичные ароматические амины (и фенолы) можно региоселективно метилировать косвенным методом (см. реакцию 11-23) в *орто*-положение. Косвенный метод региоселективного *орто*-метилирования фенолов рассмотрен при обсуждении реакции 15-65.

В большинстве случаев *мета*-ориентирующие группы делают ароматическое кольцо слишком инертным для алкилирования. Нитробензол, например, не вступает в реакцию алкилирования. Имеется лишь незначительное число сообщений об успешном проведении алкилирования по Фриделю—Крафтсу субстратов, содержащих электроноакцепторные группы³⁶². Причина заключается не в том, что атакующая частица обладает недостаточной электрофильностью (в разд. 11.4 уже указывалось, то алкил-катионы принадлежат к числу наиболее сильных электрофилов), а в том, что в случае неактивных субстратов, прежде чем произойдет атака кольца успевает произойти разложение и полимеризация электрофила. Однако алкилирование по Фриделю—Крафтсу все же возможно, если молекула субстрата содержит одновременно и активирующую, и дезактивирующую группы³⁶³. Метилирование ароматических нитросоединений проводят по реакции, идущей по нуклеофильному механизму (см. реакцию 13-17).

Интермедиатом алкилирования по Фриделю—Крафтсу является карбокатион, который может легко перегруппироваться в более стабильный катион. То, что алкильный субстрат часто подвергается перегруппировке, является важным синтетическим ограничением алкилирования по Фриделю—Крафтсу. Например, при обработке бензола *n*-пропилбромидом в основном получается изопропилбензол (кумол) и значительно меньше *n*-пропилбензола. Перегруппировки происходят, как правило, в следующем порядке: первичный → вторичный → третичный электрофил, посредством миграции менее объемных групп к соседнему углероду. Таким образом,

³⁵⁹ Francis, A. W. *Chem. Rev.* 1948, 43, 257.

³⁶⁰ См. Stroh, R.; Ebersberger, J.; Haberland, H.; Hahn, W. *Newer Methods Prep. Org. Chem.* 1963, 2, 227.

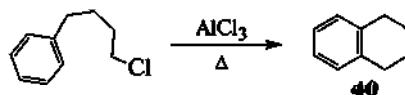
³⁶¹ Koshchii, V. A.; Kozlikovskii, Ya. B.; Matyusha, A. A. *J. Org. Chem. USSR* 1988, 24, 1358; Laan, J. A. M.; Giesen, F. L. L.; Ward, J. P. *Chem. Ind. (London)* 1989, 354. См. Stroh, R.; Seydel, R.; Hahn, W. *Newer Methods Prep. Org. Chem.* 1963, 2, 337.

³⁶² Shen, Y.; Liu, H.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3961.

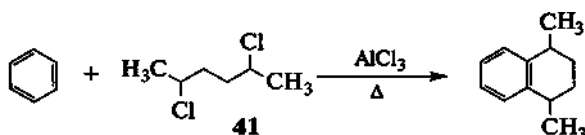
³⁶³ Olah, G. A. в Olah, G. A. *Friedel—Crafts and Related Reactions*, Vol. 1, Wiley, NY, 1963, p. 34.

в отсутствие специфичного электронного или мезомерного влияния на мигрирующую группу (например, фенила) Н мигрирует легче до метила, который, в свою очередь, мигрирует легче до этила и т. д. (см. обсуждение механизмов перегруппировки в т. 4, гл. 18). Поэтому алкилированием по Фриделю—Крафтсу не всегда возможно ввести первичную алкильную группу (кроме метильной³⁶⁴ и этильной) в ароматическое кольцо. Из-за этих перегруппировок *n*-алкилбензолы часто получают путем ацилирования (реакция 11-17) с последующим восстановлением (реакция 19-61).

Важная область применения реакции алкилирования по Фриделю—Крафтсу — это замыкание циклов³⁶⁵ через внутримолекулярный процесс³⁶⁶. Наиболее распространенным методом является нагревание с хлоридом алюминия ароматического соединения, содержащего в подходящем положении галоген, гидроксигруппу или алкенильную группу. Так синтезируют тетралин (40).



В другом методе получения циклических соединений с помощью алкилирования по Фриделю—Крафтсу применяют реагент, содержащий две подходящие группы (как в 41). Эти реакции наиболее успешны для получения шестичленных циклов³⁶⁷, хотя добиваются и пяти-, и семичленных циклов. Другие реакции замыкания цикла по Фриделю—Крафтсу: 11-15, 11-13 и 11-17. В интересном варианте этой реакции производные *N*-ациланилина обрабатывали $\text{Et}_2\text{P}(=\text{O})\text{H}$ в воде и водорастворимым инициатором (V-501) и в результате внутримолекулярной реакции алкилирования получали амид³⁶⁸.



Как уже упоминалось выше, электрофилом в реакциях алкилирования по Фриделю—Крафтсу является карбокатион; по крайней мере, это справедливо для большинства случаев³⁶⁹ и согласуется с тем, что карбокатионы перегруппировываются в следующем направлении: первичные → вторичные → третичные (см. т. 4, гл. 18). В каждом случае катион

³⁶⁴ См. Gelman, D.; Schumann, H.; Blum, J. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 7555.

³⁶⁵ См. Barclay, L. R. C. в Olah, G. A. *Friedel—Crafts and Related Reactions*, Vol. 2, Wiley, NY, 1964, pp. 785–977.

³⁶⁶ См. Stashenko, E. E.; Martinez, J. R.; Tafurt-Garcia, G.; Palma, A.; Bofill, J. M. *Tetrahedron* 2008, 64, 7407.

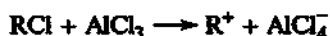
³⁶⁷ См. Khalaf, A. A.; Roberts, R. M. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 89.

³⁶⁸ Khan, T. A.; Tripoli, R.; Crawford, J. T.; Martin, C. G.; Murphy, J. A. *Org. Lett.* 2003, 5, 2971.

³⁶⁹ См. Taylor, R. *Electrophilic Aromatic Substitution, Electrophilic Aromatic Substitution*, Wiley, NY, 1990, pp. 188–213.

образуется из атакующего реагента и катализатора. Ниже эти реакции представлены для трех наиболее важных типов реагентов:

из алкилгалогенидов:



из спиртов³⁷⁰ и кислот Льюиса:

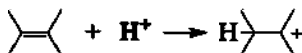


из спиртов и протонных кислот:



из алкенов (всегда необходимо

присутствие источника протонов):



С помощью ИК- и ЯМР-спектров получены прямые доказательства того, что при взаимодействии *трет*-бутилхлорида с $AlCl_3$ в безводной жидкой HCl количественно образуется *трет*-бутил-катион³⁷¹. В случае алкенов соблюдается правило Марковникова (см. т. 3, разд. 15.2.2). Из некоторых реагентов карбокатионы образуются особенно легко, что обусловлено стабильностью этих катионов. Трифенилметилхлорид³⁷² и 1-хлорадамантан³⁷³ алкилируют активированные ароматические субстраты (например, фенолы, амины) в отсутствие катализатора или растворителя. Такие стабильные катионы, как получающиеся из названных реагентов, обладают меньшей реакционной способностью, чем другие карбокатионы, поэтому часто они атакуют только активные субстраты. Ион тропилия, например, алкилирует анизол, но не бензол³⁷⁴. В разд. 10.6 было отмечено, что из некоторых винильных соединений можно получить относительно устойчивые винильные катионы. Эти соединения используются для введения винильных групп в арильные субстраты³⁷⁵. Для алкилирования ароматических соединений алкенами также можно использовать кислоты Льюиса, такие как BF_3 ³⁷⁶ или $AlEt_3$ ³⁷⁷.

Однако существует немало указаний на то, что многие реакции алкилирования по Фриделю—Крафтсу, особенно с первичными реагентами, идут не через свободный карбокатион. Этот ион может существовать в виде тесной ионной пары, например с $AlCl_4^-$, или в виде комплекса. Одним из доказательств в пользу этого является то, что метилирование толуола под действием метилбромида и метилиодида дает различное распределение *орто*-, *пара*- и *мета*-изомеров³⁷⁸, хотя следовало бы ожидать одного и того же распределения, если в каждом конкретном случае атаковала бы одна и та же частица. Другим доказательством является то, что в некоторых случаях реакция имеет третий порядок: первый по ароматическому субстрату, первый по атакующему реагенту и первый по катализатору³⁷⁹. Для таких случаев можно исключить из рассмотрения

³⁷⁰ См. Bijoy, P.; Subba Rao, G. S. R. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3341.

³⁷¹ Kalchschmid, F.; Mayer, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, 15, 773.

³⁷² См. Chuchani, G.; Zabicky, J. *J. Chem. Soc. C* 1966, 297.

³⁷³ Takaku, M.; Taniguchi, M.; Inamoto, Y. *Synth. Commun.* 1971, 1, 141.

³⁷⁴ Bryce-Smith, D.; Perkins, N. A. *J. Chem. Soc.* 1962, 5295.

³⁷⁵ Kitamura, T.; Kobayashi, S.; Taniguchi, H.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5503.

³⁷⁶ Majetich, G.; Liu, S.; Siesel, D. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 4749.

³⁷⁷ Majetich, G.; Zhang, Y.; Liu, S. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 4887.

³⁷⁸ Brown, H. C.; Jungk, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 2182.

³⁷⁹ См. Choi, S. U.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2596.

механизм, согласно которому карбокатион образуется медленно, а затем быстро атакует ароматическое кольцо, так как в этом случае субстрат не входил бы в выражение для скорости реакции. Поскольку известно, что свободные карбокатионы сразу же после образования быстро атакуют кольцо (играющего роль нуклеофила), то можно сделать заключение, что свободных карбокатионов здесь нет. Другая возможность (для алкилгалогенидов) заключается в том, что некоторые реакции алкилирования идут по механизму S_N2 (по отношению к алкилгалогениду), и тогда карбокатионы вообще не будут принимать участия в реакции. Известно, что чистый S_N2 -механизм требует обращения конфигурации, однако в большинстве исследований стереохимии реакции Фриделя—Крафтса, даже для тех случаев, когда механизм S_N2 был наиболее вероятен, наблюдалась полная рацемизация или в лучшем случае обращение конфигурации происходило на несколько процентов. Обнаружено несколько исключений³⁸⁰, среди которых наиболее примечательна реакция оптически активного пропиленоксида, для которой сообщается о 100%-м обращении конфигурации³⁸¹.

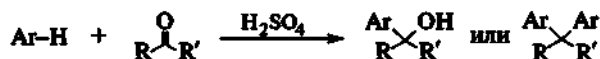
Перегруппировки возможны даже в случае механизма, не включающего образование карбокатиона. Перегруппировка может произойти *прежде*, чем атакуется ароматическое кольцо. Показано, что при обработке $\text{CH}_3^{14}\text{CH}_2\text{Br}$ бромидом алюминия в отсутствие ароматического соединения получается смесь исходного соединения и $^{14}\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$ ³⁸². Подобные результаты получены и для $\text{PhCH}_2^{14}\text{CH}_2\text{Br}$, когда перегруппировка шла так быстро, что ее скорость удалось измерить только при температуре ниже -70°C ³⁸³. Перегруппировка может происходить и *после* образования продукта, поскольку реакция алкилирования обратима (см. реакцию 11-33)³⁸⁴.

Ацилирование по Фриделю—Крафтсу рассматривается в реакции 11-17; свободно-радикальное алкилирование см. в реакциях 14-17 и 14-19.

OS I, 95, 548; II, 151, 229, 232, 236, 248; III, 343, 347, 504, 842; IV, 47, 520, 620, 665, 702, 898, 960; V, 130, 654; VI, 109, 744.

11-12

Гидроксyalкилирование или гидроксyalкил-де-гидрирование



При обработке альдегида, кетона или другого карбонильного субстрата протонной кислотой или кислотой Льюиса образуется стабилизированный

³⁸⁰ Сообщали о некоторых случаях сохранения конфигурации; здесь, вероятно, реализуется механизм с участием соседней группы. См. Effenberger, F.; Weber, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1987, 26, 142.

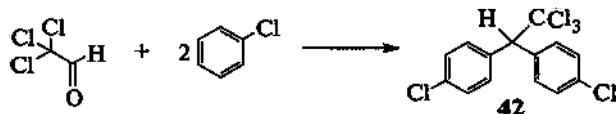
³⁸¹ Nakajima, T.; Suga, S.; Sugita, T.; Ichikawa, K. *Tetrahedron* 1969, 25, 1807. Случаи почти полного обращения конфигурации с ациклическими реагентами рассмотрены в Piccolo, O.; Azzena, U.; Melloni, G.; Delogu, G.; Valoti, E. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 183.

³⁸² Adema, E. H.; Sixma, F. L. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1962, 81, 323, 336.

³⁸³ См. Roberts, R. M.; Gibson, T. L. *Isot. Org. Chem.* 1980, 5, 103.

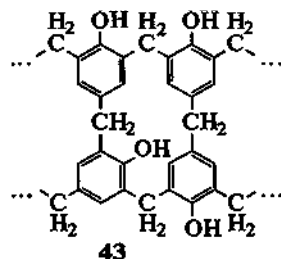
³⁸⁴ См. Lee, C. C.; Hamblin, M. C.; Uthe, J. F. *Can. J. Chem.* 1964, 42, 1771.

кислородом катион. В присутствии ароматического кольца происходит алкилирование по Фриделю—Крафтсу. Конденсация ароматических соединений альдегидами или кетонами называется *гидроксиалкилированием*³⁸⁵. Эта реакция используется для синтеза спиртов³⁸⁶, хотя часто первоначально образующийся спирт взаимодействует с другой молекулой ароматического соединения (реакция 11-11) с образованием продукта диариллирования. Такая реакция оказывается весьма полезной, примером может служить синтез 1,1,1-трихлор-2,2'-бис(*n*-хлорфенил)этана (42):



Реакция диариллирования особенно характерна для фенолов (диарильный продукт здесь назван бисфенолом) и обычно осуществляется в щелочном растворе с участием фенолят-иона³⁸⁷. Другой вариант, включающий сочетание альдегида по Фриделю—Крафтсу с активированным ароматическим соединением (производным анилина), дает диарилкарбинолы, которые существуют в виде атропоизомеров (см. т. 1, разд. 4.3, п. 5)³⁸⁸. Если реакцию проводить с хиральным комплексом алюминия, наблюдается умеренная энантиоселективность.

Гидроксиметилирование фенолов действием формальдегида называется *реакцией Ледерер—Манассе*. Эту реакцию следует тщательно контролировать³⁸⁹, так как возможно замещение по *пара*- и обоим *орто*-положениям, и каждая из вступивших групп может вновь арилироваться так, что получается полимерная структура 43. Такие полимеры, принадлежащие к бакелитовому типу (фенолформальдегидные смолы, 43), имеют большое коммерческое значение.



Атакующей частицей в этой реакции (за исключением проводимых в щелочном растворе) является карбокатион ($\text{R}_2(\text{OH})\text{C}^+$), образующийся из альдегида или кетона и кислотного катализатора.

³⁸⁵ См. Hofmann, J. E.; Schriesheim, A. в Olah, G. A. *Friedel—Crafts and Related Reactions*, Vol. 2, Wiley, NY, 1963, pp. 597–640.

³⁸⁶ См. Casiraghi, G.; Casnati, G.; Puglia, G.; Sartori, G. *Synthesis* 1980, 124.

³⁸⁷ Обзор по теме: Schnell, H.; Krimm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1963, 2, 373.

³⁸⁸ Gothelf, A. S.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2001, 854.

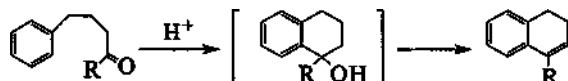
³⁸⁹ См. Casiraghi, G.; Casnati, G.; Pochini, A.; Puglia, G.; Ungaro, R.; Sartori, G. *Synthesis* 1981, 143.

При обработке ароматического кольца диэтилоксомалонатом $((\text{EtOOC})_2\text{C}=\text{O})$ образуется производное арилмалоновой кислоты $(\text{ArC}(\text{OH})(\text{COOEt})_2)$, которое можно превратить в арилмалоновую кислоту $(\text{ArCH}(\text{COOEt})_2)^{390}$. Эта реакция, следовательно, является методом применения синтезов на основе малонового эфира (реакция 10-67) к арильным группам (см. также реакцию 13-14). Конечно, механизм реакции в этом случае иной — нуклеофилом выступает арильный субстрат.

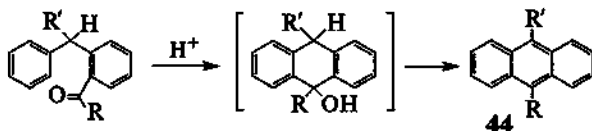
Для региоселективного *орто*-гидроксиметилирования фенолов или ароматических аминов были разработаны два метода, оба с участием бор-содержащих реагентов³⁹¹. Сопряженные альдегиды подвергают алкилированию по Фриделю—Крафтсу с арилтрифторборатными солями в присутствии каталитического количества имидазолидинона³⁹².

OS III, 326; V, 422; VI, 471, 856; VIII, 75, 77, 80. Также см. OS I, 214.

11-13 Циклодегидратация карбонильных соединений



Как отмечено в предыдущем разделе (реакция 11-12), реакция карбонильных групп с протонными кислотами или кислотами Льюиса приводит к образованию стабилизированных кислородом карбокатионов. В присутствии ароматических соединений алкилирование по Фриделю—Крафтсу дает спирт или алкен, если в условиях реакции происходит дегидрирование. Когда же ароматическое соединение содержит альдегидную или кетонную группу в положении, удобном для замыкания цикла, то обработка кислотой приводит к циклодегидратации. Эта реакция является частным случаем реакции 11-12, но в этом случае дегидратация почти всегда происходит так, что образуется сопряженная с ароматическим кольцом двойная связь³⁹³. Метод имеет общий характер и широко применяется для синтеза как карбоциклических, так и гетероциклических соединений³⁹⁴. В качестве реагента часто применяют полифосфорную кислоту; используются и другие кислоты. Вариант этой реакции, известный под названием *реакции Брэдшера*³⁹⁵, позволяет проводить реакцию циклизации диарилметанов, содержащих карбонильную группу в *орто*-положении, в производные антрацена (44). В данном случае, по крайней мере формально, наблюдается 1,4-дегидратация.



³⁹⁰ Ghosh, S.; Pardo, S. N.; Salomon, R. G. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 4692.

³⁹¹ Sugawara, T.; Toyoda, T.; Adachi, M.; Sasakura, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 4842; Nagata, W.; Okada, K.; Aoki, T. *Synthesis* 1979, 365.

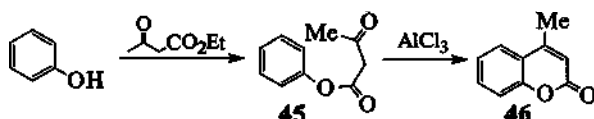
³⁹² Lee, S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 15438.

³⁹³ См. Bonnet-Delpon, D.; Charpentier-Morize, M.; Jacquot, R. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 759.

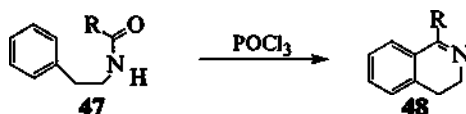
³⁹⁴ См. Bradsher, C. K. *Chem. Rev.* 1987, 87, 1277.

³⁹⁵ Bradsher, C. K. *Chem. Rev.* 1987, 87, 1277, pp. 1287–1294.

Внутримолекулярная циклизация арилового эфира до карбонила арил-кетона на глине при микроволновом облучении приводит к бензофурану по реакции замыкания цикла по Фриделю—Крафтсу с отщеплением воды³⁹⁶. Один из вариантов этой реакции включает в себя ацилирование сложного β-кетоефира, а затем замыкание цепи по Фриделю—Крафтсу по функциональной группе кетона. Продуктом является кумарин (46)³⁹⁷. Выделение сложных эфиров, таких как 45, не всегда необходимо, и вместо кислот Льюиса можно использовать протонные кислоты. Конденсации Пичмана способствует присутствие гидроксила (ОН), диметиламина (NMe₂) и *мета*-ориентирующих алкильных групп³⁹⁸. Реакция проведена с применением микроволнового излучения на графит/монтмориллонит K-10³⁹⁹. Также сообщалось о конденсации Пичмана в ионной жидкости с применением этилацетата⁴⁰⁰.



Для проведения реакции замыкания цикла в качестве карбонильного фрагмента кроме альдегидов и кетонов могут быть использованы такие карбонильные производные кислот, как амиды. Одной из наиболее важных реакций циклодегидратации, применяющейся для получения гетероциклических систем с помощью циклизации β-ариламидов, является реакция Бишлера—Напиральского⁴⁰¹. В этой реакции амиды типа 47 замыкаются в цикл под действием оксихлорида фосфора или других реагентов, в том числе полифосфорной кислоты, серной кислоты или пентаоксида фосфора с образованием дигидроизохинолина (48). Реакция Бишлера—Напиральского была проведена в ионных жидкостях с POCl₃⁴⁰². Реакцию также осуществляли по твердофазным методом (см. т. 1, разд. 9.4.4)⁴⁰³.



Если исходное соединение содержит гидроксильную группу в α-положении, то происходит дополнительная дегидратация, в результате чего получается изохинолин⁴⁰⁴. Более высоких выходов можно добиться, если

³⁹⁶ Meshram, H. M.; Sekhar, K. C.; Ganesh, Y. S. S.; Yadav, J. S. *Synlett* 2000, 1273.

³⁹⁷ von Pechmann, H.; Duisberg, C. *Ber.* 1883, 16, 2119; Sethna, S.; Phadke, R. *Org. React.* 1953, 7, 1. О конденсации Пичмана в ионных жидкостях см. Kumar, V.; Tomar, S.; Patel, R.; Yousaf, A.; Parmar, V. S.; Malhotra, S. V. *Synth. Commun.* 2008, 38, 2646.

³⁹⁸ Miyano, M.; Dorn, C. R. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 259.

³⁹⁹ Frère, S.; Thiéry, V.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 2791.

⁴⁰⁰ См. Potdar, M. K.; Mohile, S. S.; Sahunkhe, M. M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 9285.

⁴⁰¹ См. Fodor, G.; Nagubandi, S. *Tetrahedron* 1980, 36, 1279.

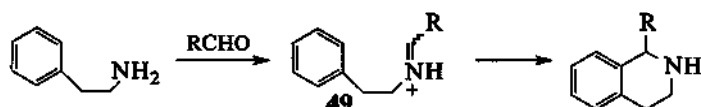
⁴⁰² См. Judeh, Z. M. A.; Ching, C. B.; Bu, J.; McCluskey, A. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5089.

⁴⁰³ Chern, M.-S.; Li, W. R. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8323.

⁴⁰⁴ Wang, X.-j.; Tan, J.; Grozinger, K. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 6609.

амид обработать PCl_3 , с получением иминохлорида ($\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{CR}-\text{Cl}$), который выделяют и при нагревании циклизуют⁴⁰⁵. В этом последнем случае в качестве интермедиата образуется нитрильный ион ($\text{ArCH}_2\text{CH}_2^+\text{N}\equiv\text{CR}$).

Другой полезной разновидностью реакции является синтез *изохинолина Пикте–Шпенглера*, также известный как реакция *Пикте–Шпенглера*⁴⁰⁶. Несмотря на то что реакционноспособным интермедиатом является ион иминия **49**, а не стабилизированный кислородом катион, атака электрофильного углерода $\text{C}=\text{N}$ (см. реакцию **16-31**) приводит к производным *изохинолина*. В реакции β -ариламина с альдегидом образуется соль иминия, которая замыкается в цикл по ароматическому кольцу с получением тетрагидроизохинолина⁴⁰⁷. Известны реакции, катализируемые комплексами металлов, в частности $\text{AuCl}_3/\text{AgOTf}$ ⁴⁰⁸. В случае различных альдегидов замещение в ароматическом кольце приводит к многочисленным производным. В присутствии катализатора хиральной тиомочевны реакция характеризуется хорошей энантиоселективностью⁴⁰⁹.



Тетрагидроизохинолины можно синтезировать еще одним способом: обработка *фенэтиламина* *N*-гидроксиметилбензотриазолом, а затем AlCl_3 в хлороформе приводит к замыканию цикла, последующее восстановление боргидридом натрия дает *N*-метил-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин⁴¹⁰.

OS I, 360, 478; II, 62, 194; III, 281, 300, 329, 568, 580, 581; IV, 590; V, 550; VI, 1. См. также OS I, 54.

11-14

Галогеналкилирование или галогеналкил-де-гидрирование



Обработкой некоторых ароматических соединений формальдегидом и HCl , в результате которой группа CH_2Cl вводится в кольцо, осуществляют *хлор-метилирование*. Реакцию проводят и с другими альдегидами, вместо HCl можно использовать также HBr и HI . В этом случае говорят о *галоген-*

⁴⁰⁵ Fodor, G.; Gal, G.; Phillips, B. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1972, 11, 919.

⁴⁰⁶ Pictet, A.; Spengler, T. *Ber.* 1911, 44, 2030; Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* 1995, 95, 1797. См. также Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. *Org. React.* 1951, 6, 74; Youn, S. W. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2006, 38, 505.

⁴⁰⁷ Ong, H. H.; May, E. L. J. *Heterocyclic Chem.* 1971, 8, 1007.

⁴⁰⁸ Youn, S. W. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 2521.

⁴⁰⁹ Seayad, J.; Seayad, A. M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 1086; Raheem, I. T.; Thirra, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 13404; Sewgobind, N. V.; Wanner, M. J.; Ingemann, S.; de Gelder, R.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 6405.

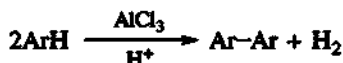
⁴¹⁰ Locher, C.; Peerzada, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 179.

алкилировании⁴¹¹. Реакция применима к бензолу, а также алкил-, алкокси- и галогенбензолам. *мета*-Ориентирующие группы снижают выходы или вовсе препятствуют реакции. Амины и фенолы слишком реакционноспособны и обычно дают полимеры, за исключением тех случаев, если при этом присутствуют дезактивирующие группы, однако простые и сложные эфиры фенола успешно вступают в реакцию. Менее реакционноспособные соединения часто хлорметилируют действием хлорметилметилового эфира (ClCH_2OMe) или метоксиацетилхлорида ($\text{MeOCH}_2\text{COCl}$)⁴¹². Наиболее распространенный катализатор для этих реакций — хлорид цинка, но также используются и другие катализаторы Фриделя—Крафтса. Как и в реакции 11-12 и по той же причине важным побочным продуктом является диарильное производное Ar_2CH_2 (в случае формальдегида).

По-видимому, на начальной стадии ароматические соединения взаимодействуют с альдегидом с образованием гидроксильных соединений, так же как в реакции 11-12, а затем действием HCl они превращаются в хлоралкилсоединения⁴¹³. Ускорение этой реакции действием ZnCl_2 объясняли⁴¹⁴ повышением кислотности среды, которое приводит к увеличению концентрации ионов HOCH_2^+ .

OS III, 195, 197, 468, 557; IV, 980.

11-15 Арилирование по Фриделю—Крафтсу. Реакция Шолля Де-водород-сочетание



Реакция сочетания двух ароматических молекул под действием кислоты Льюиса или протонной кислоты называется *реакцией Шолля*⁴¹⁵. Выходы низки, поэтому она редко оказывается полезной в синтетическом плане. Для проведения этого превращения необходимо применять высокие температуры и сильные кислоты в качестве катализаторов, поэтому реакция не пригодна для субстратов, разрушающихся в этих условиях. Поскольку роль данной реакции возрастает при переходе к большим конденсированным системам, обычные реакции Фриделя—Крафтса (реакция 11-11) с такими системами редки. Например, в условиях проведения реакций Фриделя—Крафтса нафталин дает бинафтил. Выходы можно повысить добавлением

⁴¹¹ См. Belen'kii, L. I.; Vol'kenshtein, Yu. B.; Karmanova, I. B. *Russ. Chem. Rev.* 1977, 46, 891; Olah, G. A.; Tolgyesi, W. S. в Olah, G. A. *Friedel—Crafts and Related Reactions*, Vol. 2, Wiley, NY, 1963, pp. 659–784.

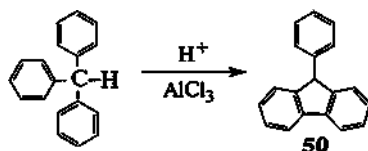
⁴¹² McKillop, A.; Madjidabadi, F. A.; Long, D. A. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 1933.

⁴¹³ Ogata, Y.; Okano, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 5423. См. также Olah, G. A.; Yu, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 2293.

⁴¹⁴ Lyushin, M. M.; Mekhtiev, S. D.; Guseinov, S. N. *J. Org. Chem. USSR* 1970, 6, 1445.

⁴¹⁵ См. Kovacic, P.; Jones, M. B. *Chem. Rev.* 1987, 87, 357; Balaban, A. T.; Nemitzescu, C. D. в Olah, G. A. *Friedel—Crafts and Related Reactions*, Vol. 2, Wiley, NY, 1964, pp. 979–1047.

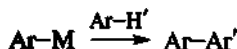
солей, таких как CuCl_2 или FeCl_3 , которые действуют как окислители⁴¹⁶. Также применяют родиевые⁴¹⁷ и рутениевые⁴¹⁸ катализаторы.



Внутримолекулярный вариант реакции Шолля представлен образованием **50** из трифенилметана. Такие реакции идут более успешно, чем межмолекулярные. Механизм неясен, но он может включать атаку протоном, приводящую к образованию арениониевого иона типа **12** (см. разд. 11.1.1, п. 2), который затем, действуя как электрофил, атакует другое кольцо⁴¹⁹. Иногда арилирование проводят обработкой ароматических субстратов особенно активными арилгалогенидами, чаще всего фторидами. Арилирование по свободнорадикальному механизму обсуждается в реакциях **12-15**, **13-26**, **13-27**, **13-10**, **14-17** и **14-18**.

OS IV, 482; X, 359. См. также OS V, 102, 952.

11-16 Арилирование ароматических соединений металлизированными арилами



Как известно, многие металлизированные арилы сочетаются с ароматическими соединениями. Производные анилина взаимодействуют, например, с $\text{ArPb}(\text{OAc})_3$ с образованием 2-ариланилина⁴²⁰. Фенольные анионы также взаимодействуют с образованием диариллов с умеренной энантиоселективностью в присутствии бруцина⁴²¹. Синтез диариллов при содействии $\text{Mn}(\text{III})$ проводят в условиях микроволнового облучения⁴²². Известна реакция гомосочетания реактивом Гриньяра в присутствии радикалов ТЕМПО⁴²³.

Фенилбораты $[\text{ArB}(\text{OR})_2]$ взаимодействуют с электронодефицитными ароматическими соединениями, такими как ацетофенон, с образованием диариллов⁴²⁴. Арилбораты также взаимодействуют с комплексами π -аллил-

⁴¹⁶ Примеры со ссылками приведены в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 77–84; Sartori, G.; Maggi, R.; Bigi, F.; Grandi, M. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 7271.

⁴¹⁷ Barrett, A. G. M.; Itoh, T.; Wallace, E. M. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 2233. Реакции, активируемые микроволновым излучением, см. в Lewis, J. C.; Wu, J. Y.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 1589.

⁴¹⁸ Matsushita, M.; Kamata, K.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6632. Обзор, посвященный реакциям сочетания пиридинов: Kawashima, T.; Takao, T.; Suzuki, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 11006.

⁴¹⁹ См. Clowes, G. A. *J. Chem. Soc. C* 1968, 2519.

⁴²⁰ Saito, S.; Kano, T.; Ohya, Y.; Yamamoto, H. *Synlett* 2000, 1676.

⁴²¹ Kano, T.; Ohya, Y.; Saito, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5365.

⁴²² Demir, A. S.; Findik, H.; Saygili, N.; Subasi, N. T. *Tetrahedron* 2010, 66, 1308.

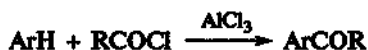
⁴²³ Maji, M. S.; Studer, A. *Synthesis* 2009, 2467.

⁴²⁴ Kakiuchi, F.; Kan, S.; Igi, K.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1698.

палладия с образованием алкилированных ароматических соединений⁴²⁵. Арилбороновые кислоты сочетаются в присутствии металлических катализаторов⁴²⁶. Органобораты можно сочетать с использованием оксo-ванадиевого катализатора⁴²⁷, а фенилтрифторборат калия сочетается с ароматическими соединениями в присутствии комбинированного Pd/Cu-катализатора⁴²⁸. Известна реакция катализируемого медью сочетания с производными гипервалентного арилированного иода⁴²⁹.

11-17 Ацилирование по Фриделю–Крафтсу

Ацилирование или ацил-де-гидрирование



Этот важнейший метод синтеза арилкетонoв известен как ацилирование по Фриделю–Крафтсу⁴³⁰. Реакция находит широкое применение. В качестве реагентов можно использовать не только ацилгалогениды⁴³¹, но также карбоновые кислоты⁴³², ангидриды и кетены. При использовании оксa-лилхлорида получают диарил-1,2-дикетонoны⁴³³. В случае сложных эфиров обычно доминирует алкилирование (см. реакцию 11-11)⁴³⁴. N-карбамоил-β-лактамы взаимодействуют с нафталином в присутствии трифторметан-сульфоновой кислоты с образованием кетоамидов⁴³⁵.

Заместитель R в RCOCl может быть как арильной, так и алкильной группой⁴³⁶. Эта реакция свободна от главных недостатков реакций алкилирования по Фриделю–Крафтсу — полиалкилирования и перестройки промежуточного карбокатиона. Перегруппировка алкильной группы (R в RCOCl) никогда не происходит, так как интермедиатом является резонансно стабилизированный ион ацилия (ацил-катион $\text{RC}\equiv\text{O}^+$, см. ниже). Поскольку группа RCO является дезактивирующей, реакция останавливается после введения одного такого заместителя. Можно использовать все четыре ацилгалогенида, хотя чаще всего используют

⁴²⁵ Ortat, G. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4311.

⁴²⁶ Basl, O.; Li, C.-J. *Org. Lett.* 2008, 10, 3661.

⁴²⁷ Mizuno, H.; Sakurai, H.; Amaya, T.; Hirao, T. *Chem. Commun.* 2006, 5042.

⁴²⁸ Zhao, J.; Zhang, Y.; Cheng, K. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7428.

⁴²⁹ Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 8172.

⁴³⁰ См. Olah, G. A. *Friedel–Crafts and Related Reactions*, Wiley, NY, 1963–1964, а именно: Vol. 1, Olah, G. A. pp. 91–115; Vol. 3, Gore, P. H. pp. 1–381; Peto, A. G. pp. 535–910; Sethna, S. pp. 911–1002; Jensen, F. R.; Goldman, G. pp. 1003–1032. Также см. Gore, P. H. *Chem. Ind. (London)* 1974, 727; *Advances in Friedel Crafts Acylation Reactions: Catalytic and Green Processes*, Sartori, G.; Maggi, R., CRC Press, Boca Raton, FL 2009.

⁴³¹ Список реагентов со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley–VCH, NY, 1999, pp. 1423–1426.

⁴³² Kawamura, M.; Cui, D.-M.; Hayashi, T.; Shimada, S. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7715. См. Kaur, J.; Kozhevnikov, I. V. *Chem. Commun.* 2002, 2508.

⁴³³ Taber, D. F.; Sethuraman, M. R. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 254.

⁴³⁴ См. Hwang, J. P.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Tetrahedron* 2000, 56, 7199.

⁴³⁵ Anderson, K. W.; Tepe, J. *Org. Lett.* 2002, 4, 459.

⁴³⁶ Обсуждение взаимосвязи между электрофильностью замещающих агентов и селективностью субстрата см. в Meneses, L.; Fuentealba, P.; Contreras, R. *Tetrahedron* 2005, 61, 831.

ся хлориды. Обычно, но не всегда порядок реакционной способности соответствует следующему ряду: $I > Br > Cl > F$ ⁴³⁷. Реакция катализируется кислотами Льюиса⁴³⁸, которые обычно применяются в реакции 11-11, но при ацилировании на 1 эквивалент реагента требуется немного более 1 эквивалента катализатора, так как 1 эквивалент координируется с атомом кислорода реагента, как в $R(Cl)C=O^+ \cdot AlCl_3$ ⁴³⁹. Кроме того, разработан многоазовый катализатор $Ln(OTf)_3 \cdot LiClO_4$ ⁴⁴⁰. Сообщали об использовании хлорида железа в ионной жидкости⁴⁴¹. Для облегчения реакции с уксусным ангидридом используется НУ-цеолит⁴⁴². В качестве катализаторов применяли Pt (с уксусным ангидридом)⁴⁴³, $TiCl_4$ ⁴⁴⁴, SmI_2 , металлический In⁴⁴⁵, ацетиленхлорид⁴⁴⁶, порошок цинка в условиях микроволнового излучения⁴⁴⁷. Ацилирование по Фриделю—Крафтсу проводили с использованием карбоновой кислоты и катализатора Envirocat-EPIC (обработанный кислотой материал на основе глины)⁴⁴⁸. Известно ацилирование по Фриделю—Крафтсу в ионной жидкости⁴⁴⁹. Описан интересный вариант ацилирования — сочетание трихлорфенилметана и бензола с образованием дифенилкетона в присутствии ионной жидкости $AlCl_3 \cdot BPC$ (BPC — бутилпиридиний хлоралюмината)⁴⁵⁰. Известно ацилирование в сероуглероде⁴⁵¹. Представляет интерес связывание конъюгированного хлорангидрида кислоты с бензолом в присутствии $AlCl_3$ в условиях микроволнового облучения с получением инданона⁴⁵².

⁴³⁷ Yamase, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1961, 34, 480; Corriu, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1965, 821.

⁴³⁸ См. Pearson, D. E.; Buehler, C. A. *Synthesis* 1972, 533. Примеры включают: $Ga(ONf)_3$, где Nf = нонафторбутансульфонат; Matsu, J.-I.; Odashima, K.; Kobayashi, S. *Synlett* 2000, 403; $In(OTf)_3 \cdot LiClO_4$; Chapman, C. J.; Frost, C. G.; Hartley, J. P.; Whittle, A. J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 773; $InCl_3$; Choudhary, V. R.; Jana, S. K.; Patil, N. S. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1105; $Sc(OTf)_3$; Kawada, A.; Mitamura, S.; Matsuo, J.-i.; Tsuchiya, T.; Kobayashi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2000, 73, 2325; $Yb[C(SO_2C_4F_9)_3]_3$; Barrett, A. G. M.; Bouloc, N.; Braddock, D. C.; Chadwick, D.; Henderson, D. A. *Synlett* 2002, 1653; $BfOCl_3$; Repichet, S.; LeRoux, C.; Roques, N.; Dubac, J. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2037; ZnO ; Sarvari, M. H.; Sharghi, H. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6953.

⁴³⁹ См. Chevrier, B.; Weiss, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1974, 13, 1.

⁴⁴⁰ Kawada, A.; Mitamura, S.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* 1996, 183. Kawada, A.; Mitamura, S.; Kobayashi, S. *Synlett* 1994, 545; Hachiya, I.; Moriwaki, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 409.

⁴⁴¹ Khodaei, M. M.; Bahrami, K.; Shahbazi, F. *Chem. Lett.* 2008, 37, 844.

⁴⁴² Sreekumar, R.; Padmukumar, R. *Synth. Commun.* 1997, 27, 777. См. Paul, V.; Sudalai, A.; Daniel, T.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2601.

⁴⁴³ Fürstner, A.; Voigtländer, D.; Schrader, W.; Giebel, D.; Reetz, M. T. *Org. Lett.* 2001, 3, 417.

⁴⁴⁴ Bensari, A.; Zaveri, N. T. *Synthesis* 2003, 267.

⁴⁴⁵ Soueidan, M.; Collin, J.; Gil, R. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 5467.

⁴⁴⁶ Jang, D. O.; Moon, K. S.; Cho, D. H.; Kim, J.-G. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 6063.

⁴⁴⁷ Paul, S.; Nanda, P.; Gupta, R.; Loupy, A. *Synthesis* 2003, 2877.

⁴⁴⁸ Bandgar, B. P.; Sadavarte, V. S. *Synth. Commun.* 1999, 29, 2587.

⁴⁴⁹ См. Gmouh, S.; Yang, H.; Vaultier, M. *Org. Lett.* 2003, 5, 2219.

⁴⁵⁰ См. Rebelro, G. L.; Khadilkar, B. M. *Synth. Commun.* 2000, 30, 1605.

⁴⁵¹ Georgakilas, V.; Perdikomatis, G. P.; Triantafyllou, A. S.; Siskos, M. G.; Zarkadis, A. K. *Tetrahedron* 2002, 58, 2441.

⁴⁵² Yin, W.; Ma, Y.; Xu, J.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 4312.

Если реагентом выступает карбоновая кислота, в качестве катализатора можно использовать протонные кислоты⁴⁵³. Трифторметансульфоновый ангидрид облегчает дегидратное ацилирование карбоновыми кислотами⁴⁵⁴, так же как и P_2O_5/SiO_2 ⁴⁵⁵. Ароматические кислоты можно превращать в хлорангидриды *in situ* действием хлорангидрида циануровой кислоты и $AlCl_3$, что сразу же ведет к ацилированию по Фриделю–Крафтсу⁴⁵⁶. Можно реализовать твердофазную методику при использовании тозилъного ангидрида на графите⁴⁵⁷.

Смешанные ангидриды карбоновых и сульфоновых кислот ($RCOOSO_2CF_3$) являются чрезвычайно реакционноспособными ацилирующими агентами и могут гладко ацилировать бензол в отсутствие катализатора⁴⁵⁸. В случае активных субстратов (например, арильных простых эфиров, конденсированных циклических систем, тиофенов) ацилирование по Фриделю–Крафтсу можно проводить в присутствии очень малых количеств катализатора, часто следов, а иногда и вовсе без него.

Эта реакция успешно протекает с субстратами многих типов, включая конденсированные циклические системы, которые дают плохие результаты в реакции 11-11. Соединения, содержащие *орто/пара*-ориентирующие группы, включая алкил-, гидрокс-, алкокси- и ацетамидогруппы, а также галогены, легко ацилируются и дают в основном или исключительно *пара*-замещенные продукты, что обусловлено объемистостью ацильной группы. Однако в случае ароматических аминов выходы низкие. Реакции аминов и фенолов осложняются конкурентными процессами N- или O-ацилирования, хотя O-ацилированные фенолы можно превратить в C-ацилированные фенолы перегруппировкой Фриса (реакция 11-27). *мета*-Ориентирующие заместители обычно препятствуют ацилированию по Фриделю–Крафтсу. Часто для проведения этой реакции в качестве растворителя используется нитробензол.

С хорошими выходами можно ацилировать многие гетероциклические системы, включая фураны, тиофены, пираны и пироллы⁴⁵⁹, но не пиридины и хинолины. Начальная реакция индола с Et_2AlCl ⁴⁶⁰ или $SnCl_4$ ⁴⁶¹ с последующим действием ацетилхлорида приводит к 3-ацетилиндолу. Для сравнения, реакция N-ацетилиндола с уксусным ангидридом и $AlCl_3$ дает

453 См. Kawamura, M.; Cui, D.-M.; Shimada, S. *Tetrahedron* 2006, 62, 9201. Также см. Posternak, A. G.; Gariyaukskayte, R. Yu.; Yagupolskii, L. M. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 446.

454 Khodaei, M. M.; Alizadeh, A.; Nazari, E. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 4199.

455 Zarei, A.; Hajipour, A. R.; Khazdooz, L. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 6715.

456 Kangani, C. O.; Day, B. W. *Org. Lett.* 2008, 10, 2645.

457 Sarvari, M. H.; Sharghi, H. *Helv. Chim. Acta* 2005, 88, 2282.

458 Effenberger, F.; Sohn, E.; Eppele, G. *Chem. Ber.* 1983, 116, 1195. См. также Keumi, T.; Yoshimura, K.; Shimada, M.; Kitajima, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, 44, 455.

459 Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Kondaji, G.; Rao, R. S.; Kumar, S. P. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 8133.

460 Zhang, Z.; Yang, Z.; Wong, H.; Zhu, J.; Meanwell, N. A.; Kadow, J. F.; Wang, T. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6226.

461 Ottoni, O.; de V.F. Neder, A.; Dias, A. K. B.; Cruz, R. P. A.; Aquino, L. B. *Org. Lett.* 2001, 3, 1005.

N,6-диацетилиндол⁴⁶². Ацелирование по положению C(3) было также проведено с ацетилхлоридом в ионной жидкости emimCl-AlCl_3 ⁴⁶³. Гор в своей работе (ссылка 430: с. 36–100, таблицы на с. 105–321) представил исчерпывающий обзор субстратов, к которым применялась эта реакция.

Ацилирование по Фриделю–Крафтсу можно проводить с применением циклических ангидридов⁴⁶⁴. В этом случае продукт будет содержать карбоксильную группу в боковой цепи (53). В реакциях янтарного ангидрида образуется $\text{ArCOCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; этот полупродукт можно восстановить (см. реакцию 19–61) до $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ с последующей циклизацией путем внутреннего ацилирования по Фриделю–Крафтсу с образованием 54. Последовательность этих превращений называют *реакцией Хейорса*⁴⁶⁵:



При использовании в качестве реагента смешанного ангидрида ($\text{RCOOCOR}'$), могут образовываться два продукта: ArCOR и ArCOR' . Природа преимущественно образующегося продукта зависит от двух факторов. Если группа R содержит электроноакцепторные группы, то образуется в основном ArCOR' , если же распределение этих групп для R и R' приблизительно одинаковое, то главным образом получается кетон с более объемной группой R⁴⁶⁶. Это означает, что с помощью смешанного ангидрида муравьиной кислоты (HCOOCOR) нельзя провести формилирование кольца.

Важным примером использования ацилирования по Фриделю–Крафтсу является замыкание цикла⁴⁶⁷. Для этого нужно, чтобы субстрат содержал галогенангидридную, ангидридную или карбоновую кислотную⁴⁶⁸ группу в подходящем положении. Примером является превращение 51 в 52. Реакция используется в основном для замыкания шестичленных циклов, хотя синтез пяти- и семичленных циклов также осуществим. Применяя метод высокого разбавления, можно получить циклы и большего размера⁴⁶⁹. Трициклические и более крупные системы часто синтезируют с применением субстратов, содержащих в кольце одну из ацильных групп.

⁴⁶² Cruz, R. P. A.; Ottoni, O.; Abella, C. A. M.; Aquino, L. B. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1467. См. Pal, M.; Dakarapu, R.; Padakanti, S. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 2913.

⁴⁶³ См. Yeung, K.-S.; Farkas, M. E.; Qiu, Z.; Yang, Z. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5793.

⁴⁶⁴ См. Peto, A. G. в Olah, G. A. *Friedel–Crafts and Related Reactions*, Vol. 3, Wiley, NY, 1964, p. 535.

⁴⁶⁵ См. Agranat, I.; Shih, Y. *J. Chem. Educ.* 1976, 53, 488.

⁴⁶⁶ Edwards, Jr., W. R.; Sibelle, E. C. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 674.

⁴⁶⁷ См. Sethna, S. в Olah, G. A. *Friedel–Crafts and Related Reactions*, Vol. 3, Wiley, NY, 1964, pp. 911–1002. Примеры со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1427–1431.

⁴⁶⁸ См. Cui, D.-M.; Zhang, C.; Kawamura, M.; Shimada, S. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 1741.

⁴⁶⁹ См. Schubert, W. M.; Sweeney, W. A.; Latourette, H. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 5462.

Этим способом получают многие конденсированные циклические системы. Если группой в голове моста является СО, то получается хинон⁴⁷⁰. Один из наиболее высокоэффективных распространенных катализаторов для внутримолекулярного алкилирования по Фриделю—Крафтсу — полифосфорная кислота⁴⁷¹, также используются AlCl_3 , H_2SO_4 и другие кислоты. Льюиса и протонные кислоты, хотя реакции ацилирования ацилгалогенидами обычно не катализируются протонными кислотами.



По реакции типа ацилирования по Фриделю—Крафтсу тиоэфиры сочетаются с арилбороновыми кислотами в присутствии Pd-катализатора⁴⁷². Ацилгалогениды сочетаются с арилбороновыми кислотами в условиях микроволнового облучения⁴⁷³.

Механизм ацилирования по Фриделю—Крафтсу до конца не ясен⁴⁷⁴, но в зависимости от условий могут реализовываться по крайней мере два механизма⁴⁷⁵. В большинстве случаев атакующей частицей выступает ацил-катион — либо в свободном виде, либо в виде ионной пары, образованной по реакции⁴⁷⁶



Если группа R — третичная, то от RCO^+ может отщепиться СО и образуется R^+ , поэтому побочным, а иногда и основным продуктом является алкиларен (ArR). Такое расщепление гораздо более вероятно в реакциях с относительно нереакционноспособными субстратами, когда ион ацилия имеет достаточно времени для фрагментации. Например, пивалоилхлорид (Me_3CCOCl) дает продукт ацилирования при взаимодействии с анизолом, но продукт алкилирования Me_3CPh — в реакции с бензолом. Во втором механизме ацил-катион не участвует, а атака происходит непосредственно комплексом состава 1 : 1 (55)⁴⁷⁷. Атака свободным ионом более вероятна для стерически затрудненных групп R^{478} . Ион CH_3CO^+ зарегистрирован (методом ИК-спектроскопии) в жидком комплексе между ацетилхлоридом и хлоридом алюминия, а также в полярных растворителях, таких как нитробензол. Однако в неполярных растворителях, подобных хлороформу,

⁴⁷⁰ См. Naruta, Y.; Maruyama, K. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, Vol. 2, pt. 1, Wiley, NY, 1988, pp. 325–332; Thomson, R. H. в Patai, S. *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, Vol. 1, pt. 1, Wiley, NY, 1974, pp. 136–139.

⁴⁷¹ См. Rowlands, D. A. в Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 6, Wiley, NY, 1985, pp. 156–414.

⁴⁷² Yang, H.; Li, H.; Wittenberg, R.; Egi, M.; Huang, W.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 1132.

⁴⁷³ Polackova, V.; Toma, J. S.; Augustinova, I. *Tetrahedron* 2006, 62, 11675.

⁴⁷⁴ См. Effenberger, F.; Eberhard, J. K.; Maier, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 12572.

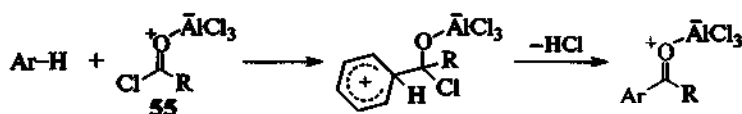
⁴⁷⁵ См. Taylor, R. *Electrophilic Aromatic Substitution*, Wiley, NY, 1990, pp. 222–237.

⁴⁷⁶ Через 2 мин обмен между PhCOCl и $\text{Al}^{(36\text{Cl})}_3$ завершен: Oulevey, G.; Susz, P. B. *Helv. Chim. Acta* 1964, 47, 1828.

⁴⁷⁷ См. Tan, L. K.; Brownstein, S. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 302.

⁴⁷⁸ Gore, P. H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1962, 35, 1627; Satchell, D. P. N. *J. Chem. Soc.* 1961, 5404.

существует только сам комплекс, а свободный ион там не обнаруживается⁴⁷⁹. В любом случае в конце реакции 1 мол. экв. катализатора определенно остается связанным в комплекс с продуктом. Если реакция осуществляется с $\text{RCO}^+ \text{SbF}_6^-$, катализатор не нужен, и в этом случае атакующей частицей, несомненно, является свободный ион⁴⁸⁰ (или ионная пара)⁴⁸¹. Было изучено использование LiClO_4 в реакции ацилирования по Фриделю—Крафтсу производных метоксинафталина в присутствии трифлата металла в качестве катализатора; оказалось, что наличие солей лития приводит к ацилированию в кольцо, содержащее метоксигруппу, тогда как в их отсутствие реакция идет в другом кольце⁴⁸². Следует отметить, что перхлорат лития образует комплекс с уксусным ангидридом, который можно использовать для ацилирования по Фриделю—Крафтсу активированных ароматических соединений⁴⁸³.



В родственной реакции сочетают хлорангидриды кислот с ароматическими соединениями в присутствии Rh-катализатора, но реакция сочетания сопровождается декарбонилированием с образованием диарил⁴⁸⁴.

OS I, 109, 353, 476, 517; II, 3, 8, 15, 81, 156, 169, 304, 520, 569; III, 6, 14, 23, 53, 109, 183, 248, 272, 593, 637, 761, 798; IV, 8, 34, 88, 898, 900; V, 111; VI, 34, 618, 625; X, 125.

Реакция 11-18 представляет собой прямое формилирование ароматического кольца⁴⁸⁵. Реакция 11-17 для формилирования не применяется, так как муравьиный ангидрид и формилхлориды не устойчивы при обычных температурах. Показано, что формилхлорид устойчив в хлороформе в течение 1 ч при -6°C ⁴⁸⁶, но в этих условиях он не представляет практической ценности для формилирования ароматических соединений. Ангидрид муравьиной кислоты синтезирован в растворе, но не был

⁴⁷⁹ Cassimatis, D.; Bonnin, J. P.; Theophanides, T. *Can. J. Chem.* 1970, 48, 3860.

⁴⁸⁰ См. Chevrier, B.; Le Carpentier, J.; Weiss, R. *Acta Crystallogr. Sect. B*, 1972, 28, 2673; *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 5718.

⁴⁸¹ Olah, G. A.; Lin, H. C.; Germain, A. *Synthesis* 1974, 895. См. также Al-Talib, M.; Tash-toush, H. *Org. Prep. Proced. Int.* 1990, 22, 1.

⁴⁸² Kobayashi, S.; Komoto, I. *Tetrahedron* 2000, 56, 6463.

⁴⁸³ Bartoli, G.; Bosco, M.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Rinalde, S.; Sambri, L. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 6331.

⁴⁸⁴ Zhao, X.; Yu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 8136.

⁴⁸⁵ См. Olah, G. A.; Kuhn, S. J. в Olah, G. A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Vol. 3, Wiley, NY, 1964, pp. 1153–1256; Olah, G. A.; Ohannesian, L.; Arvanaghi, M. *Chem. Rev.* 1987, 87, 671. Список реагентов со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1423–1426.

⁴⁸⁶ Staab, H. A.; Datta, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1964, 3, 132.

выделен⁴⁸⁷. Известны смешанные ангидриды муравьиной и других кислот⁴⁸⁸, их можно использовать для формилирования аминов (см. реакцию 16-73) и спиртов, но не ароматических субстратов. Нуклеофильный метод формилирования ароматических соединений рассмотрен в реакции 13-17.

В подобную реакцию вступает диарил, где одним из колец является фенол. Обработка действием BCl_3 в присутствии AlCl_3 в качестве катализатора с последующей реакцией с CO и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ приводит к карбонилированию и ацилированию с образованием соответствующего лактона⁴⁸⁹. Карбонилирование ароматических соединений может привести к арилкетонам. Нагревание ароматического соединения с $\text{Ru}(\text{CO})_{12}$, этиленом и CO при 20 атм дает соответствующий ариловый этилкетон⁴⁹⁰.

11-18 Формилирование

Формилирование или формил-де-гидрирование



Реакция ароматических соединений с диламеченными формамидами $\text{R}_2\text{N-CHO}$ в присутствии оксихлорида фосфора, называемая *реакцией Вильсмайера (Vilsmeier)* или *Вильсмайера-Хаака (Vilsmeier-Haack)*⁴⁹¹, представляет собой наиболее общий метод формилирования ароматических колец⁴⁹². Однако она применима только к таким активным субстратам, как амины и фенолы. Известна также внутримолекулярная версия⁴⁹³. Ароматические углеводороды и гетероциклические соединения также подвергаются формилированию, но лишь в том случае, если они намного более реакционноспособны, чем бензол (например, азулены, ферроцены). Наиболее распространенным реагентом является N-фенил-N-метилформамид, хотя также применяются и другие арилалкил- и диалкиламины⁴⁹⁴. Вместо POCl_3 можно использовать CoCl_2 . Реакция проведена и с амидами других кислот, что приводит к образованию кетонов (в действительности это пример реакции 11-17), но это редкий случай. Атакующей частицей⁴⁹⁵ выступает ион 56^{496} , соединение 57 неустойчиво и легко гидролизует до продукта реакции. Лимитирующая стадия —

⁴⁸⁷ Olah, G. A.; Vankar, Y. D.; Arvanaghi, M.; Sommer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1979, 18, 614.

⁴⁸⁸ Stevens, W.; van Es, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1964, 83, 863.

⁴⁸⁹ Zhou, Q. J.; Worm, K.; Dolle, R. E. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5147.

⁴⁹⁰ Ie, Y.; Chatani, N.; Ogo, T.; Marshall, D. R.; Fukuyama, T.; Kakiuchi, F.; Mural, S. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1475.

⁴⁹¹ Blaser, D.; Calmes, M.; Daunis, J.; Natt, F.; Tardy-Delassus, A.; Jacquier, R. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1993, 25, 338 — усовершенствованный вариант этой реакции.

⁴⁹² См. Jutz, C. *Adv. Org. Chem.* 1976, 9, pt. 1, 225.

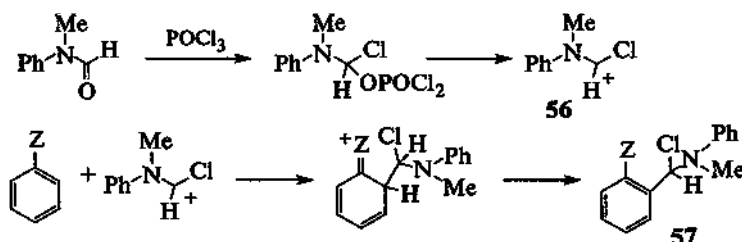
⁴⁹³ Meth-Cohn, O.; Goon, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1997, 85.

⁴⁹⁴ См. Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 1, Wiley, NY, 1974, pp. 1-99.

⁴⁹⁵ Обзор, посвященный таким частицам: Kantelehner, W. *Adv. Org. Chem.* 1979, 9, pt. 2, 5.

⁴⁹⁶ См. Jugie, G.; Smith, J. A. S.; Martin, G. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1975, 925.

либо образование иона **56**, либо реакция **56** с субстратом — определяется реакционной способностью субстрата⁴⁹⁷.



Заменяв POCl₃ на (CF₃SO₂)₂O, в реакцию можно ввести и некоторые менее активные соединения, в том числе нафталин и фенантрен⁴⁹⁸.

В подобной реакции для превращения фенола в 2-карбоксальдегид параформальдегид был использован с MgCl₂—NEt₃⁴⁹⁹. В другой разновидности этой реакции ацетанилид обрабатывают POCl₃—ДМФА и получают 2-хлорхинолин-3-карбоксальдегид⁵⁰⁰. С использованием сопряженных гидросиламинов по реакции Вильсмайера—Бекмана (о перегруппировке Бекмана см. реакцию 18-17) получают пиридины (2-хлор-3-карбоксальдегид)⁵⁰¹. Сообщалось о разновидности реакции с удлинением цепи, в котором ариалкилкетон обрабатывают POCl₃/ДМФА на силикагеле под действием микроволнового излучения с образованием сопряженного альдегида: ArC(=O)R → ArC(Cl)=CHCHO⁵⁰².

OS I, 217; III, 98; IV, 331, 539, 831, 915.



Формилирование ароматических соединений под действием Zn(CN)₂ и HCl называется реакцией Гаттермана⁵⁰³. В эту реакцию вступают алкилбензолы, фенолы и их эфиры, а также многие гетероциклические соединения, но не ароматические амины. В оригинальной методике субстрат обрабатывали HCN, HCl и ZnCl₂, однако применение Zn(CN)₂ и HCl (HCN и ZnCl₂ образуются *in situ*) делает проведение этой реакции более удобным и не снижает выхода. Механизм реакции Гаттермана не до конца изучен, хотя точно известно, что первоначально образуется азотсодержащее соединение, которое обычно не выделяют, а сразу гидролизуют до альдегида. Предполагается следующая формула этого

⁴⁹⁷ Ahunni, S.; Linda, P.; Marino, G.; Santini, S.; Savelli, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1972, 2070.

⁴⁹⁸ Martinez, A. G.; Alvarez, R. M.; Barcina, J. O.; Cerero, S. de la M.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 1571.

⁴⁹⁹ Hofsløkken, N. U.; Skattebøl, L. *Acta Chem. Scand.* 1999, 53, 258.

⁵⁰⁰ Tasneem Ali, M. M.; Rajanna, K. C.; Prakash, P. K. S. *Synlett* 2001, 251. См. также Akila, S.; Selvi, S.; Balasubramanian, K. *Tetrahedron* 2001, 57, 3465.

⁵⁰¹ Amareesh, R. R.; Perumal, P. T. *Synth. Commun.* 2000, 30, 2269.

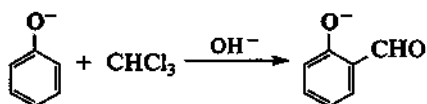
⁵⁰² Paul, S.; Gupta, M.; Gupta, R. *Synlett* 2000, 1115.

⁵⁰³ См. Truce, W. E. *Org. React.* 1957, 9, 37; Tanaka, M.; Fujiwara, M.; Ando, H. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 2106 — кинетические исследования.

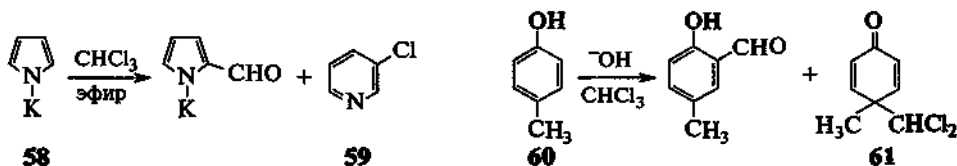
промежуточного продукта: $\text{ArCH}=\text{NH}_2^+\text{Cl}^-$. При обработке бензола NaCN в суперкислой среде ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OH}-\text{SbF}_5$, см. т. 1, разд. 5.1.2) был получен хороший выход, что приводит к выводу, что в этом случае электрофилом является $^+\text{C}(\text{H})=\text{N}^+\text{H}_2$ ⁵⁰⁴. Реакцию Гаттермана можно рассматривать как частный случай реакции 11-24.

В другом варианте формилирования при действии смеси CO и HCl в присутствии AlCl_3 и CuCl ⁵⁰⁵, получившем название *реакции Гаттермана-Коха*, удовлетворительные результаты получаются только с бензолом и алкилбензолами⁵⁰⁶. Арилгалогениды превращали в ариальдегиды при действии CO/H_2 в присутствии Pd -катализатора⁵⁰⁷.

OS II, 583; III, 549.



В *реакции Раймера-Тимана* ароматические кольца формилируются в результате реакции с хлороформом и гидроксид-ионом⁵⁰⁸. Этот метод применим только к фенолам и определенным гетероциклическим соединениям, таким, как пирролы и индолы. В отличие от рассмотренных выше методов формилирования эта реакция проводится в щелочном растворе. Выходы обычно невелики; они редко превышают 50%⁵⁰⁹. Входящая группа направляется в *орто*-положение, или, если оба *орто*-положения заняты, замещение идет в *пара*-положение⁵¹⁰. Показано, что определенные субстраты вместо или помимо ожидаемых соединений дают и несвойственные данному превращению продукты. Например, 58 и 60 дает соответственно 59 и 61, а также нормальные альдегиды.



Учитывая природу реагентов и тип образующихся нетипичных продуктов, становится ясным, что в этой реакции атакующей частицей служит дихлоркарбен (CCl_2)⁵¹¹. Он, как известно, образуется при действии оснований на хлороформ (см. реакцию 10-3) и представляет собой электрофильный агент, приводящий к расширению цикла ароматических соединений (см. реакцию 15-64), чем и объясняется образование продук-

⁵⁰⁴ Yato, M.; Ohwada, T.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 691.

⁵⁰⁵ См., однако, Toniolo, L.; Graziani, M. *J. Organomet. Chem.* 1980, 194, 221.

⁵⁰⁶ См. Crounse, N. N. *Org. React.* 1949, 5, 290.

⁵⁰⁷ Sergeev, A. G.; Spannenberg, A.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 15549.

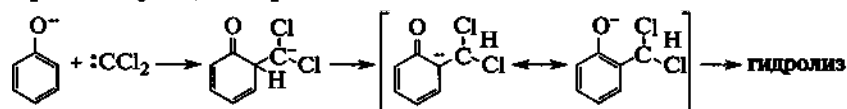
⁵⁰⁸ См. Wynberg, H.; Meijer, E. W. *Org. React.* 1982, 28, 1.

⁵⁰⁹ См. Cochran, J. C.; Melville, M. G. *Synth. Commun.* 1990, 20, 609.

⁵¹⁰ См., однако, Neumann, R.; Sasson, Y. *Synthesis* 1986, 569.

⁵¹¹ См. Kulinkovich, O. G. *Russ. Chem. Rev.* 1989, 58, 711.

тов типа 59. Механизм нормальной реакции может быть изображен примерно следующим образом⁵¹²:



Образование 61 в случае субстрата 60 можно объяснить частичной *ипсо*-атакой CCl_4 по положению, содержащему CH_3 -группу. А поскольку протон с этим положением не соединен, то реакция не может идти через нормальную потерю протока и заканчивается присоединением протона к группе CCl_2 .

Метод, родственный реакции Раймера–Тимана, — реакция *Даффа*, в которой вместо хлороформа используется гексаметилентетрамин $((\text{CH}_2)_6\text{N}_4)$. Реакция результативна только с фенолами и аминами; как правило, выходы по продуктам *орто*-замещения низки. Для этой реакции был предложен механизм⁵¹³, включающий в себя первоначальное аминоалкилирование (реакция 11-22), приводящее к ArCH_2NH_2 , а затем дегидрирование до $\text{ArCH}=\text{NH}$ с последующим гидролизом этого соединения до альдегида. Если $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$ использовать в комбинации с трифторуксусной кислотой CF_3COOH , реакция распространяется на простые алкилбензолы; выходы при этом возрастают и наблюдается более высокая региоселективность *пара*-замещения⁵¹⁴. И в этом случае, по-видимому, интермедиатом является имин.

OS III, 463; IV, 866.



Помимо описанных выше реакций известны и другие методы формилирования⁵¹⁵. В одном из них ароматические соединения формилируют метилдихлорметиловым эфиром в присутствии катализаторов Фриделя–Крафтса⁵¹⁶, при этом интермедиатом является, вероятно, соединение ArCHClOMe .

Используются также и ортоформаты⁵¹⁷. В другом методе ароматические соединения формилируют HCOF и BF_3 ⁵¹⁸. В отличие от формилхлорида формилфторид оказывается достаточно устойчивым для этой цели. Реакция была успешно проведена с бензолом, алкилбензолами, хлор- и бромбензолами и нафталином. Фенолы можно региоселективно формилировать в *орто*-положении с высокими выходами при обработке 2 мол. экв. параформальдегида в апротонных растворителях в присутствии SnCl_4 и третичного амина⁵¹⁹. В косвенном методе фенолы также фор-

⁵¹² Robinson, E. A. *J. Chem. Soc.* 1961, 1663; Hine, J.; van der Veen, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 6446. См. также Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 3691.

⁵¹³ Ogata, Y.; Kawasaki, A.; Sugiyama, F. *Tetrahedron* 1968, 24, 5001.

⁵¹⁴ Smith, W. E. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 3972.

⁵¹⁵ См. Nishino, H.; Tsunoda, K.; Kurosawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1989, 62, 545.

⁵¹⁶ Lewin, A. H.; Parker, S. R.; Fleming, N. B.; Carroll, F. I. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1978, 10, 201.

⁵¹⁷ Gross, H.; Rieche, A.; Matthey, G. *Chem. Ber.* 1963, 96, 308.

⁵¹⁸ Olah, G. A.; Kuhn, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 2380.

⁵¹⁹ Casiraghi, G.; Casnati, G.; Puglia, G.; Sartori, G.; Terenghi, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, 1862.

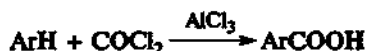
милируют путем превращения в ариллитиевый реагент с последующей обработкой N-формилпиперидином⁵²⁰ (см. также косвенный метод, рассмотренный при обсуждении реакции 11-23). В похожей реакции арилгалогениды превращают в соответствующие альдегиды⁵²¹.

OS V, 49; VII, 162.

Реакции 11-19 и 11-20 представляют собой прямое карбоксилирование⁵²² ароматических колец⁵²³.

11-19 Карбоксилирование галогенангидридами

Карбоксилирование или карбокси-де-гидрирование



Фосген в присутствии катализаторов Фриделя—Крафтса может карбоксилировать ароматическое кольцо. Эта реакция похожа на реакцию 11-17, за исключением того, что первоначально получающийся ArCOCl гидролизует до карбоновой кислоты. Однако в большинстве случаев реакция протекает иначе, а ArCOCl атакует другое кольцо с образованием кетона ArCOAr . Для преодоления этих трудностей предложен ряд других реагентов, среди которых оксалилхлорид, гидрохлорид мочевины, трихлоруксусный альдегид (Cl_3CCHO)⁵²⁴, карбамоилхлорид (H_2NCOCI) и N,N-диэтилкарбамоилхлорид⁵²⁵. Реакцию с карбамоилхлоридом называют *синтезом амидов по Гаттерману*. Среди соединений, карбоксилирование которых проводилось одним из этих реагентов, — бензол, алкилбензолы и конденсированные циклические системы⁵²⁶.

Для превращения ароматических соединений в карбоновые кислоты могут применяться и другие методы, различающиеся по механизмам. Реакция ароматических соединений с муравьиной кислотой приводит к производным бензойной кислоты в присутствии палладиевого катализатора⁵²⁷. Тетрафторборат дифенилиодония $\text{Ph}_2\text{I}^+ \text{BF}_4^-$ взаимодействует с CO и In в ДМФА с Pd-катализатором с образованием бензофенона⁵²⁸.

OS V, 706; VII, 420.

⁵²⁰ Hardcastle, I. R.; Quayle, P.; Ward, E. L. M. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 1747.

⁵²¹ Klaus, S.; Neumann, H.; Zapf, A.; Strübing, D.; Hübner, S.; Almén, J.; Riermeier, T.; Grob, P.; Sarich, M.; Krahnert, W.-R.; Rossen, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 45, 154.

⁵²² См. Fujiwara, Y.; Kawata, I.; Kawauchi, T.; Taniguchi, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 132.

⁵²³ См. Olah, G. A.; Olah, J. A. в Olah, G. A. *Friedel–Crafts and Related Reactions*, Vol. 3, Wiley, NY, 1964, pp. 1257–1273.

⁵²⁴ Menegheli, P.; Rezende, M. C.; Zucco, C. *Synth. Commun.* 1987, 17, 457.

⁵²⁵ Naumov, Yu. A.; Isakova, A. P.; Kost, A. N.; Zakharov, V. P.; Zvolinskii, V. P.; Moiseikina, N. F.; Nikeryasova, S. V. *J. Org. Chem. USSR* 1975, 11, 362.

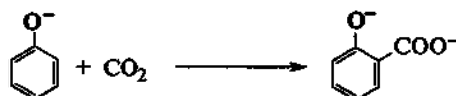
⁵²⁶ См. Sartori, G.; Casnati, G.; Bigi, F.; Bonini, G. *Synthesis* 1988, 763.

⁵²⁷ Shibahara, F.; Kinoshita, S.; Nozaki, K. *Org. Lett.* 2004, 6, 2437.

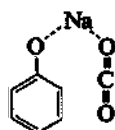
⁵²⁸ Zhou, T.; Chen, Z.-C. *Synth. Commun.* 2002, 32, 3431.

11-20 Карбоксилирование диоксидом углерода. Реакция Кольбе–Шмитта

Карбоксилирование или карбокси-де-гидрирование



Феноляты натрия можно карбоксилировать диоксидом углерода в основном в *орто*-положение (*реакция Кольбе–Шмитта*). Механизм до конца не ясен, но, по-видимому, реагирующие частицы⁵²⁹ формируют некий комплекс, вследствие чего атом углерода молекулы CO_2 становится более положительно заряженным и занимает положение, выгодное для атаки по кольцу.



Фенолят калия, для которого образование комплекса такого рода менее вероятно, атакуется в основном в *пара*-положение. Есть данные, что в комплексе, образованном калиевой солью, реализуется связь между ароматическим соединением и атомом углерода CO_2 ⁵³⁰. По крайней мере часть *n*-гидроксibenзоата калия получается за счет перегруппировки первоначально образующегося салицилата калия (салицилат натрия не перегруппировывается)⁵³¹. В условиях реакции Раймера–Тимана (реакция 11-18) вместо CO_2 можно использовать тетрахлорметан.

Феноляты натрия или калия с высокой региоселективностью и высоким выходом можно карбоксилировать в *пара*-положение при обработке карбонатом калия или натрия и монооксидом углерода⁵³². Эксперименты с использованием метки ^{14}C показывают, что в получающуюся *n*-гидроксibenзойную кислоту входит атом углерода из карбонат-иона⁵³³. Монооксид углерода превращается в формиат натрия или калия. CO также используется для карбоксилирования ароматических колец в присутствии соединений палладия в качестве катализатора⁵³⁴. Кроме того, катализируемую палладием реакцию проводили для непосредственного получения ацилфторидов: $\text{ArH} \rightarrow \text{ArCOF}$ ⁵³⁵. В реакции анизола с CO и O_2 применяли молибденвана-

⁵²⁹ Hales J. L.; Jones, J. I.; Lindsey, A. S. *J. Chem. Soc.* 1954, 3145.

⁵³⁰ См. Hirao, I.; Kito, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1973, 46, 3470.

⁵³¹ См. Shine, H. J. *Aromatic Rearrangements*, Elsevier, NY, 1967, pp. 344–348. См. также Ota, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1974, 47, 2343.

⁵³² Yasuhara, Y.; Nogi, T. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 4512, *Chem. Ind. (London)* 1969, 77.

⁵³³ Yasuhara, Y.; Nogi, T.; Saisho, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1969, 42, 2070.

⁵³⁴ См. Jintoku, T.; Taniguchi, H.; Fujiwara, Y. *Chem. Lett.* 1987, 1159; Ugo, R.; Chiesa, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1987, 2625.

⁵³⁵ Sakakura, T.; Chaisupakitsin, M.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *J. Organomet. Chem.* 1987, 334, 205.

диевые фосфаты⁵³⁶. Было описано Pd-катализируемое карбоксилирование с использованием Ag_2CO_3 и CO ⁵³⁷.

Сообщалось о ферментативном карбоксилировании в сверхкритическом CO_2 (см. т. 1, разд. 9.4.2), в ходе которого воздействие на пиррол *Bacillus megaterium* PYR2910 и KHCO_3 приводило к образованию калийной соли пиррол-2-карбоновой кислоты⁵³⁸.

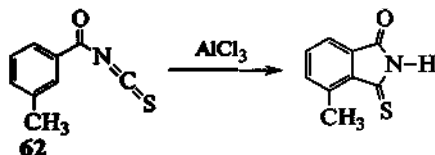
OS II, 557.

11-21 Амидирование с помощью изоцианатов

N-Алкилкарбамоил-де-гидрирование



N-Замененные амиды можно получить путем прямой атаки изоцианатами ароматического кольца⁵³⁹. Группа R может быть алкильной или арильной, но в последнем случае получаются также димеры и тримеры. Подобным образом изотиоцианаты дают тиоамиды⁵⁴⁰. Реакция проводилась внутримолекулярно как с арилалкил-, так и с ацилизотиоцианатами⁵⁴¹. Продукт последней реакции легко гидролизуетсся до дикарбоновой кислоты, и этот процесс может служить методом введения карбоксильной группы в ароматическое кольцо в *орто*-положение по отношению к уже присутствующей карбоксильной группе (соединение **62** получают обработкой ацилгалогенида тиоцианатом свинца). Наилучшие выходы достигаются с субстратами типа $\text{ArCH}_2\text{CONCS}$, когда образуются шестичленные циклы. Внутримолекулярная реакция 2-аминодиариллов в присутствии Pd- и Cu-катализаторов ведет к карбазолам⁵⁴².



Ариламины можно получать по интересным реакциям, которые протекают в присутствии переходных металлов в качестве катализаторов. Арилиодиды превращают в бензамины в присутствии палладиевого катализатора при действии POCl_3 и ДМФА⁵⁴³. Еще одним методом получения амидов является карбонилирование. При обработке арил-

⁵³⁶ Ohashi, S.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* 2005, 486.

⁵³⁷ Giri, R.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 14082. См. также Sakakibara, K.; Yamashita, M.; Nozaki, K. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 959.

⁵³⁸ Matsuda, T.; Ohashi, Y.; Harada, T.; Yanagihara, R.; Nagasawa, T.; Nakamura, K. *Chem. Commun.* 2001, 2194.

⁵³⁹ Piccolo, O.; Filippini, L.; Tinucci, L.; Valoti, E.; Citterio, A. *Tetrahedron* 1986, 42, 885.

⁵⁴⁰ Jagodzinski, T. *Synthesis* 1988, 717.

⁵⁴¹ Smith, P. A. S.; Kan, R. O. *J. Org. Chem.* 1964, 29, 2261.

⁵⁴² Tsang, W. C. P.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14560.

⁵⁴³ Hosoi, K.; Nozaki, K.; Hiyama, T. *Org. Lett.* 2002, 4, 2849. См. также Schnyder, A.; Beller, M.; Mehlretter, G.; Nsenda, T.; Studer, M.; Indolese, A. F. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4311. См. также Schnyder, A.; Indolese, A. F. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 594.

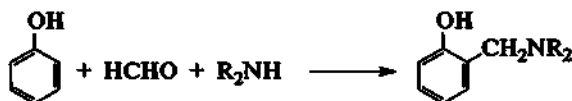
иодида вторичным амином и Mo(CO)_6 в присутствии 3 эквивалентов ДБУ, 10% Pd(OAc)_2 под действием микроволнового излучения при 100°C получают соответствующий бензамид⁵⁴⁴. Аминокарбоксилирование в условиях микроволнового облучения осуществляли с использованием гидросиламина как эквивалента аммония⁵⁴⁵.

OS V, 1051; VI, 465.

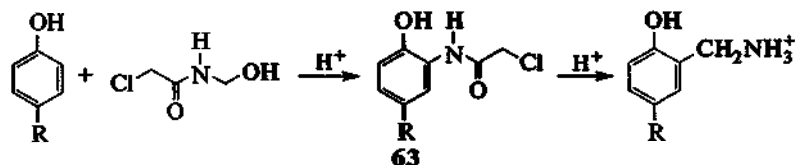
Реакции 11-22—11-23 охватывают спектр превращений, в которых в ароматический субстрат вводится группа CH_2Z , где Z — галоген, гидроксигруппа, амино- или алкилтиогруппа. Все это реакции Фриделя—Крафтса с участием альдегидов и кетонов, а по отношению к карбонильному соединению — присоединение по двойной связи C=O ; они идут по механизму, который будет рассмотрен в т. 3, гл. 16.

11-22 Аминоалкилирование и амидоалкилирование

Диалкиламиноалкилирование или диалкиламино-де-гидрирование



Аминометилирование фенолов, вторичных и третичных ароматических аминов⁵⁴⁶, пирролов и индолов проводят обработкой формальдегидом и вторичным амином. Иногда используются и другие альдегиды. Аминоалкилирование представляет собой частный случай реакции Манниха (см. реакцию 16-19). Когда фенолы и другие активированные ароматические соединения обрабатываются N-гидроксиметилхлорацетамидом, происходит *амидометилирование*⁵⁴⁷, при этом образуется 63, который часто гидролизуются *in situ* в аминометилированное соединение. Применяются и другие N-гидроксиалкилы и N-хлорированные соединения³⁷⁹. Для ацетамидирования ароматических соединений использовали нитроэтан в полифосфорной кислоте⁵⁴⁸.



Арилгалогениды аминометилируют органическими трифторборатами калия⁵⁴⁹.

OS I, 381; IV, 626; V, 434; VI, 965; VII, 162.

⁵⁴⁴ Wannberg, J.; Larhed, M. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 5750.

⁵⁴⁵ Wu, X.; Wannberg, J.; Larhed, M. *Tetrahedron* 2006, 62, 4665.

⁵⁴⁶ Micocque, M.; Vierfond, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1970, pp. 1896, 1901, 1907.

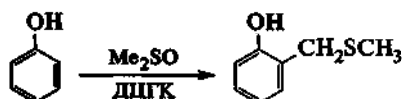
⁵⁴⁷ См. обзор: Zaugg, H. E. *Synthesis* 1984, 85.

⁵⁴⁸ Aksekov, A. V.; Aksekov, N. A.; Nadein, O. N.; Aksekov, I. V. *Synlett* 2010, 2628.

⁵⁴⁹ Molander, G. A.; Sandrock, D. L. *Org. Lett.* 2007, 9, 1597.

11-23 Тиаалкилирование

Алкилтиоалкилирование или алкилтиоалкил-де-гидрирование

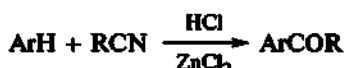


Метилтиометильную группу можно ввести в *орто*-положение фенолов при нагревании с диметилсульфоксидом и дициклогексилкарбодиимидом (ДЦГК)⁵⁵⁰. Вместо ДЦГК можно использовать и другие реагенты, в том числе тионилхлорид⁵⁵¹ и уксусный ангидрид⁵⁵². Кроме того, фенол обрабатывают диметилсульфидом и N-хлорсукцинимидом с последующим действием триэтиламина⁵⁵³. В эту реакцию можно вводить и амины (что приводит к образованию *o*-NH₂C₆H₄CH₂SM_e) действием *t*-BuOC₂Me₂S и NaOMe в CH₂Cl₂⁵⁵⁴. Ароматические углеводороды тиаалкилировали действием этил- α -(хлорметилтио)ацетата (ClCH₂SCH₂COOEt) с получением ArCH₂SCH₂COOEt⁵⁵⁵ и действием метилметилсульфинилметилсульфида (MeSCH₂SOMe) или метилтиометил-*n*-толилсульфона (MeSCH₂SO₂C₆H₄Me), что привело к продукту ArCHSM_e⁵⁵⁶; в каждом случае в качестве катализатора использовали кислоты Льюиса.

OS VI, 581, 601.

11-24 Ацилирование под действием нитрилов. Реакция Гёша

Ацилирование или ацил-де-гидрирование



Ацилирование по Фриделю—Крафту под действием нитрилов и HCl называется *реакцией Гёша (Hoesch reaction)* или *реакцией Губена—Гёша*⁵⁵⁷. В большинстве случаев необходимо использовать кислоту Льюиса, и обычно применяют хлорид цинка. Хорошие результаты, как правило, эта реакция дает только с фенолами, простыми эфирами и некоторыми реакционноспособными гетероциклическими соединениями, например с пирролом. При использовании VCl₃ она может быть распространена также и на ароматические амины⁵⁵⁸. Для производных анилина ацилирование протекает региоселективно в *орто*-положение. Однако

⁵⁵⁰ Olofson, R. A.; Marino, J. P. *Tetrahedron* 1971, 27, 4195.⁵⁵¹ Sato, K.; Inoue, S.; Ozawa, K.; Tazaki, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 2715.⁵⁵² Hayashi, Y.; Oda, R. *J. Org. Chem.* 1967, 32, 457; Pettit, G. H.; Brown, T. H. *Can. J. Chem.* 1967, 45, 1306; Claus, P. *Monatsh. Chem.* 1968, 99, 1034.⁵⁵³ Gassman, P. G.; Amick, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 7611.⁵⁵⁴ Gassman, P. G.; Gruetzmacher, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 588; Gassman, P. G.; van Bergen, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 590, 591.⁵⁵⁵ Tamura, Y.; Tsugoshi, T.; Annoura, H.; Ishibashi, H. *Synthesis* 1984, 326.⁵⁵⁶ Torisawa, Y.; Satoh, A.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 1729.⁵⁵⁷ См. Ruske, W. в Olah, G. A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Vol. 3, Wiley, NY, 1964, pp. 383–497.⁵⁵⁸ Sugawara, T.; Adachi, M.; Sasakura, K.; Kitagawa, A. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 578.

Следует отметить, что арилтрифлаты превращаются в арилонитрилы действием $\text{Zn}(\text{CN})_2$ в присутствии палладиевого катализатора⁵⁶⁵.

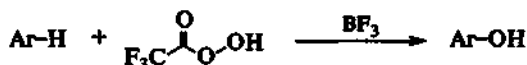
OS III, 293.

Е. Кислородсодержащие электрофилы

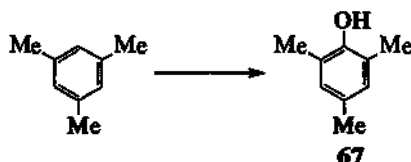
Электрофилы с электрофильным центром на атоме кислорода встречаются очень редко, так как кислород не склонен нести положительный заряд. Но есть одна реакция, которую необходимо здесь упомянуть.

11-26

Гидроксילирование или гидроксиде-гидрирование



Лишь несколько работ посвящено прямому гидроксילированию⁵⁶⁶, происходящему в результате электрофильного процесса (см., однако, реакцию 14-5)⁵⁶⁷. Как правило, в таких реакциях получаются плохие результаты частично потому, что введение OH-группы активирует кольцо для дальнейшей атаки. Часто образуются хиноны. Тем не менее гидроксילирование алкилзамещенных бензолов, таких как мезитилен или дурол, можно осуществить с хорошими выходами с помощью трифторперуксусной кислоты и трифторида бора⁵⁶⁸. В случае мезитилена продукт 67 не подвергается дальнейшей атаке.



Подобному превращению можно подвергнуть даже бензол и его производные (PhMe , PhCl , ксилолы и т.п.), которые превращают в фенолы с хорошими выходами действием $\text{NaBO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 3\text{H}_2\text{O} - \text{F}_3\text{CSO}_2\text{OH}$ ⁵⁶⁹. Ароматические амины, N-ациламины и фенолы гидроксилизуют действием H_2O_2 в $\text{SbF}_5 - \text{HF}$ ⁵⁷⁰. Пиридин и хинолин превращали в 2-ацетоксипроизводные с высокими выходами с помощью ацетилгипофторита (AcOF) при -75°C ⁵⁷¹.

⁵⁶⁵ Kubota, H.; Rice, K. C. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2907.

⁵⁶⁶ Список реагентов гидроксילирования со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 977-978.

⁵⁶⁷ См. Jacquesy, J.; Gesson, J.; Jouannetaud, M. *Rev. Chem. Intermed.* 1988, 9, 1, pp. 5-10; Haines, A. H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*, Academic Press, NY, 1985, pp. 173-176, 347-350.

⁵⁶⁸ Hart, H.; Buehler, C. A. *J. Org. Chem.* 1964, 29, 2397. См. также Hart, H. *Acc. Chem. Res.* 1971, 4, 337.

⁵⁶⁹ Prakash, G. K. S.; Krass, N.; Wang, Q.; Olah, G. A. *Synlett* 1991, 39.

⁵⁷⁰ Berrier, C.; Carreyre, H.; Jacquesy, J.; Joannetaud, M. *New J. Chem.* 1990, 14, 283 и цитируемые там ссылки.

⁵⁷¹ Rozen, S.; Hebel, D.; Zamir, D. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 3789.

Еще одним процессом гидроксирования является реакция Эльбса⁵⁷². Действием $K_2S_2O_8$ в щелочном растворе фенолы можно окислить до *p*-дифенолов⁵⁷³. Для первичных, вторичных или третичных ароматических аминов наблюдается предпочтительно или исключительно *орто*-замещение, *пара*-замещение происходит только в том случае, если оба *орто*-положения блокированы (реакция с аминами называется окислением Бойленда—Симса). С фенолами или аминами выходы, как правило, не превышают 50%. Механизмы реакций не выяснены⁵⁷⁴, но есть данные, что в случае окисления Бойленда—Симса ион S_2O_8 атакует в *ипсо*-положение с последующей миграцией⁵⁷⁵.

Электролиз бензола в присутствии трифторуксусной кислоты и триэтиламина приводит к 73%-му выходу фенола⁵⁷⁶. Было описано фотолитическое гидроксирование бензола в присутствии мезопористого TiO_2 ⁵⁷⁷. Деактивированные кольца (например, нитробензол) селективно гидроксилируются в *орто*-положение молекулярным кислородом в присутствии полиоксометаллата $H_5PV_2Mo_{10}O_{40}$ ⁵⁷⁸. N_2O используют как окислитель в присутствии катализатора $FeAlPO$ ⁵⁷⁹.

Ж. Металлсодержащие электрофилы

Реакции, в которых металл замещает водород в ароматическом кольце, рассматриваются вместе с реакциями их алифатических аналогов в гл. 12 (реакции 12-22 и 12-23).

11.6.2. Водород как уходящая группа в перегруппировках

В этих реакциях атакующей частицей является группа, которая отщепляется от боковой цепи субстрата, а в остальных аспектах они сходны с реакциями, рассмотренными в данной главе ранее⁵⁸⁰. Данные превращения рассматриваются как перегруппировки, поскольку в них группа из одного положения в молекуле переходит в другое (см. также т. 4, гл. 18). При обсуждении механизма всех этих реакций возникает вопрос, атакует ли отщепляющаяся группа ту же молекулу или другую, т.е. идет ли реакция внутри- или межмолекулярно? Для межмолекулярных реакций механизм такой же, как и для обычного ароматического замещения, но

⁵⁷² См. Behrman, E. J. *Org. React.* 1988, 35, 421.

⁵⁷³ См. Capdevielle, P.; Maumy, M. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 1573, 1577.

⁵⁷⁴ Walling, C.; Camaioni, D. M.; Kim, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 4814.

⁵⁷⁵ Srinivasan, C.; Perumal, S.; Arumugam, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1985, 1855.

⁵⁷⁶ Fujimoto, K.; Tokuda, Y.; Maekawa, H.; Matsubara, Y.; Mizuno, T.; Nishiguchi, I. *Tetrahedron* 1996, 52, 3889.

⁵⁷⁷ Shiraishi, Y.; Saito, N.; Hirai, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 12820. Также см. Mita, S.; Sakamoto, T.; Yamada, S.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 7729; Tani, M.; Sakamoto, T.; Mita, S.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 2586.

⁵⁷⁸ Khenkin, A. M.; Weiner, L.; Neumann, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 9988.

⁵⁷⁹ Shiju, N. R.; Fiddy, S.; Sonntag, O.; Stockenhuber, M.; Sankar, G. *Chem. Commun.* 2006, 4955.

⁵⁸⁰ См. Shine, H. J. *Aromatic Rearrangements*, Elsevier, NY, 1967; Williams, D. L. H.; Buncl, I. M. *Isot. Org. Chem.* 1980, 5, 147; Williams, D. L. H. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 13, Elsevier, NY, 1972, pp. 433–486.

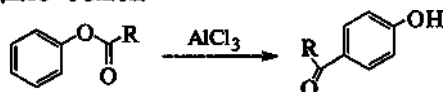
во внутримолекулярных превращениях мигрирующая группа не может быть совершенно свободной, иначе она атаквала бы другую молекулу. Поэтому мигрирующие частицы при внутримолекулярных перегруппировках должны оставаться недалеко от того атома, от которого они отщепились; следовательно, вероятность образования *орто*-продуктов во внутримолекулярных реакциях выше, чем в молекулярных. Этот фактор в совокупности с другими закономерностями часто помогает определить, идет ли данная перегруппировка по внутри- или межмолекулярному пути, хотя есть свидетельства того, что, по крайней мере, в некоторых случаях межмолекулярный механизм приводит к высокой степени *орто*-миграции⁵⁸¹.

Перегруппировка Кляйзена (см. реакцию 18-33) и бензидиновая перегруппировка (см. реакцию 18-36) внешне напоминают превращения, рассматриваемые в данном разделе, но они идут по другим механизмам, и поэтому здесь обсуждаться не будут.

А. Группы, отщепляющиеся от кислорода

11-27 Перегруппировка Фриса

1/С-Гидро,5/О-ацило-обмен⁵⁸²



Сложные эфиры фенолов подвергаются перегруппировке при нагревании с катализаторами Фриделя—Крафтса; эта синтетически ценная реакция называется *перегруппировкой Фриса*⁵⁸³. В результате образуются *орто*- и *пара*-ацилфенолы, и часто можно подобрать условия, чтобы один из изомерных продуктов преобладал. Соотношение выходов *орто*- и *пара*-продуктов зависит от температуры, природы растворителя и количества используемого катализатора. И хотя известны исключения, проведение реакции при низких температурах способствует образованию *пара*-замещенного продукта, а при высоких температурах получается в основном *орто*-замещенный продукт. Группа R может быть ароматической или алифатической. Как и следует ожидать для процесса типа реакции Фриделя—Крафтса, любые *мета*-ориентирующие заместители в кольце мешают проведению реакции. Показано, что при действии трифторметансульфоновой кислоты (CF₃SO₂OH) на арилбензоаты перегруппировка Фриса происходит обратимо с достижением равновесия⁵⁸⁴. Сообщалось о катализируемой переходными металлами перегруппировке Фриса⁵⁸⁵.

⁵⁸¹ См. Dawson, I. M.; Hart, L. S.; Littler, J. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1985, 1601.

⁵⁸² Это название *пара*-миграции. Название *орто*-миграции — 1/С-гидро,3/О-ацилообмен.

⁵⁸³ См. Shine, H. J. *Aromatic Rearrangements*, Elsevier, NY, 1967, pp. 72–82, 365–368; Gerecs, A. в Olah, G. A. *Friedel–Crafts and Related Reactions*, Vol. 3, Wiley, NY, 1964, pp. 499–533. Список реагентов см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley–VCH, NY, 1999, p. 1310.

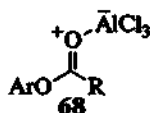
⁵⁸⁴ Effenberger, F.; Gutmann, R. *Chem. Ber.* 1982, 115, 1089.

⁵⁸⁵ c Hf(OTf)₄: Kobayashi, S.; Moriwaki, M.; Hachiya, I. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 2053;

c Sc(OTf)₃: Kobayashi, S.; Moriwaki, M.; Hachiya, I. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4183;

c ZrCl₄: Harrowen, D. C.; Dainty, R. F. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 7659.

Точный механизм этих реакций до сих пор не выяснен⁵⁸⁶. Высказаны мнения, что перегруппировка идет либо целиком межмолекулярно⁵⁸⁷, либо целиком внутримолекулярно⁵⁸⁸, либо частично по одному, а частично и по другому пути⁵⁸⁹. Один из способов установления того, является ли процесс внутри- или межмолекулярным, заключается в проведении реакции в присутствии другого ароматического соединения, например толуола. Если наблюдается ацилирование толуола, то реакция, по крайней мере, частично, протекает по межмолекулярному механизму. Если же толуол не ацилируется, то можно предположить, что эта перегруппировка внутримолекулярная; однако это не окончательный вывод, так как полученный результат можно объяснить более низкой реакционной способностью толуола по сравнению с субстратом. Проведен ряд таких экспериментов (так называемые *кроссовер-эксперименты*); результаты оказались неоднозначными. Как и в реакции 11-17, вначале между субстратом и катализатором образуется комплекс 68, поэтому необходимо обеспечить равное молярное соотношение субстрат/катализатор. В присутствии хлорида алюминия перегруппировку Фриса инициирует микроволновое излучение⁵⁹⁰, даже простое нагревание фенилацетата микроволновым излучением приводит к этой перегруппировке⁵⁹¹. Сообщалось о перегруппировке Фриса в ионных расплавах⁵⁹².



Перегруппировку Фриса можно провести и под действием УФ-излучения в отсутствие катализатора⁵⁹³. Эта реакция, называемая *фотоперегруппировкой Фриса*⁵⁹⁴, представляет собой в основном внутримолекулярный свободнорадикальный процесс. Наблюдается как *орто*-, так и *пара*-миграция⁵⁹⁵. В отличие от перегруппировки Фриса, катализируемой кислотами Льюиса, фотореакция Фриса может быть проведена для субстратов, содержащих в ароматическом кольце *мета*-ориентирующие заместители, хотя выходы в этом случае часто бывают низкими. На основании имеющихся данных

⁵⁸⁶ См. Sharghi, H.; Eshghi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1993, 66, 135.

⁵⁸⁷ Martin, R.; Gavard, J.; Delfly, M.; Demerseman, P.; Tromelin, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1986, 659, см. также ссылки.

⁵⁸⁸ Ogata, Y.; Tabuchi, H. *Tetrahedron* 1964, 20, 1661.

⁵⁸⁹ Dawson, I. M.; Hart, L. S.; Littler, J. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1985, 1601.

⁵⁹⁰ Khadilkar, B. M.; Madyar, V. R. *Synth. Commun.* 1999, 29, 1195.

⁵⁹¹ Paul, S.; Gupta, M. *Synthesis* 2004, 1789.

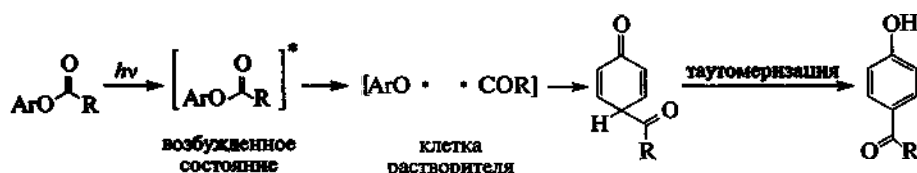
⁵⁹² Hajani, J. R.; Nara, S. J.; Salunkhe, M. M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1979.

⁵⁹³ Finnegan, R. A.; Matic, J. J. *Tetrahedron* 1965, 21, 1015.

⁵⁹⁴ См. Bellus, D. *Adv. Photochem.* 1971, 8, 109; Bellus, D.; Hrdlovic, P. *Chem. Rev.* 1967, 67, 599. См. Cui, C.; Wang, X.; Weiss, R. G. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 1962.

⁵⁹⁵ Миграция может быть почти полностью проведена в *орто*-положение инкапсулирующей циклодекстрина (см. т. 1, разд. 3.3.4): Syamala, M. S.; Rao, B. N.; Ramamurthy, V. *Tetrahedron* 1988, 44, 7234. См. также Veglia, A. V.; Sanchez, A. M.; de Rossi, R. H. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4083.

для фотоперегруппировки Фриса⁵⁹⁶ можно с достаточной уверенностью предположить механизм, включающий образование сложного эфира в возбужденном состоянии с последующей диссоциацией до радикальной пары⁵⁹⁷ (приведена схема для *пара*-атаки):



Побочно всегда образуется фенол (ArOH), так как некоторая доля радикалов $\text{ArO}^\cdot$ выходит из клетки растворителя и отщепляет атом водорода от соседней молекулы. В реакции фенилацетата в газовой фазе, где нет молекул растворителя для образования клетки (но в присутствии изобутана как источника атомов водорода, способных отщепляться), фенол оказался основным продуктом; *о*- и *п*-гидроксинацетофеноны практически не обнаруживаются⁵⁹⁸. Этот механизм также подтверждается⁵⁹⁹ наблюдениями ХИДПЯ⁶⁰⁰ и детекцией радикала $\text{ArO}^\cdot$ методами флэш-фотолиза⁶⁰¹ и наносекундной спектроскопии Рамана⁶⁰².

Описана промотируемая диизопропиламиндом лития анионная перегруппировка Фриса арилкарбаматов⁶⁰³. Известна также анионная перегруппировка Сникуса—Фриса⁶⁰⁴.

Обработка *О*-арилсульфонатных эфиров действием $\text{AlCl}_3\text{—ZnCl}_2$ на силикагеле при микроволновом облучении приводит к 2-сульфонилфенолам в *тиса*-перегруппировке Фриса⁶⁰⁵. Сообщалось о подобных реакциях с *О*-арилсульфонамидами⁶⁰⁶.

OS II, 543; III, 280, 282.

⁵⁹⁶ Было высказано предположение о втором механизме с участием четырехцентрового переходного состояния: Sander, M. R.; Hedaya, E.; Trecker, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 7249; Bellus, D. *Adv. Photochem.* 1971, 8, 109.

⁵⁹⁷ Предложено Kobsa, H. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 2293.

⁵⁹⁸ Meyer, J. W.; Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 2219.

⁵⁹⁹ См. Shine, H. J.; Subotkowski, W. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3815.

⁶⁰⁰ Adam, W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 289.

⁶⁰¹ Kalmus, C. E.; Hercules D. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 449.

⁶⁰² Beck, S. M.; Brus, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 1805.

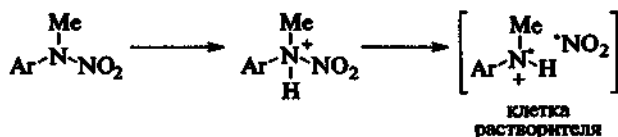
⁶⁰³ Обсуждение роли агрегатов и смешанных агрегатов в этой реакции приведено в Singh, K. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 13753.

⁶⁰⁴ Riggs, J. C.; Singh, K. J.; Yun, M.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 13709.

⁶⁰⁵ Moghaddam, F. M.; Dakamin, M. G. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3479.

⁶⁰⁶ Benson, G. A.; Maughan, P. J.; Shelly, D. P.; Spillane, W. J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8729.

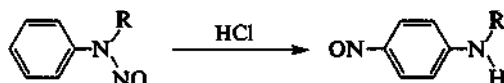
нитрогруппы от атома азота⁶¹⁴. Согласно другому механизму, в процессе реакции происходит распад субстрата на радикал и ион-радикал, которые остаются в клетке растворителя⁶¹⁵.



Среди доказательств в поддержку последнего механизма⁶¹⁶ — эффекты, оказываемые заместителями на скорость реакции⁶¹⁷, кинетические изотопные эффекты ¹⁵N и ¹⁴C⁶¹⁸, а также тот факт, что помимо обычных продуктов (*o*- и *n*-нитро-N-метиланилинов) образуются значительные и сопоставимые количества N-метиланилина и азотистой кислоты⁶¹⁹. Эти побочные продукты образуются в результате выхода радикалов из клетки растворителя.

11-29 Миграция нитрозогруппы. Перегруппировка Фишера–Хеппа

1/С-Гидро-5/Ν-нитрозо-обмен



Миграция нитрозогруппы формально подобна реакции 11-28 и представляет особый интерес, поскольку *n*-нитрозозамещенные вторичные ароматические амины обычно не могут быть получены прямым С-нитрозированием вторичных ароматических аминов (см. реакцию 12-50). Эта реакция, известная под названием *перегруппировки Фишера–Хеппа*⁶²⁰, протекает при обработке N-нитрозозамещенных вторичных ароматических аминов HCl. Под действием других кислот реакция либо не идет вообще, либо дает низкие выходы. Из производных бензола образуется исключительно *пара*-продукт⁶²¹. Механизм перегруппировки не до конца понятен. Тот факт, что реакция идет и в большом избытке

⁶¹⁴ Banthorpe, D. V.; Thomas, J. A. *J. Chem. Soc.* 1965, 7149, 7158. См. также Banthorpe, D. V.; Thomas, J. A.; Williams, D. L. H. *J. Chem. Soc.* 1965, 6135.

⁶¹⁵ White, W. N.; White, H. S.; Fentiman, A. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 3166.

⁶¹⁶ См. White, W. N.; Klink, J. R. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 166; Ridd, J. H.; Sandall, J. P. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 261.

⁶¹⁷ White, W. N.; Klink, J. R. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 965.

⁶¹⁸ Shine, H. J.; Zygmunt, J.; Brownawell, M. L.; San Filippo, Jr., J. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 3610.

⁶¹⁹ White, W. N.; White, H. S. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 1803.

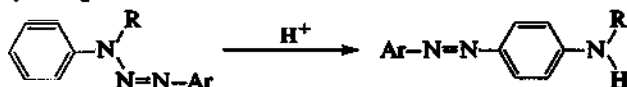
⁶²⁰ См. Williams, D. L. H. *Nitrosation*, Cambridge University Press, Cambridge, 1988, pp. 113–128; Williams, D. L. H. в Patai, S. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement F*, pt. 1, Wiley, NY, 1982, Shine, H. J. *Aromatic Rearrangements*, Elsevier, NY, 1967, pp. 231–235.

⁶²¹ См. Titova, S. P.; Arinich, A. K.; Gorelik, M. V. *J. Org. Chem. USSR* 1986, 22, 1407.

мочевины⁶²², указывает на ее внутримолекулярный характер⁶²³, поскольку если бы в растворе в свободном виде присутствовали NO^+ , NOCl или другие подобные частицы, то они перехватывались бы мочевиной и перегруппировка не происходила бы.

11-30 Миграция арилазогруппы

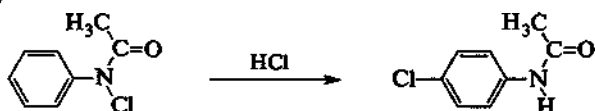
1/С-Гидро-5/Н-арилазо-обмен



Перегруппировку арилтриазенов можно использовать для синтеза азопроизводных первичных и вторичных ароматических аминов⁶²⁴. Эти субстраты сначала диазотируют по аминогруппе (см. реакцию 11-4), что приводит к триазенам, которые затем перегруппировываются под действием кислоты. Перегруппировка всегда дает *пара*-изомер, за исключением тех случаев, когда это положение занято.

11-31 Миграция галогена. Перегруппировка Ортона

1/С-Гидро-5/Н-галоген-обмен



Миграция атома галогена из азотсодержащей боковой цепи в ароматическое кольцо при обработке HCl называется *перегруппировкой Ортона*⁶²⁵. В основном образуется *пара*-изомер, а также некоторое количество *орто*-замещенного продукта. Реакцию проводили с N-хлор- и N-бром-аминами и реже — с N-иодпроизводными. Амин должен быть ацилированным, кроме случая PhNCl_2 , когда получается 2,4-дихлоранилин. Растворителем обычно служит вода или уксусная кислота. Существует немало указаний (кросс-галогенирование, маркировка и т. д.) на то, что данный процесс носит межмолекулярный характер⁶²⁶. Вначале HCl взаимодействует с исходным соединением с образованием AgNHCOCH_3 и Cl_2 , затем хлор галогенирует кольцо по реакции 11-10. Одним из доказательств такого пути реакции служит выделение хлора из реакционной смеси. Перегруппировку Ортона можно проводить и фотохимически⁶²⁷, и при нагревании в присутствии бензоилпероксида⁶²⁸. Все это свободно-радикальные процессы.

⁶²² Morgan, T. D. B.; Williams, D. L. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1972, 74.

⁶²³ См. также Williams, D. L. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1982, 801.

⁶²⁴ См. Shine, H. J. *Aromatic Rearrangements*, Elsevier, NY, 1967, pp. 212–221.

⁶²⁵ См. Shine, H. J. *Aromatic Rearrangements*, Elsevier, NY, 1967, pp. 221–230, 362–364; Bieron, J. F.; Dinan, F. J. в Zabicky, J. *The Chemistry of Amides*, Wiley, NY, 1970, pp. 263–269.

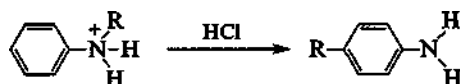
⁶²⁶ См. Golding, P. D.; Reddy, S.; Scott, J. M. W.; White, V. A.; Winter, J. G. *Can. J. Chem.* 1981, 59, 839.

⁶²⁷ См. Hodges, F. W. *J. Chem. Soc.* 1933, 240.

⁶²⁸ См. Coulson, J.; Williams, G. H.; Johnston, K. M. *J. Chem. Soc. B* 1967, 174.

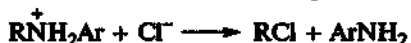
11-32 Миграция алкильной группы⁶²⁹

1/С-Гидро-5/Н-алкил-обмен



При нагревании солянокислых солей арилалкиламинов до $\sim 200\text{--}300^\circ\text{C}$ происходит перегруппировка. Процесс носит название *реакции Гофмана—Марциуса*. Это межмолекулярная реакция, так как происходит кросс-замещение. Например, бромид метиланилиния дает не только продукты нормальной реакции *о*- и *п*-толуидины, но также анилин и ди- и триметиланилины⁶³⁰. Как и следует ожидать для межмолекулярного процесса, если R — первичная алкильная группа, наблюдается изомеризация.

Для первичных R реакция, вероятно, идет через алкилгалогенид, образующийся первоначально по механизму S_N2 :



Это было подтверждено выделением алкилгалогенидов из реакционной смеси, а также тем, что Br^- , Cl^- и I^- дали различные соотношения выходов *орто*- и *пара*-изомеров, что указывает на участие галогена в этой реакции⁶³⁰. Кроме того, выделенные алкилгалогениды имели неперегруппированную структуру (чего и следует ожидать, если они образуются по механизму S_N2) даже в тех случаях, когда алкильные группы, соединенные с кольцом, претерпевали перегруппировку. Как только алкилгалогенид образовался, он взаимодействует с субстратом по обычной реакции алкилирования по Фриделю—Крафтсу (реакция 11-11), что и объясняет перегруппировку алкильной группы, входящей в продукт реакции. В случае вторичных и третичных R карбокатионы могут получаться непосредственно из субстрата, поэтому реакция не идет через алкилгалогениды⁶³¹.

Эту реакцию можно также осуществить, нагревая амин (но не соль) до $200\text{--}350^\circ\text{C}$ с галогенидом металла, например CoCl_2 , CdCl_2 или ZnCl_2 . Такая реакция называется *перегруппировкой Рилли—Хиккинботтома*. Первичные группы R, содержащие больше двух атомов углерода, чем этил, дают и перегруппированные, и неперегруппированные продукты⁶³². В эту реакцию обычно не вводят субстраты со вторичными или третичными группами R, так как в данных условиях эти группы легко отщепляются с образованием алкенов.

При фотолизе ацилированных ариламинов происходит миграция ацильной группы⁶³³, что делает этот процесс схожим с фотореакцией Фри-са (11-27).

⁶²⁹ См. Grillo, G. F. *Mech. Mol. Migr.* 1971, 3237; Shine, H. J. *Aromatic Rearrangements*, Elsevier, NY, 1967, pp. 249–257.

⁶³⁰ Ogata, Y.; Tabuchi, H.; Yoshida, K. *Tetrahedron* 1964, 20, 2717.

⁶³¹ Hart, H.; Kosak, J. R. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 116.

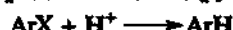
⁶³² См. Birchall, J. M.; Clark, M. T.; Goldwhite, H.; Thorpe, D. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1972, 2579.

⁶³³ См. Nassetta, M.; de Rossi, R. H.; Cosa, J. J. *Can. J. Chem.* 1988, 66, 2794.

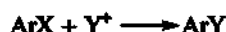
11.6.3. Другие уходящие группы

В настоящем разделе рассмотрены реакции трех типов.

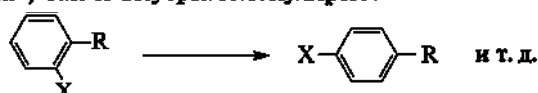
1. Реакция, в которых водород замещает другую уходящую группу:



2. Реакции, в которых электрофил, отличный от водорода, замещает другую уходящую группу:



3. Реакции, в которых группа (отличная от водорода) мигрирует из одного положения в ароматическом кольце в другое. Такие процессы могут идти как меж-, так и внутримолекулярно.



Перечисленные три типа реакций не рассматриваются отдельно; классификация в данном случае основана на природе уходящей группы.

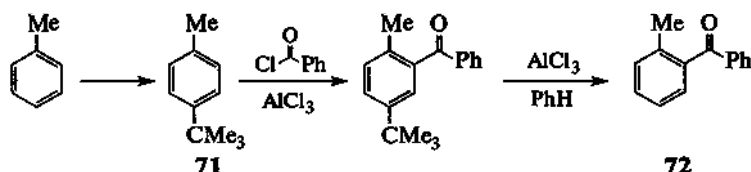
А. Углеродсодержащие уходящие группы

11-33 Ретроалкилирование по Фриделю–Крафтсу

Гидро-де-алкилирование или деалкилирование



Алкильные группы можно отщепить от ароматических колец при действии протонных кислот и (или) кислот Льюиса. Легче всего отщепляются третичные группы R, а поскольку это так, то иногда для селективного введения какой-либо группы в молекулу используют *трет*-бутильный заместитель, который впоследствии удаляют⁶³⁴. Например, 4-*трет*-бутилтолуол (71) взаимодействует с бензоилхлоридом и хлоридом алюминия с образованием ацилированного продукта, последующая обработка AlCl_3 которого приводит к отщеплению *трет*-бутильной группы с образованием соединения 72⁶³⁵.



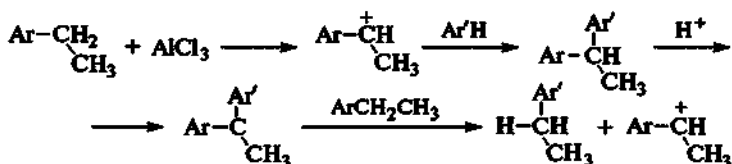
Вторичные группы отщепляются с большим трудом, а первичные — еще труднее. Учитывая возможность протекания этих реакций, следует быть осторожным при применении катализаторов Фриделя–Крафтса (протонных кислот или кислот Льюиса) к ароматическим соединениям, содержащим алкильные группы. Отщепление, при котором R превращается в алкен,

⁶³⁴ См. Tashiro, M. *Synthesis* 1979, 921; Tashiro, M.; Fukata, G. *Org. Prep. Proced. Int.* 1976, 8, 51.

⁶³⁵ Hofman, P. S.; Reiding, D. J.; Nauta, W. T. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1960, 79, 790.

происходит только при высоких температурах — выше 400°C ⁶³⁶. При обычных температурах группа R атакует другую молекулу, поэтому, хотя основная масса субстрата и дезалкилируется, всегда образуется остаток, характеризующийся высокой степенью алкилирования. Таким образом, изомеризация, при которой группа мигрирует из одного положения в кольцо в другое или в другую молекулу, играет в этих реакциях более важную роль, чем действительное отщепление. В этих процессах, как правило, преобладают *m*-диалкилбензолы и 1,3,5-триалкилбензолы, потому что их отличает самая высокая термодинамическая стабильность. Миграция алкильных групп происходит либо меж-, либо внутримолекулярно в зависимости от условий реакции и природы группы R. Для иллюстрации можно сослаться на следующие эксперименты: при обработке этилбензола HF и BF_3 получался почти исключительно бензол и диэтилбензолы⁶³⁷ (реакция идет только межмолекулярно); пропилбензол с изотопной меткой в β -положении давал бензол, пропилбензол, а также ди- и трипропилбензолы, но регенерированный пропилбензол частично содержал метку в α -положении, но не в γ -положении⁶³⁸ (одновременное осуществление меж- и внутримолекулярного пути); из *o*-ксилола при действии HBr и AlBr_3 получалась смесь *o*- и *m*-ксилолов, не содержащая *para*-изомера, а из *n*-ксилола — смесь *n*- и *m*-ксилолов, не содержащая *o*-ксилолов; кроме того, триметилзамещенные соединения в этих экспериментах⁶³⁹ обнаружены не были (исключительно внутримолекулярный путь перегруппировки). По-видимому, миграция метильных групп происходит только внутримолекулярно, в то время как миграция остальных групп может идти по любому пути⁶⁴⁰.

Механизм⁶⁴¹ межмолекулярной перегруппировки может включать образование свободных алкил-катионов, но имеется достаточно данных, показывающих, что это не обязательно так. Например, многие из реакций не сопровождаются перегруппировкой алкильной группы. Для межмолекулярной перегруппировки без участия отщепляющихся от ароматического кольца карбокатионов предложен следующий механизм⁶⁴²:



Доказательства в пользу этого механизма заключаются в том, что при действии GaBr_3 оптически активный PhCHDCH_3 , меченый изотопом ^{14}C

⁶³⁶ Olah, G. A. в Olah, G. A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Vol. 1, Wiley, NY, 1963, pp. 36–38.

⁶³⁷ McCauley, D. A.; Lien, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 2407. Похожие результаты получены в Bakoss, H. J.; Roberts, R. M. G.; Sadri, A. R. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 4053.

⁶³⁸ Roberts, R. M. G.; Douglass, J. E. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 1225.

⁶³⁹ Allen, R. H.; Yats, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 5289.

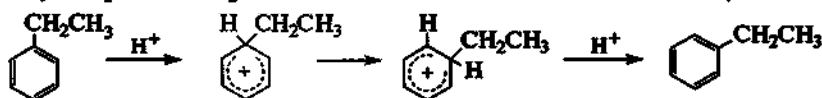
⁶⁴⁰ Allen, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 4856.

⁶⁴¹ M. Shine, H. J. *Aromatic Rearrangements*, Elsevier, NY, 1967, pp. 1–55.

⁶⁴² Streitwieser, Jr., A.; Reif, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 1988.

по ароматическому кольцу, в присутствии бензола дает этилбензол, не содержащий дейтерий и два атома дейтерия, а скорость потери радиоактивности была примерно равна скорости потери оптической активности⁶⁴².

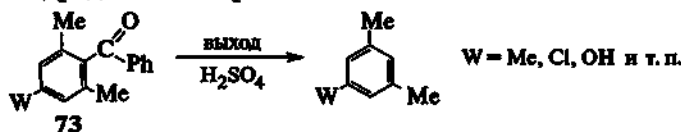
Механизм внутримолекулярной перегруппировки не очень ясен. Предполагается, что реакция представляет собой последовательность 1,2-сдвигов⁶⁴³:



Из данных, полученных при использовании метки ^{14}C , можно сделать вывод, что внутримолекулярная миграция осуществляется только посредством 1,2-сдвигов⁶⁴⁴. Любая 1,3- и 1,4-миграция происходит в результате серии из двух или более 1,2-сдвигов.

Найдено, что фенильные группы тоже способны мигрировать. Так, *о*-терфенил при нагревании в системе $\text{AlCl}_3\text{--H}_2\text{O}$ давал смесь продуктов, содержащую 7% *о*-, 70% *м*- и 23% *п*-терфенила⁶⁴⁵. Алкильные группы могут быть замещены на группы иные, чем водород (например, на нитрогруппы).

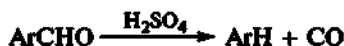
В отличие от алкилирования, ацилирование по Фриделю—Крафтсу обычно считалось необратимой реакцией, однако обратимость все же была продемонстрирована с рядом электрофугных ацильных групп⁶⁴⁶, особенно в тех случаях, когда субстрат содержит два *орто*-заместителя, например в процессе гидробензоилирования из **73**⁶⁴⁷.



OS V, 332. См. также OS III, 282, 653; V, 598.

11-34 Декарбонилирование ароматических альдегидов

Гидро-де-формилирование или деформилирование



Декарбонилирование ароматических альдегидов под действием серной кислоты⁶⁴⁸ представляет собой реакцию, обратную реакции *Гаттермана—Коха* (реакция 11-18). Она была проведена с триалкил- и триалкоксибензальдегидами. Взаимодействие идет по обычному механизму с участием арениониевых ионов: атакующей частицей является H^+ , а уходящей группой — HCO^+ ; последняя может терять протон, давая

⁶⁴³ Olah, G. A.; Meyer, M. W.; Overchuk, N. A. *J. Org. Chem.* 1964, 29, 2313.

⁶⁴⁴ См. Steinberg, H.; Sixma, F. L. *J. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1962, 81, 185; Koptug, V. A.; Isaev, I. S.; Vorozhtsov, Jr., N. N. *Doklady Akad. Nauk USSR*, 1963, 149, 100.

⁶⁴⁵ Olah, G. A.; Meyer, M. W. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 3682.

⁶⁴⁶ См. Keumi, T.; Morita, T.; Ozawa, Y.; Kitajima, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1989, 62, 599; Giordano, C.; Villa, M.; Annunziata, R. *Synth. Commun.* 1990, 20, 383.

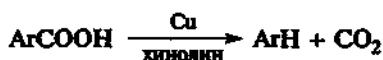
⁶⁴⁷ Al-Ka'bi, J.; Farooqi, J. A.; Gore, P. H.; Moonga, B. S.; Waters, D. N. *J. Chem. Res. (S)* 1989, 80.

⁶⁴⁸ См. Taylor, R. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 13, Elsevier, NY, 1972, pp. 316–323; Schubert, W. M.; Kintner, R. R. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbonyl Group*, Vol. 1, Wiley, NY, 1966, pp. 695–760.

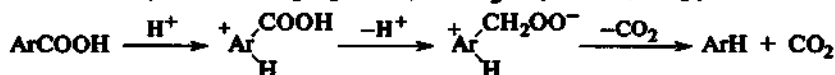
СО, или соединяться с OH^- из воды, приводя к муравьиной кислоте⁶⁴⁹. Декарбонилирование ароматических альдегидов проводили также под действием основных катализаторов⁶⁵⁰. При использовании основных катализаторов механизм, по-видимому, аналогичен S_E1 -процессу реакции 11-35 (см. также реакцию 14-32).

11-35 Декарбоксилирование ароматических кислот

Гидро-де-карбоксилирование или декарбоксилирование



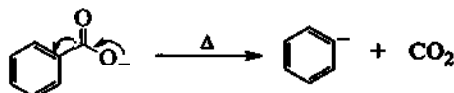
Декарбоксилирование ароматических кислот чаще всего проводят, нагревая их с медью и хинолином. Однако для некоторых субстратов можно использовать и другие методы. В одном методе нагревают соль кислоты (ArCOO^-), а в другом нагревают карбоновую кислоту в присутствии сильной кислоты (часто H_2SO_4). Облегчению последнего метода способствует присутствие электронодонорных групп в *орто*- и *пара*-положениях, а также стерический эффект групп в *орто*-положениях; в случае производных бензола реакция, как правило, идет только с субстратами, содержащими такие группы. Декарбоксилирование по этому методу протекает согласно механизму с участием арениониевых ионов⁶⁵¹, причем H^+ выступает электрофилом, а CO_2 — уходящей группой⁶⁵²:



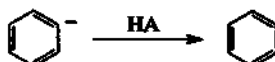
Очевидно, что электрофугность групп изменяется в следующем порядке: $\text{CO}_2 > \text{H}^+ > \text{COOH}^+$, поэтому, по крайней мере в большинстве случаев, необходимо, чтобы группа COOH до отщепления потеряла протон.

При декарбоксилировании карбоксилат-ионов механизм совершенно иной и, по сути, относится к S_E1 -типу. Доказательство реализации этого механизма заключается в том, что реакция имеет первый порядок и ускоряется при наличии в субстрате электроноакцепторных групп, которые стабилизируют карбанион⁶⁵³.

Стадия 1:



Стадия 2:



⁶⁴⁹ Burkett, H.; Schubert, W. M.; Schultz, F.; Murphy, R. B.; Talbott, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 3923.

⁶⁵⁰ Bunnett, J. F.; Miles, J. H.; Nahabedian, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 2512; Forbes, E. J.; Gregory, M. J. *J. Chem. Soc. B* 1968, 205.

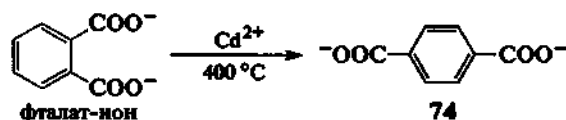
⁶⁵¹ См. Taylor, R. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 13, Elsevier, NY, 1972, pp. 303–316; Willi, A. V. *Isot. Org. Chem.* 1977, 3, 257.

⁶⁵² См. Willi, A. V.; Cho, M. H.; Won, C. M. *Helv. Chim. Acta* 1970, 53, 663.

⁶⁵³ См. Segura, P.; Bunnett, J. F.; Villanova, L. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1041.

Несмотря на синтетическую ценность реакции декарбоксилирования в присутствии меди и хинолина, механизм ее исследован очень плохо, но тем не менее было показано, что катализатором является ион меди⁶⁵⁴. Действительно реакция идет намного быстрее, если кислоты нагревают в хинолине в присутствии оксида меди вместо меди при условии, что доступ атмосферного кислорода строго исключен. Предложен механизм, согласно которому декарбоксилированию подвергается соль меди⁶⁵⁴. Показано, что медные соли ароматических кислот легко декарбоксилируются при нагревании в хинолине⁶⁵⁵ и что интермедиаты представляют собой арилмедные соединения (в некоторых случаях их удалось выделить)⁶⁵⁶. Заменой меди на металлическое серебро достигали более высоких выходов⁶⁵⁷. Промотирование декарбоксилирования также вызывал ацетат серебра⁶⁵⁸. Сообщалось о фотолитическом декарбоксилировании в атмосфере кислорода в присутствии HgF_2 ⁶⁵⁹. В некоторых случаях карбоксильная группа может замещаться электрофилами, отличными от водорода, например NO ⁶⁵⁷, I^{660} , Br ⁶⁶¹ или Hg ⁶⁶². Описано декарбоксилатное сочетание арилгалогенидов и арилкарбоновых кислот в присутствии катализаторов Pd и Cu, тесно связанное с реакциями 13-9, 13-11 и 13-12, в результате которого получают диарилы⁶⁶³.

Известно, что в этих реакциях происходят перегруппировки. Например, при нагревании фталат-иона с каталитическим количеством кадмия образуется терефталат-ион (74)⁶⁶⁴:



В подобной реакции бензоат калия при нагревании с солями кадмия диспропорционирует на бензол и 74. Такие перегруппировки называют реакциями Хенкеля (по названию компании, которая запатентовала процесс)⁶⁶⁵. Для этих превращений предложен механизм S_E1 ⁶⁶⁶. Основным

⁶⁵⁴ Cohen, T.; Schambach, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 3189. См. также Aalten, H. L.; van Koten, G.; Tromp, J.; Stam, C. H.; Goubitz, K.; Mak, A. N. S. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1989, 108, 295.

⁶⁵⁵ Cohen, T.; Berninger, R. W.; Wood, J. T. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 37.

⁶⁵⁶ См. Ibne-Rasa, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 4962.

⁶⁵⁷ Chodowska-Palicka, J.; Nilsson, M. *Acta Chem. Scand.* 1970, 24, 3353.

⁶⁵⁸ Goosen, L. J.; Linder, C.; Rodriguez, N.; Lange, P. P.; Fromm, A. *Chem. Commun.* 2009, 7173.

⁶⁵⁹ Farhadi, S.; Zaringhadam, P.; Sahamieh, R. Z. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 1965.

⁶⁶⁰ Singh, R.; Just, G. *Synth. Commun.* 1988, 18, 1327.

⁶⁶¹ См. Grovenstein, Jr., E.; Ropp, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 2560.

⁶⁶² Larock, R. C. *Organomercury Compounds in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1985, pp. 101–105.

⁶⁶³ Goossen, L. J.; Rodriguez, N.; Melzer, B.; Linder, C.; Deng, G.; Levy, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 4824; Goossen, L. J.; Rodriguez, N.; Linder, C. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 15248.

⁶⁶⁴ Ogata, Y.; Nakajima, K. *Tetrahedron* 1965, 21, 2393; Ratusky, J.; Sorm, F. *Chem. Ind. (London)*, 1966, 1798.

⁶⁶⁵ См. Ratusky, J. в Patai, S. *The Chemistry of Acid Derivatives*, pt. 1, Wiley, NY, 1979, pp. 915–944.

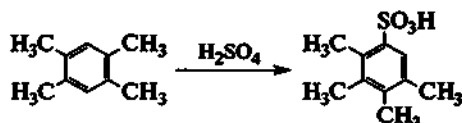
⁶⁶⁶ См. Ratusky, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1973, 38, 74, 87 и ссылки, приведенные там же.

продуктом является терефталат; он кристаллизуется из реакционной смеси, смещая тем самым равновесие реакции⁶⁶⁷.

Декарбоксилирование алифатических кислот рассматривается при обсуждении реакции 12-40.

OS I, 274, 455, 541; II, 100, 214, 217, 341; III, 267, 272, 471, 637; IV, 590, 628; V, 635, 813, 982, 985. См. также OS I, 56.

11-36 Реакция Якобсена



При действии серной кислоты на полиалкил- или полигалогенбензолы ароматическое кольцо сульфируется, но одновременно происходит перегруппировка. Эта реакция, известная как *реакция Якобсена*, ограничена производными бензола, содержащими, по меньшей мере, четыре заместителя в любой комбинации из галогенов и алкильных групп, причем алкильные группы могут быть этильными или метильными, а галогены — иодом, хлором или бромом. Если в ароматическом кольце содержатся изопропильные, *трет*-бутильные или подобные им заместители, то они отщепляются с образованием алкенов. А поскольку сульфогруппу можно впоследствии удалить (реакция 11-38), реакцию Якобсена можно использовать как метод проведения перегруппировки полиалкилбензолов. В результате перегруппировки алкильные группы или галогены всегда оказываются ближе друг к другу, чем в исходном соединении. Побочно в приведенной выше реакции образуются пентаметилбензолсульфокислота, 2,4,5-триметилбензолсульфокислота и т.д., что указывает на межмолекулярный характер процесса (по крайней мере частично).

Механизм реакции Якобсена не установлен⁶⁶⁸, но для полиметилбензолов есть свидетельства, что перегруппировка носит межмолекулярный характер, а структуры, к которым мигрирует метильная группа, представляют собой полиметилбензолы, а не сульфокислоты. Сульфирование происходит после миграции⁶⁶⁹. Экспериментами с использованием изотопной метки было показано, что этильные группы мигрируют без внутренних перегруппировок⁶⁷⁰.

Изомеризация алкильных групп в замещенных дифенилах наблюдается⁶⁷¹ в суперкислотах (см. т. 1, разд. 5.1.2).

⁶⁶⁷ Ratusky, J. Collect. Czech. Chem. Commun. 1968, 33, 2346.

⁶⁶⁸ См. Koeberg-Telder, A.; Cerfontain, H. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1977, 717; Cerfontain, H. Mechanistic Aspects in Aromatic Sulfonation and Desulfonation, Wiley, NY, 1968, pp. 214–226; Taylor, R. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. Comprehensive Chemical Kinetics, Vol. 13, Elsevier, NY, 1972, pp. 22–32, 48–55.

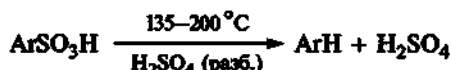
⁶⁶⁹ Cerfontain, H.; Koeberg-Telder, A. Can. J. Chem. 1988, 66, 162.

⁶⁷⁰ Marvell, E. N.; Webb, D. J. Org. Chem. 1962, 27, 4408.

⁶⁷¹ Sherman, S. C.; Iretskii, A. V.; White, M. G.; Gumienny, C.; Tolbert, L. M.; Schiraldi, D. A. J. Org. Chem. 2002, 67, 2034.

Б. Кислородсодержащие уходящие группы**11-37 Дезоксигенирование**

В нескольких случаях можно напрямую удалить кислородный заместитель из ароматического кольца. Например, обработка арилмезилата (ArOMs) в присутствии никелевого катализатора в ДМФА приводит к продукту дезоксигенирования Ar-H ⁶⁷².

В. Серосодержащие уходящие группы**11-38****Десульфирование или гидро-де-сульфирование**

Отщепление сульфогрупп от ароматических субстратов представляет собой процесс, обратный реакции 11-7⁶⁷³. Согласно принципу микро-скопической обратимости, механизм здесь тоже обратный⁶⁷⁴. Обычно применяют разбавленную серную кислоту, так как при увеличении концентрации H_2SO_4 обратимость сульфирования снижается. Эта реакция позволяет использовать сульфогруппу как блокирующую для ориентации замещения в *мета*-положение с последующим снятием блокировки. Сульфогруппа замещается также на нитрогруппу и галогены. Удаление сульфогрупп проводили также и при нагревании с щелочным раствором никелевого катализатора Реней⁶⁷⁵. В другом каталитическом процессе сульфонилбромиды или сульфонилхлориды превращают соответственно в арилбромиды или арилхлориды при нагревании с хлортрис(трифенилфосфин)родием(I)⁶⁷⁶. Эта реакция подобна декарбонилированию ароматических ацилгалогенидов, упомянутых при обсуждении в реакции 14-32.



OS I, 388; II, 97; III, 262; IV, 364. См. также OS I, 519; II, 128; V, 1070.

⁶⁷² Sasaki, K.; Kubo, T.; Sakai, M.; Kuroda, Y. *Chem. Lett.* 1997, 617.

⁶⁷³ См. Cerfontain, H. *Mechanistic Aspects in Aromatic Sulfonation and Desulfonation*, Wiley, NY, 1968, pp. 185–214; Taylor, R. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 13, Elsevier, NY, 1972, pp. 349–355; Gilbert, E. E. *Sulfonation and Related Reactions*, Wiley, NY, 1965, pp. 427–442. См. также Krylov, E. N. *J. Org. Chem. USSR* 1988, 24, 709.

⁶⁷⁴ См. Kozlov, V. A.; Bagrovskaya, N. A. *J. Org. Chem. USSR* 1989, 25, 1152.

⁶⁷⁵ Feigl, F. *Angew. Chem.* 1961, 73, 113.

⁶⁷⁶ Blum, J.; Scharf, G. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 1895.

Г. Галогены в качестве уходящих групп

11-39

Дегалогенирование или гидро-де-галогенирование



Арилгалогениды дегалогенируются в присутствии катализаторов Фриделя–Крафуса. Легче всего отщепляется иод. Дехлорирование проводят редко, а дефторирование, по-видимому, не осуществлялось. Наиболее успешно реакция идет в присутствии такого восстановителя, как Br^- или I^- , который связывает выделяющиеся I^+ или Br^+ ⁶⁷⁷. Помимо деиодирования, реакция редко используется в препаративных целях. В этих процессах наблюдается также миграция галогена⁶⁷⁸, осуществляемая как по меж-⁶⁷⁹, так и по внутримолекулярному пути⁶⁸⁰. Механизм, по-видимому, обратен механизму реакции 11-10⁶⁸¹. Дебромирования ароматических соединений с двумя присоединенными аминогруппами достигали путем кипячения с обратным холодильником в анiline, содержащем $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{HBr}$ ⁶⁸².

Перегруппировка полигалогенбензолов катализируется и очень сильными основаниями, например 1,2,4-трибромбензол превращается в 1,3,5-трибромбензол при обработке PhNHK ⁶⁸³. Эта реакция, которая включает образование в качестве интермедиатов арилкарбанионов (механизм $\text{S}_{\text{E}}1$), названа «танцем» галогенов⁶⁸⁴.

Отщепить галоген от ароматического кольца можно и под действием различных восстановительных агентов, среди которых Bu_3SnH ⁶⁸⁵, каталитическим гидрогенолизом⁶⁸⁶, каталитическим трансфер-гидрогенолизом⁶⁸⁷, действием Na—Hg в жидком NH_3 ⁶⁸⁸, LiAlH_4 ⁶⁸⁹, NaBH_4 с катализатором⁶⁹⁰, NaNH ⁶⁹¹, HCOOH ⁶⁹² или водным раствором HCOO^- ⁶⁹³

⁶⁷⁷ Pettit, G. R.; Piatak, D. M. *J. Org. Chem.* 1960, 25, 721.

⁶⁷⁸ Olah, G. A.; Meidar, D.; Olah, J. A. *Nouv. J. Chim.* 1979, 3, 275.

⁶⁷⁹ Jacquesy, J.; Jouannetaud, M. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 1673.

⁶⁸⁰ Augustijn, G. J. P.; Kooyman, E. C.; Louw, R. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1963, 82, 965.

⁶⁸¹ Choguill, H. S.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc.* 1961, 822; Shine, H. J. *Aromatic Rearrangements*, Elsevier, NY, 1967, p. 1; ссылка 636.

⁶⁸² Choi, H.; Chi, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9202.

⁶⁸³ Moyer, Jr., C. E.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 1891.

⁶⁸⁴ Bunnett, J. F. *Acc. Chem. Res.* 1972, 5, 139; Mach, M. H.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 4660; Sauter, F.; Fröhlich, H.; Kalt, W. *Syntheses* 1989, 771.

⁶⁸⁵ Maitra, U.; Sarma, K. D. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 7861.

⁶⁸⁶ См. SubbaRao, Y. V.; Mukkanti, K.; Choudary, B. M. *J. Organomet. Chem.* 1989, 367, C29. См. также Sajiki, H.; Kume, A.; Hattori, K.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7247.

⁶⁸⁷ Anwer, M. K.; Spatola, A. F. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 1381.

⁶⁸⁸ Austin, E.; Alonso, R. A.; Rossi, R. A. *J. Chem. Res. (S)* 1990, 190.

⁶⁸⁹ Brown, H. C.; Chung, S.; Chung, F. *Tetrahedron Lett.* 1979, 2473. См. Chung, F.; Filmore, K. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 358; Beckwith, A. L. J.; Goh, S. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 905. См. также Beckwith, A. L. J.; Goh, S. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 907.

⁶⁹⁰ Narisada, M.; Horibe, I.; Watanabe, F.; Takeda, K. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5308.

⁶⁹¹ Nelson, R. B.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 1425.

⁶⁹² Barren, J. P.; Baghel, S. S.; McCloskey, P. J. *Synth. Commun.* 1993, 23, 1601.

⁶⁹³ Arcadi, A.; Cerichelli, G.; Chiarini, M.; Vico, R.; Zorzan, D. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 3404.

с Pd/C⁶⁹⁴, NH₄HCO₂ в водном растворе изопропилового спирта с Pd-катализатором⁶⁹⁵ и никелевым катализатором Ренея в щелочном растворе⁶⁹⁶; последний метод оказывается эффективным для фтора и других галогенсодержащих соединений. Арилиодиды восстанавливают диметил-аминопиридиновым реагентом (ДМАП)⁶⁹⁷. Моноксид углерода с тетракарбонилгидридферратом калия (K₂Fe(CO)₄) в качестве катализатора, в частности, специфически восстанавливает арилиодиды⁶⁹⁸. Не во всех перечисленных случаях реакции идут по механизму электрофильного замещения. Некоторые представляют собой нуклеофильное замещение, другие же относятся к свободнорадикальным процессам. Известны также фотохимические⁶⁹⁹ и электрохимические⁷⁰⁰ реакции восстановления. Галоген из ароматического субстрата можно удалить и косвенным методом — через превращение в реактив Гриньяра (реакция 12-38) с последующим гидролизом (реакция 11-41).

OS III, 132, 475, 519; V, 149, 346, 998; VI, 82, 821.

11-40 Образование металлоорганических соединений



Эти реакции рассматриваются вместе с алифатическими аналогами ароматических субстратов (реакции 12-38 и 12-39).

Д. Металлы в качестве уходящих групп

11-41 Гидролиз металлоорганических соединений

Гидро-де-металлирование или деметаллирование



Металлоорганические соединения гидролизуются под действием кислот. Для таких активных металлов, как магний, литий и т. д., вода оказывается достаточно кислой. Важнейшим примером этой реакции является гидролиз реактивов Гриньяра, причем M может быть не только магнием или другим металлом, но также и металлоидом, например SiR₃, HgR, Na и B(OH)₂.

⁶⁹⁴ См. Monguchi, Y.; Kume, A.; Hattori, K.; Maegawa, T.; Sajiki, H. *Tetrahedron* 2006, 62, 7926. Также см. Chen, J.; Zhang, Y.; Yang, L.; Zhang, X.; Liu, J.; Li, L.; Zhang, H. *Tetrahedron* 2007, 63, 4266.

⁶⁹⁵ Nakao, R.; Rhee, H.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* 2005, 7, 163.

⁶⁹⁶ deKoning, A. J. *Org. Prep. Proced. Int.* 1975, 7, 31.

⁶⁹⁷ Garnier, J.; Murphy, J. A.; Zhou, S.-Z.; Turner, A. T. *Synlett* 2008, 2127.

⁶⁹⁸ Brunet, J.; Taillefer, M. *J. Organomet. Chem.* 1988, 348, C5.

⁶⁹⁹ См. Barltrop, J. A.; Bradbury, D. J. *Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 5085.

⁷⁰⁰ См. Fry, A. J. *Synthetic Organic Electrochemistry*, 2nd ed., Wiley, NY, 1989, pp. 142–143. Также см. Bhuvaneswari, N.; Venkatachalam, C. S.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 1499.

Поскольку арильные реактивы Гриньяра и ариллитиевые соединения довольно легко синтезировать, их часто используют для приготовления солей слабых кислот (таких как алкины):



В тех случаях, когда связь между металлом и ароматическим кольцом носит ковалентный характер, действует обычный механизм с участием ареновых ионов⁷⁰¹. В тех случаях, когда эта связь имеет ионную природу, процесс представляет собой простую кислотно-щелочную реакцию. Аналоги этой реакции для алифатических соединений представлены в реакции 12-24.

Другие реакции арильных ароматических металлоорганических соединений обсуждаются вместе с реакциями их алифатических аналогов при рассмотрении реакций 12-25—12-27 и 12-30—12-37.

⁷⁰¹ См. Taylor, R. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 13, Elsevier, NY, 1972, pp. 278—303, 324—349.

РЕАКЦИИ АЛИФАТИЧЕСКОГО, АЛКЕНИЛЬНОГО И АЛКИНИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ И МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

Как отмечалось в гл. 11, для реакций электрофильного замещения наиболее характерны такие уходящие группы, которые могут существовать в состоянии с незаполненной валентной оболочкой, для завершения которой необходима одна электронная пара. В случае ароматических систем самой распространенной уходящей группой является протон. В алифатических системах протон также может служить уходящей группой, но его подвижность зависит от кислотности. В насыщенных алканах подвижность протона очень мала, однако электрофильное замещение зачастую легко происходит в тех положениях, где протон более кислый, например, в α -положении к карбонильной группе или при ацетиленовом атоме углерода ($RC\equiv CH$). Особенно склонны к реакциям электрофильного замещения металлоорганические соединения, так как при этом образуются положительно заряженные ионы металлов¹. Другой важный тип электрофильного замещения, известный как *анионное расщепление*, включает в себя разрыв C—C-связей, и в этих реакциях уходящей группой является углерод (реакции 12-40—12-46). Примеры реакций электрофильного замещения у атома азота рассмотрены в конце главы.

Поскольку после отделения от углерода положительно заряженной частицы остается карбанион, с материалом данной главы неизбежно связаны вопросы строения и устойчивости карбанионов (см. т. 1, гл. 5). В то же время к настоящей главе имеют отношение и проблемы очень слабых кислот и очень сильных оснований (см. т. 1, гл. 8), так как самыми слабыми кислотами являются соединения, в которых водород связан с углеродом.

¹ Получение и реакции металлоорганических соединений описаны в Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, 5 vols., Wiley, NY, 1984—1990; Haiduc, I.; Zuckerman, J. J. *Basic Organometallic Chemistry*, Walter de Gruyter, NY, 1985; Negishi, E. *Organometallics in Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1980; Aylett, B. J. *Organometallic Compounds*, 4th ed., Vol. 1, pt. 2, Chapman and Hall, NY, 1979; Coates, G. E.; Green, M. L. H.; Wade, K. *Organometallic Compounds*, 3rd ed., 2 vols., Methuen, London, 1967—1968; Eisch, J. J. *The Chemistry of Organometallic Compounds*, Macmillan, NY, 1967. Обзоры по теме: Maslowsky, Jr., E. *Chem. Soc. Rev.* 1980, 9, 25 и в Tsutsui, M. *Characterization of Organometallic Compounds*, Wiley, NY, 1969—1971 статьи Cartledge, F. K.; Gilman, H. pt. 1, pp. 1—33 и Reichle, W. T. pt. 2, pp. 653—826.

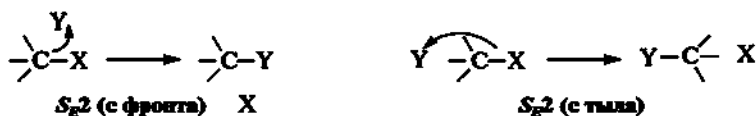
12.1. МЕХАНИЗМЫ

Алифатическое электрофильное замещение может происходить, по крайней мере, по четырем возможным механизмам²: S_E1 , S_E2 (с фронта), S_E2 (с тыла) и S_E1 ; из них механизм S_E1 — мономолекулярный, а остальные — бимолекулярные. Следует отметить, что для электрофильного ароматического замещения было предложено обозначение « S_EAr », поэтому S_E2 относится исключительно к электрофильному замещению, если оно стереометрически возможно³. Для описания стереохимии алифатического замещения были предложены индексы «ret» и «inv», которые указывают на сохранение (retention) и обращение (inversion) конфигурации соответственно.

12.1.1. Бимолекулярные механизмы S_E2 и S_E1

Бимолекулярные механизмы реакций электрофильного алифатического замещения похожи на механизм S_N2 тем, что новая связь образуется, когда разрывается старая. Однако в механизме S_N2 входящая группа несет с собой пару электронов и ее орбиталь может перекрываться с орбиталью центрального атома углерода лишь в той степени, при которой уходящая группа отделяется со своими электронами, в противном случае у углерода было бы более восьми электронов на внешней оболочке. Поскольку электронные облака отталкиваются, входящая группа атакует молекулу субстрата с тыла под углом 180° к уходящей группе, так что в результате наблюдается обращение конфигурации. Когда нуклеофильные частицы атакуют электрофил, который несет субстрату только вакантную орбиталь, прогнозировать направление атаки не так-то просто.

Можно представить себе два возможных основных направления атаки: электрофил подходит с фронта — это называют механизмом S_E2 (с фронта), или электрофил подходит с тыла — механизм S_E2 (с тыла). Эти механизмы иллюстрирует схема (заряды не показаны):



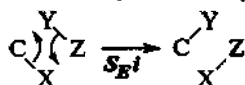
Оба механизма, S_E2 (с фронта) и S_E2 (с тыла), в системе ИЮПАК обозначают как D_EA_E . В случае субстратов, для которых эти две возможности атаки различимы, при протекании реакции по первому механизму конфигурация должна сохраняться, по второму — обращаться.

² См. монографию Abraham, M. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. Eds., Vol. 12, Elsevier, NY, 1973; Jensen, F. R.; Rickborn, B. *Electrophilic Substitution of Organomercurials*, McGraw-Hill, NY, 1968; Abraham, M. H.; Grellier, P. L. в Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 2, Wiley, NY, pp. 25–149; Beletskaya, I. P. *Sov. Sci. Rev. Sect. B* 1979, 1, 119; Reutov, O. A. *Pure Appl. Chem.* 1978, 50, 717; 1968, 17, 79; *Tetrahedron* 1978, 34, 2827.

³ Gawley, R. E. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4297.

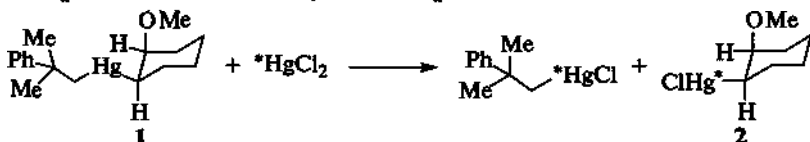
Например, взаимодействие алилсиланов с адамантилхлоридом и TiCl_4 приводит по реакции S_E2' в первую очередь к *анти*-продукту⁴.

При атаке электрофилом с фронта существует и третья возможность. Часть молекулы электрофила способствует отделению уходящей группы, образуя с ней связь в тот же момент, когда образуется новая связь C—Y:



В этом механизме, который называют $S_E i^5$ (обозначение по ИЮПАК: цикло- $D_E A_E D_n A_n$), также наблюдается сохранение конфигурации⁶. Очевидно, что при таком бимолекулярном взаимодействии с внутренним содействием атака с тыла невозможна.

Конечно, эти три механизма нелегко различить. Всем им соответствует кинетика второго порядка, и два из них осуществляются с сохранением конфигурации⁷. Несмотря на множество работ, посвященных этой проблеме, известно лишь несколько случаев, когда однозначно можно сказать, что действительно имеет место какой-то один из трех механизмов, а не другой. Ясно, что отличить механизм S_E2 (с тыла) от механизмов S_E2 (с фронта) или $S_E i$ можно с помощью исследования стереохимии, и таких исследований довольно много. Подавляющее большинство реакций электрофильного замещения второго порядка происходят с сохранением конфигурации или характеризуются другими указаниями на фронтальную атаку, т. е. на механизмы S_E2 (с фронта) или $S_E i$. Например, при обработке *цис*-формы соединения 1 меченым хлоридом ртути(II) продукт реакции 2 на 100% представляет собой *цис*-изомер.



Поскольку в обоих продуктах содержание меченого атома приблизительно одинаковое, это означает, что должна разорваться связь между ртутью и циклом (как и другая связь Hg—C)⁸. Еще одним указанием на фронтальную атаку является то, что электрофильное замещение второго порядка в мостиковых системах очень легко происходит у атомов углерода в голове моста (см. разд. 10.1.1)⁹. Примером также служит неопентил

⁴ Buckle, M. J. C.; Fleming, I.; Gil, S. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4479.

⁵ В литературе встречаются и другие названия этих механизмов. Например, механизм $S_E i$ также называют S_E , S_E2 (закрытый) и S_E2 (циклический). Первоначальные обозначения $S1$, $S2$ и т. д. разработаны школой Хьюза—Ингольда.

⁶ Утверждалось, что механизм $S_E i$ противоречит принципу сохранения орбитальной симметрии (см. реакцию 15-60), а механизм S_E2 (с тыла) частично противоречит ему: Slack, D. A.; Baird, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 5539.

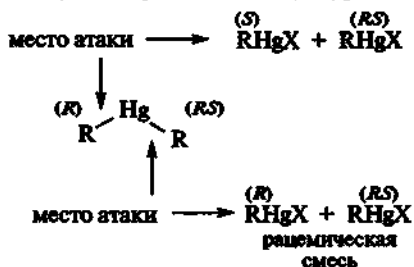
⁷ См. Flood, T. C. *Top. Stereochem.* 1981, 12, 37. См. также Jensen, F. R.; Davis, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 4048.

⁸ Winstein, S.; Traylor, T. G.; Garner, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 3741.

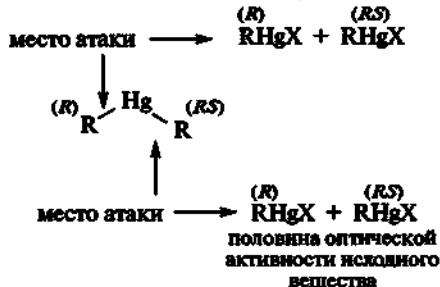
⁹ Schöllkopf, U. *Angew. Chem.* 1960, 72, 147. Обсуждение см. Fort Jr., R. C.; Schleyer, P. v. R. *Adv. Alicyclic Chem.* 1966, 1, 283, pp. 353-370. Hughes, E. D.; Volger, H. C. *J. Chem. Soc.* 1961, 2359.

в качестве субстрата: реакции S_N2 в неопентильной системе идут крайне медленно (см. разд. 10.7.1), потому что атака с тыла здесь блокирована и переходное состояние реакции характеризуется высоким значением энергии. Тот факт, что электрофильное замещение в неопентильной системе лишь незначительно медленнее, чем в этильной¹⁰, является еще одним свидетельством фронтальной атаки. И напоследок можно привести еще один изящный эксперимент.

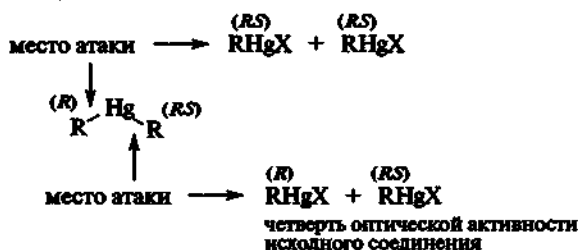
В случае обращения конфигурации



В случае сохранения конфигурации



В случае рацемизации



При обработке оптически активного *втор*-бутилмеркуробромида рацемическим *втор*-бутилмагнийбромидом была получена ди-*втор*-бутилртуть — соединение, в котором одна *втор*-бутильная группа была оптически активной, а другая — рацемической¹¹. Ди-*втор*-бутильное соединение затем обрабатывали бромидом ртути и получали 2 моля *втор*-бутилмеркуробромид. Допуская, что разрыв связей между атомом ртути и каждым из атомов углерода равновероятен, с помощью анализа оптической активности продуктов можно предсказать стереохимию реакции. В ходе эксперимента оказалось, что при различных условиях оптическая активность продуктов составляет половину первоначальной активности исходного соединения, что указывало на сохранение конфигурации.

Известны, однако, примеры обращения конфигурации, что свидетельствует о механизме S_E2 (с тыла). Так, реакция оптически активного *втор*-бутилтринеопентилолова с бромом (реакция 12-40) дает обращенный

¹⁰ Hughes, E. D.; Volger, H. C. *J. Chem. Soc.* 1961, 2359.

¹¹ Jensen, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 2469; Ingold, C. K. *Helv. Chim. Acta* 1964, 47, 1191.

втор-бутилбромид¹². Также было показано, что при обработке галогенами многие другие металлоорганические соединения претерпевают обращение конфигурации¹³, тогда как часть из них взаимодействует с сохранением конфигурации¹⁴. В случае ртутьорганических субстратов обращения конфигурации до сих пор не наблюдалось. Возможно, имеются и другие случаи атаки с тыла¹⁵, но они не обнаруживаются из-за трудностей получения соединений с конфигурационно устойчивой связью углерод-металл.



Соединения, хиральность которых обусловлена асимметрическим атомом углерода, входящего в связь углерод-металл¹⁶, обычно трудно разделить на оптические антиподы, а будучи разделенными, такие соединения зачастую легко рацемизируются. Чаще всего удается разделить ртутьорганические соединения¹⁷, поэтому большая часть стереохимических исследований была выполнена именно на этих субстратах. Было получено¹⁸ лишь несколько оптически активных реактивов Гриньяра (см. реакцию 12-38), в которых единственным асимметрическим центром был атом углерода, связанный с магнием. Поэтому стереохимия электрофильного замещения при связи C-Mg установлена не во всех случаях. Однако для одной такой реакции, а именно для взаимодействия экзо- и эндо-изомеров 2-норборнильного реактива Гриньяра с HgBr_2 (с образованием 2-норборнилмеркурбромидов), показано сохранение конфигурации¹⁹. Вполне вероятно, что обращение конфигурации имеет место только в тех случаях, когда стерические препятствия предотвращают реакцию по направлению фронтальной атаки и когда электрофил не несет Z-группу (см. выше).

Таким образом, в некоторых случаях, если наблюдается обращение конфигурации, можно идентифицировать механизм S_E2 (с тыла), но с помощью стереохимических исследований нельзя отличить механизм S_E2 (с фронта) от механизма S_Ei , а во многих случаях, когда невозможно получить конфигурационно устойчивые субстраты, такие исследования вообще бесполезны для идентификации всех трех механизмов второго порядка. К сожалению, других методов, позволяющих сделать однозначные выводы, известно немного. Один из таких методов, использованный при попытке отличить механизм S_Ei от механизмов S_E2 , заключается

¹² Jensen, F. R.; Davis, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 4048. См. Fukuto, I. M.; Jensen, F. R. *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 177.

¹³ Magnuso, R. H.; Halpern, J.; Levitin, I. Ya.; Vol'pin, M. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 44.

¹⁴ Rahm, A.; Pereyre, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 1672; McGahey, L. F.; Jensen, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 4397. Olszowy, H. A.; Kitching, W. *Organometallics* 1984, 3, 1676. Rahm, A.; Grimeau, J.; Pereyre, M. *J. Organomet. Chem.* 1985, 286, 305.

¹⁵ Bergbreiter, D. E.; Rainville, D. P. *J. Organomet. Chem.* 1976, 121, 19, 16.

¹⁶ Sokolov, V. I. *Chirality and Optical Activity in Organometallic Compounds*, Gordon and Breach, NY, 1990.

¹⁷ Jensen, F. R.; Whipple, L. D.; Wedegaertner, D. K.; Landgrebe, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 1262; Charman, H. B.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.* 1959, 2523, 2530.

¹⁸ Сначала это было сделано Walborsky, H. M.; Young, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 3288.

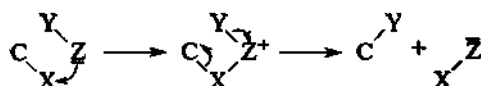
¹⁹ Jensen, F. R.; Nakamaye, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 3437.

в изучении влияния солевых эффектов на скорость реакции. Как уже говорилось в разд. 10.7.4, повышение концентрации ионов электролита, добавляемого в реакционную смесь, способствует протеканию тех реакций, при которых нейтральные исходные молекулы приобретают заряд в переходном состоянии. Поэтому влияние солевых эффектов на реакции, протекающие по механизму $S_E i$, должно быть менее выражено, чем в $S_E 2$ -реакциях. Исходя из этого, Абрахам и Джонсон²⁰ пришли к заключению, что реакции $R_4Sn + HgX_2 \rightarrow RHgX + R_3SnX$ (где $X = Cl$ или I) происходят по механизму $S_E 2$, а не по механизму $S_E i$. Подобные результаты дают эксперименты с изменением полярности растворителя (см. разд. 12.3.1)²¹. В реакции



(где $R = R' = iPr$ и $R = iPr$, $R' =$ неопентил) применение полярных растворителей привело к продуктам с преобладающей обращенной конфигурацией, а продукты, полученные при применении неполярных растворителей, преимущественно имели сохраненную конфигурацию²².

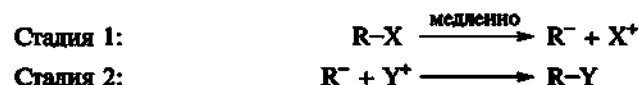
Данные, полученные при изучении реакционной способности, позволяют предположить²³, что существует разновидность механизма $S_E i$, в котором группа Z связывается с X перед тем, как отщепиться:



Этот процесс был назван механизмом $S_E C^{22}$ или $S_E 2$ (с координацией)²⁴ (обозначение по системе ИЮПАК: $A_n +$ цикло- $D_E A_E D_n$). Было показано, что в некоторых реакциях типа $S_E 2$ (например, $\text{Me}_4\text{Sn} + \text{I}_2$) сразу же после смешения реагентов образуется донорно-акцепторный комплекс, который можно спектрально детектировать (см. т. 1, разд. 3.3.1)²⁵. По-видимому, в таких реакциях комплекс является интермедиатом.

12.1.2. Механизм $S_E 1$

Механизм $S_E 1$ аналогичен механизму $S_N 1$ и включает две стадии: медленную ионизацию и быструю рекомбинацию:



²⁰ Abraham, M. H.; Johnston, G. F. *J. Chem. Soc. A* 1970, 188.

²¹ Abraham, M. H.; Dorrell, F. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1973, 444.

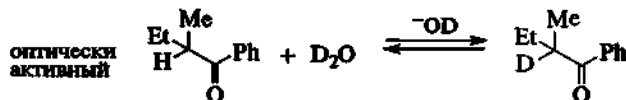
²² Fukuto, J. M.; Newman, D. A.; Jensen, F. R. *Organometallics* 1987, 6, 415.

²³ Abraham, M. H.; Hill, J. A. *J. Organomet. Chem.* 1967, 7, 11.

²⁴ Abraham, M. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H., Eds., Vol. 12; Elsevier, NY, 1973, p. 15.

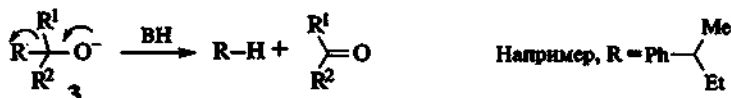
²⁵ Fukuzumi, S.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 2141, 7290.

Обозначение согласно ИЮПАК: $D_E + A_E$. Такому механизму должна соответствовать кинетика первого порядка, что и было подтверждено множеством примеров. Доказательства в пользу механизма S_E1 получены также при изучении катализируемой основанием таутомерии. Так, обмен дейтерия в реакции происходит с той же скоростью, что и рацемизация²⁶, и наблюдается изотопный эффект²⁷.



Реакции S_N1 не происходят у напряженных мостиковых атомов углерода (например, в [2.2.1] бициклических системах, разд. 10.1.2), поскольку при этом невозможно образование планарных карбокатионов. Однако карбанионы, не стабилизированные резонансом, могут быть и непланарными, поэтому субстраты такого типа могут легко вступать в реакции S_E1 , что и наблюдается в действительности. Вопросы строения карбанионов тесно связаны с проблемой стереохимии реакций S_E1 . Если карбанион плоский, в ходе реакции должна происходить рацемизация; если же он пирамидальный и способен удерживать эту форму, реакция должна происходить с сохранением конфигурации. Однако, если пирамидальный карбанион меняет свою форму, например претерпевает инверсию как амины (см. т. 1, разд. 4.3, п. 3), реакция также сопровождается рацемизацией. К сожалению, изучению поддаются только те карбанионы, которые стабилизированы резонансом и потому являются плоскими (см. т. 1, разд. 5.2.1). Так, главный подход к определению структуры простых алкильных карбанионов состоит в изучении стереохимии реакций S_E1 . Найдено, что в этих случаях реакции почти всегда сопровождаются рацемизацией; связано ли это с тем, что карбанионы плоские, или с тем, что пирамидальные карбанионы претерпевают быструю инверсию, не известно. В любом случае рацемизация происходит независимо от того, является ли карбанион свободным или симметрично сольватированным.

С другой стороны, даже в случае плоских карбанионов рацемизация необязательна. Так, Крам установил, что расщепление алкоксидов (3) может происходить с сохранением или даже с обращением конфигурации (реакция 12-41):



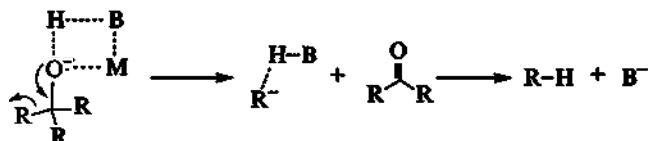
В этой реакции первого порядка типа S_E1 участвует резонансно стабилизированный плоский карбанион (обозначенный здесь R^-)²⁸. Меняя растворитель, Крам получил самые разнообразные продукты — от продук-

²⁶ Hsu, S. K.; Ingold, C. K.; Wilson, C. L. *J. Chem. Soc.* 1938, 78.

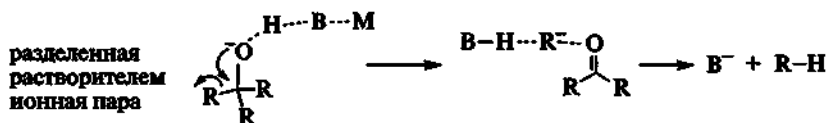
²⁷ Wilson, C. L. *J. Chem. Soc.* 1936, 1550.

²⁸ См. Hoffman, T. D.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 1009. Обсуждение см. в Cram, D. J. *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Academic Press, NY, 1965, pp. 138—158.

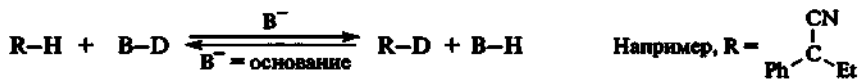
тов с сохранением конфигурации на 99% до продуктов с обращением конфигурации на 60%, а также продукты, в которых рацемизация произошла нацело. Эти результаты объясняются тем, что карбанион не совершенно свободен, а сольватирован. В недиссоциирующих неполярных растворителях, например в бензоле или диоксане, алкоксид-ион существует в виде ионной пары, сольватированной растворителем ВН:



В ходе расщепления протон растворителя сольватирует образующийся карбанион. Очевидно, что эта сольватация асимметрична, поскольку молекула растворителя уже находится с фронтальной стороны карбаниона еще до образования связи между карбанионом и протоном; когда же эта связь фактически образуется, первоначальная конфигурация, естественно, оказывается сохраненной. В протонных растворителях, например в диэтиленгликоле, в значительной степени наблюдается обращение конфигурации; это связано с тем, что здесь уходящая группа сольватирует карбанион, поэтому растворитель может сольватировать карбанион со стороны, противоположной уходящей группе:



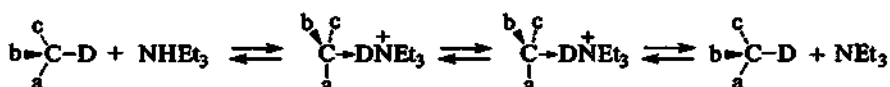
В полярных апротонных растворителях, как, например, в ДМСО, наблюдается рацемизация; карбанион имеет относительно большое время жизни (так как растворитель не может поделиться протоном) и сольватирован симметрично.



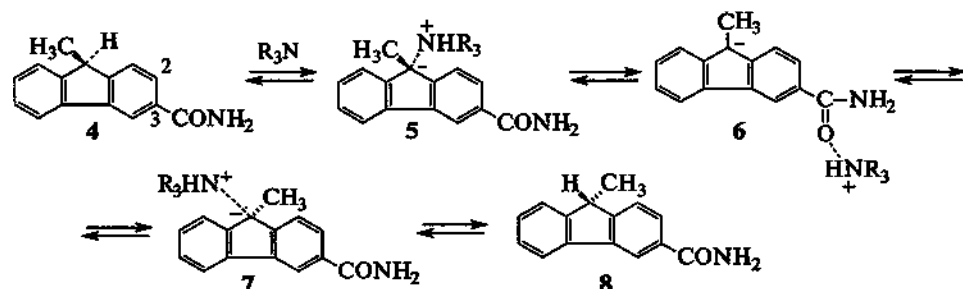
Подобная картина наблюдается для карбанионов, образуемых при катализируемом основаниями обмене водорода (реакция 12-1)²⁹. В этом случае информацию о механизме реакции можно получить исходя из соотношения константы скорости изотопного обмена k_e и константы скорости рацемизации k_a . Если $k_e/k_a \gg 1$, то реакция происходит с сохранением конфигурации, поскольку процессы изотопного обмена не вызывают изменения конфигурации; при $k_e/k_a \approx 1$, наблюдается рацемизация; величина же этого отношения, равная 1/2, говорит об обращении конфигурации (разд. 10.1.1). В зависимости от природы R, основания и растворителя наблюдается один из трех типов стереохимического поведения.

²⁹ См. Roitman, J. N.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 2225, 2231 и ссылки, приведенные там же; Cram, J. M.; Cram, D. J. *Intra-Sci. Chem. Rep.* 1973, 7(3), 1. Обсуждение см. в Cram, D. J. *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Academic Press, NY, 1965, pp. 85–105.

Как и в реакции расщепления алкоксида, в растворителях с низкой диэлектрической проницаемостью как правило наблюдается сохранение конфигурации, в полярных апротонных растворителях — рацемизация, а в протонных растворителях — обращение конфигурации. Однако в реакциях обмена протона появляется и четвертый тип стереохимического поведения. Было найдено, что в апротонных растворителях и с апротонными основаниями, подобными третичным аминам, отношение k_e/k_a меньше $\frac{1}{2}$; это свидетельствует о том, что рацемизация происходит быстрее, чем изотопный обмен (такой процесс известен как *изорацемизация*). В этих условиях сопряженная кислота амина остается ассоциированной с карбанионом в виде ионной пары. Иногда ионная пара диссоциирует достаточно медленно, для того чтобы карбанион сумел вывернуться и захватил протон:



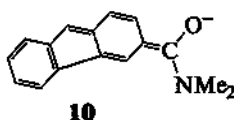
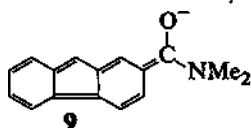
Таким образом, обращение конфигурации (и, следовательно, рацемизация, вызываемая повторяющимися актами инверсии) происходит без обмена. Единичный акт инверсии без обмена называют *изоинверсией*.



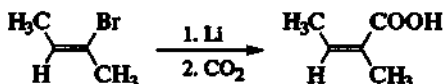
Процесс изоинверсии осуществляется таким образом, что положительно заряженная частица постепенно мигрирует вокруг молекулы от одного нуклеофильного положения к другому. Например, предполагается, что в реакции обмена между 3-карбоксамид-9-метилфлуореном (4) и трипропиламином (Pr_3N) в *трет*-бутиловом спирте (*t*-BuOH) амин отрывает протон из положения 9 (в 4), выводит его к кислороду карбонильной группы (6), затем проводит вокруг молекулы и возвращает в положение 9, но со стороны, противоположной аниону. При расщеплении 7 образуется соединение 8 с обращенной конфигурацией. Конечно, не исключена возможность обратимого превращения 6 в исходное соединение 4, но молекулы, участвующие в полном процессе превращения $4 \rightarrow 5 \rightarrow 6 \rightarrow 7 \rightarrow 8$, претерпевают инверсию без обмена. Подтверждением такого механизма реакции, называемого «тур с гидом» (*conducted tour mechanism*)³⁰, служит тот факт, что 12-карбоксамид-изомер 4 не подвергается

³⁰ Cram, D. J.; Ford, W. T.; Gosser, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 2598; Ford, W. T.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 2606, 2612. См. также Wong, S. M.; Fischer, H. P.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 2235; Buchholz, S.; Harms, K.; Massa, W.; Boche, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1989, 28, 73.

изорацемизации. В этом случае отрицательный заряд на атоме кислорода в анионе, соответствующем аниону **6**, меньше из-за того, что каноническая структура с целым отрицательным зарядом на кислороде (**9**) вызывает нарушение ароматического секстета в обоих бензольных кольцах (по сравнению со структурой **10**, где затрагивается одно бензольное кольцо). Будет ли процесс изорацемизации происходить по механизму «тура с гидом» или пойдет по обычному механизму с участием неструктурированной контактной ионной пары, зависит от природы субстрата (так, для осуществления механизма «тур с гидом» необходимо наличие подходящей функциональной группы), а также от природы основания³¹.



Известно, что винильные карбанионы могут удерживать свою конфигурацию; было показано, что реакции с механизмом S_E1 действительно происходят с сохранением конфигурации. Как оказалось, это особый случай. Например, *транс*-2-бром-2-бутен был на 64–74% превращен в ангеликовую кислоту³²:



Образование *цис*-изомера (тиглиновой кислоты) не превышало 5%. Устойчивой конфигурацией отличаются также некоторые карбанионы, в которых отрицательный заряд стабилизирован перекрыванием *d*-орбиталей (см. т. 1, разд. 5.2.2), поэтому реакции S_E1 с участием таких карбанионов происходят с сохранением конфигурации.

12.1.3. Электрофильное замещение, сопровождающееся сдвигом двойной связи

При проведении реакции электрофильного замещения с аллильным субстратом может получиться продукт, претерпевший перегруппировку (**11** → **12**).

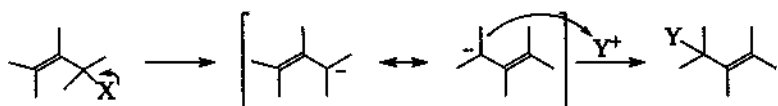


Процесс такого типа аналогичен нуклеофильному аллильному сдвигу, рассмотренному в гл. 10 (см. разд. 10.5), и может происходить двумя путями. Первый путь подобен механизму S_E1 в том отношении, что сначала

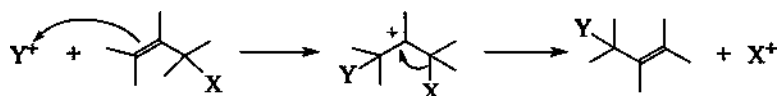
³¹ Almy, J.; Hoffman, D. H.; Chu, K. C.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 1185.

³² Dreiding, A. S.; Pratt, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 1902. См. также Walborsky, H. M.; Turner, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 2273.

удаляется уходящая группа и образуется стабилизированный резонансом карбанион аллильного типа, после чего происходит атака электрофилом Y:

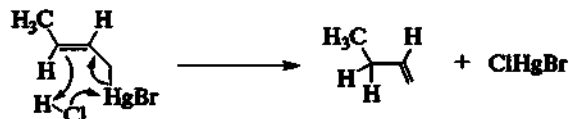


Во втором пути сначала происходит атака π -связи по группе Y, приводящая к образованию карбокатиона, который затем теряет группу X с образованием фрагмента алкена.

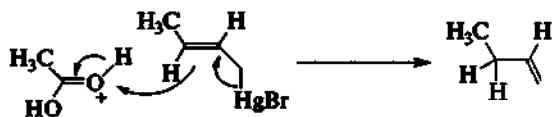


Более подробно эти механизмы обсуждаются при рассмотрении реакции 12-2.

В большинстве электрофильных аллильных перегруппировок уходящей группой является водород, но известны и такие перегруппировки, где уходящей группой являются металлы³³. Слизер, Уинстейн и Янг показали, что кротилмеркурбромид взаимодействует с HCl примерно в 10^7 раз быстрее, чем *n*-бутилмеркурбромид, а продукт более чем на 99% представляет собой 1-бутен³⁴. Эти факты указывают на то, что имеет место механизм $S_E i'$ (обозначение по ИЮПАК: цикло-1/3/ $D_E A_E D_n A_n$):



Реакция того же самого соединения со смесью уксусной и хлорной кислот³⁴ происходит, по-видимому, по механизму $S_E 2'$ (обозначение согласно ИЮПАК: 1/3/ $D_E A_E$):



По сравнению с нуклеофильными перегруппировками (см. разд. 10.5) геометрия электрофильной аллильной перегруппировки изучена мало. В большинстве случаев эти перегруппировки происходят *анти*-стереоселективно³⁵, хотя известны случаи *син*-стереоселективности³⁶. В третьем случае, когда электрофилом служит H⁺, а уходящей группой

³³ См. Courtois, G.; Miginiac, L. *J. Organomet. Chem.* 1974, 69, 1, 34

³⁴ Sleezer, P. D.; Winstein, S.; Young, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 1890. См. также Kashin, A. N.; Bakunin, V. N.; Khutoryanskii, V. A.; Beletskaya, I. P.; Reutov, O. A. *J. Org. Chem. USSR* 1979, 15, 12; *J. Organomet. Chem.* 1979, 171, 309.

³⁵ Matassa, V. G.; Jenkins, P. R.; Kumin, A.; Damm, L.; Schreiber, J.; Felix, D.; Zass, E.; Eschenmoser, A. *Isr. J. Chem.* 1989, 29, 321.

³⁶ Young, D.; Kitching, W. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 614; *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 5793.

SnMe_3 , наблюдается и *син*-, и *анти*-стереоселективность в зависимости от того, является субстрат *цис*- или *транс*-изомером³⁷.

12.1.4. Другие механизмы

Известны также реакции, происходящие по механизму присоединения–отщепления (реакция 12-16) и по циклическому механизму (12-40).

Механизмам реакций электрофильного алифатического замещения посвящено гораздо меньше работ, чем механизмам реакций нуклеофильного замещения, поэтому для многих реакций, рассматриваемых в настоящей главе, точные механизмы не известны. Из-за недостаточного количества исследований часто нельзя решить, какой из описываемых механизмов наиболее достоверен и есть ли такой механизм в действительности. Возможно, для некоторых реакций существуют и другие механизмы электрофильного замещения, а отдельные реакции могут даже оказаться реакциями другого типа.

12.2. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

Известно очень немного работ, посвященных реакциям электрофильного замещения в алифатическом ряду (по сравнению с нуклеофильным замещением в алифатических соединениях и электрофильным замещением в ароматических соединениях), поэтому можно сделать только несколько обобщений предположительного характера³⁸.

1. *Влияние субстрата.* Электронодонорные группы понижают, а электроноакцепторные повышают скорость реакций S_E1 , что и следует ожидать, если лимитирующая стадия реакции подобна элиминированию протона от кислоты. Дженсен и Дэвис¹² показали, что в случае механизма S_E2 (с тыла) реакционная способность алкильных групп аналогична реакционной способности их в реакциях S_N2 и соответствует ряду: $\text{Me} > \text{Et} > \text{Pr} > \text{iPr} > \text{неопентил}$; это следовало ожидать, поскольку оба механизма включают атаку с тыла и одинаково чувствительны к стерическим затруднениям. Действительно, указанный порядок реакционной способности можно рассматривать как доказательство наличия механизма S_E2 (с тыла) в тех случаях, когда невозможно выполнить стереохимические исследования³⁹. При изучении реакций S_E2 , происходящих с сохранением конфигурации, результаты не были однозначными⁴⁰. Так, в случае реакции $\text{RHgBr} + \text{Br}_2 \rightarrow \text{RBr}$,

³⁷ Kashin, A. N.; Bakunin, V. N.; Beletskaya, I. P.; Reutov, O. A. *J. Org. Chem. USSR* 1982, 18, 1973. См. также Wickham, G.; Young, D.; Kitching, W. *Organometallics* 1988, 7, 1187.

³⁸ См. Abraham, M. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H., Eds., Vol. 12; Elsevier, NY, 1973, pp. 211–241.

³⁹ См. также Isaacs, N. S.; Laila, A. H. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2407.

⁴⁰ Abraham, M. H.; Broadhurst, A. T.; Clark, I. D.; Koenigsberger, R. U.; Dadjour, D. F. J. *Organomet. Chem.* 1981, 209, 37.

катализируемой Br^- (табл. 12.1), α -разветвление повышает, а β -разветвление понижает скорость реакции. Сайре и Дженсен⁴¹ связывают уменьшение скорости со стерическими затруднениями, хотя атака в данном случае явно фронтальная, а увеличение скорости объясняют электронодонорным эффектом алкильных групп, стабилизирующим электронодефицитное переходное состояние⁴². Конечно, стерические затруднения должны также присутствовать и в α -разветвленных заместителях, поэтому авторы заключают, что в случае их отсутствия скорость должна быть еще выше. Бром является довольно большим по объему электрофилом, поэтому вероятно, что с меньшими электрофилами стерические эффекты будут меньше. Найдено, что скорости некоторых реакций замещения второго порядка в ряду оловоорганических соединений повышаются с усилением электроноакцепторного характера заместителей. Это объясняют⁴³ механизмом S_E2 с участием ионных пар по аналогии с включающим ионные пары механизмом Снина для нуклеофильного замещения (см. разд. 10.1.4). Сольволиз 2-бром-1,1,1-трифтор-2-(*n*-метоксифенил)этана в воде идет через свободный карбокаатионный интермедиат, однако на образование ионной пары оказывает влияние присутствующий в реакции бромид-ион⁴⁴.

2. *Влияние уходящей группы.* Как для механизма S_E1 , так и для механизма второго порядка характерно, что чем более полярна связь $\text{C}-\text{X}$, тем легче отщепляется электрофуг. Если уходящая группа содержит металл, валентность которого превышает единицу, на реакцию оказывает влияние природа другой группы или групп, связанных с атомом металла. Рассмотрим, к примеру, ряд ртутьорганических соединений (RHgW). Чем больше электроотрицательность заместителя W , тем меньше полярность связи $\text{C}-\text{Hg}$ и, следовательно, тем менее устойчивым будет катион HgW^+ , т. е. способность группы HgW быть электрофугом уменьшается с увеличением электроотрицательности W . Так, HgR' (из RHgR') как уходящая группа лучше, чем HgCl (из RHgCl). С этим согласуется порядок расположения уходящих групп: $\text{Hg}-t\text{-Bu} > \text{Hg}-i\text{Pr} > \text{HgEt} > \text{HgMe}$, предложенный для реакции ацетоллиза R_2Hg ⁴², из которого видно, что более разветвленные алкильные группы в большей степени способствуют распределению положительного заряда. Можно ожидать, что для реакции с металлами в качестве уходящих групп предпочтительным должен быть механизм S_E1 , в случае же углеродсодержащих уходящих групп реакции должны идти по механизму второго порядка. Однако полученные к настоящему времени результаты указывают на обратную ситуацию: в случае углеродсодержащих уходящих групп обычно наблюдается механизм S_E1 , тогда как для металлосодержащих уходящих групп — механизмы S_E2 или

⁴¹ Sayre, L. M.; Jensen, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 6001.

⁴² Nugent, W. A.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 5979.

⁴³ Reutov, O. A. *J. Organomet. Chem.* 1983, 250, 145. См. также Butin, K. P.; Magdesieva, T. V. *J. Organomet. Chem.* 1985, 292, 47.

⁴⁴ Richard, J. P. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 625.

Таблица 12.1. Относительные скорости реакции $RHgBr$ с Br_2 и Br^- ^a

R	Относительная скорость реакции	R	Относительная скорость реакции
Me	1	Et	10,8
Et	10,8	i-Bu	1,24
iPr	780	неопентил	0,173
t-Bu	3370		

^a См. ссылку 41.Перепечатано с разрешения Sayre, L. M.; Jensen, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 6001. Copyright © 1979, American Chemical Society.

$S_E i$. Появились сообщения о реакциях $S_E 1$ с участием металлосодержащих уходящих групп⁴⁵, однако доказать механизм непросто, и многие из этих сообщений подвергались сомнению⁴⁶. Реутов и др.⁴⁵ высказали соображение о том, что в таких реакциях нуклеофил (которым может служить растворитель) должен способствовать удалению электрофуга, и отнесли такие процессы к реакциям $S_E 1(N)$.

3. *Влияние растворителя*⁴⁷. Помимо эффектов растворителя, упоминавшихся ранее (см. разд. 12.1.2), растворитель может оказывать и другое влияние на механизм $S_E 1$. Как и в случае нуклеофильного замещения (см. разд. 10.7.14), повышение полярности растворителя увеличивает возможность ионизации в реакциях, протекающих по механизму $S_E 1$ по сравнению с реакциями второго порядка, в которых ионы не участвуют. Как уже говорилось (см. разд. 12.1.2), растворитель может также по-разному влиять на механизм $S_E 2$ (с фронта или с тыла) и на механизм $S_E i$. Так, повышение полярности растворителя должно вызывать увеличение скорости реакций типа $S_E 2$, тогда как на реакции типа $S_E i$ оно влияет гораздо меньше.

12.3. РЕАКЦИИ

Рассматриваемые в настоящей главе реакции классифицированы по уходящей группе: водород, металлы, галогены, углерод. Электрофильное замещение при атоме азота рассматривается в последнюю очередь.

⁴⁵ См. Reutov, O. A. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* 1980, 29, 1461; Dembech, P.; Eaborn, C.; Seconi, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1289.

⁴⁶ См. Kitching, W. *Rev. Pure Appl. Chem.* 1969, 19, 1.

⁴⁷ См. Petrosyan, V. S. *J. Organomet. Chem.* 1983, 250, 157.

12.3.1. Водород в качестве уходящей группы

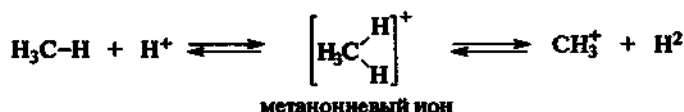
А. Водород как электрофил

12-1 Обмен водорода

Дейтерно-де-гидрирование или дейтерирование



Обмен водорода можно осуществить при обработке кислотами или основаниями. Как и реакция 11-1, реакция обмена используется главным образом для выяснения вопросов, связанных с изучением механизмов реакций, например для установления относительной кислотности, но она также может быть использована в синтетических целях для получения дейтерированных или меченых тритием молекул. Под действием обычных сильных кислот, например H_2SO_4 , в реакцию обмена вступают только достаточно кислые протоны, такие как ацетиленовые, аллильные и т. п. Однако под действием суперкислот можно осуществить обмен первичных, вторичных и третичных атомов водорода в алканах (см. т. 1, разд. 5.1.2)⁴⁸. При этом порядок реакционной способности водорода меняется в ряду: третичный > вторичный > первичный. Если в молекуле имеются связи C—C, они также могут расщепляться под действием суперкислот (реакция 12-47). Механизм обмена (на примере метана) включает атаку H^+ по связи C—H с образованием пятивалентного метанониевого иона (CH_5^+), который, теряя H_2 , дает трехвалентный карбокатион⁴⁹:



Метанониевый ион имеет трехцентровую двухэлектронную связь⁵⁰. Неизвестно, является ли ион метанония переходным состоянием или истинным интермедиатом, но этот ион был зафиксирован в масс-спектрах⁵¹. ИК-спектр этанониевого иона ($C_2H_7^+$) зафиксирован в газовой фазе⁵². В соответствии с симметрией третьего порядка такой структуры электроны в трехцентровой двухэлектронной связи могут двигаться в трех направлениях. Они могут двигаться таким образом, чтобы объединить два атома водорода, оставляя свободным ион CH_3^+ (прямая реакция), или таким образом, чтобы объединить группу CH_3 с одним из двух атомов водорода, оставляя свободным H^+ (обратная реакция). В этих условиях метил-катион не является устойчивым. Он может снова превратиться

⁴⁸ См. Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Sommer, J. *Superacids*, Wiley, NY, 1985, pp. 244–249; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1973, 12, 173.

⁴⁹ См. McMurry, J. E.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 869; Culmann, J.; Sommer, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4057.

⁵⁰ См. Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Williams, R. E.; Field, L. D.; Wade, K. *Hypercarbon Chemistry*; Wiley, NY, 1987.

⁵¹ Sefcik, M. D.; Henis, J. M. S.; Gaspar, P. P. *J. Chem. Phys.* 1974, 61, 4321.

⁵² Yeh, L. I.; Pric, J. M.; Lee, Y. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 5597.

в CH_4 , как показано на схеме, что приводит к замещению H^+ , или может реагировать с другими молекулами CH_4 (реакция 12-20) с образованием в конечном счете *трет*-бутил-катиона, устойчивого в растворах суперкислот. Под действием чистой SbF_5 и при полном отсутствии источника H^+ можно также отщепить гидрид-ион от алканов (получение с образованием трехвалентных карбокатионов)⁵³. Полное или почти полное пердеийтерирование циклических алкенов было достигнуто действием разбавленной $\text{DCl/D}_2\text{O}$ в запаянных ампулах Рутека при 165–280 °C⁵⁴.

Обмен с основаниями происходит по механизму S_E1 :



Конечно, такой обмен легче всего осуществляется в случае относительно кислых протонов, например протонов в α -положении к карбонильной группе, но даже слабокислые протоны могут вступать в реакцию обмена с основаниями, если эти основания достаточно сильные (см. т. 1, разд. 5.2.1).

Алканы и циклоалканы как с низкой, так и с высокой молекулярной массой можно полностью пердеийтерировать, обрабатывая их газообразным D_2 в присутствии таких катализаторов, как Rh, Pt или Pd⁵⁵.

OS VI, 432.

12-2 Миграция двойных связей

3/Гидро-де-гидрирование



Двойные связи во многих ненасыщенных соединениях претерпевают сдвиг⁵⁶ под действием сильных оснований⁵⁷. При этом чаще всего получаются равновесные смеси с преобладанием наиболее термодинамически устойчивого изомера⁵⁸. Таким образом, миграции благоприятствует возможность сопряжения новой двойной связи с уже имеющейся или с ароматическим кольцом⁵⁹. Если есть выбор между экзоциклической и эндоциклической двойной связью (в частности, в шестичленном кольце), реализуется

⁵³ Lukas, J.; Kramer, P. A.; Kouwenhoven, A. P. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1973, 92, 44.

⁵⁴ Werstiuk, N. H.; Timmins, G. *Can. J. Chem.* 1985, 63, 530; 1986, 64, 1564.

⁵⁵ Atkinson, J. G.; Luke, M. O.; Stuart, R. S. *Can. J. Chem.* 1967, 45, 1511.

⁵⁶ Список методов, используемых для переноса двойной и тройной связи в другое положение, см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 220–226, 567–568.

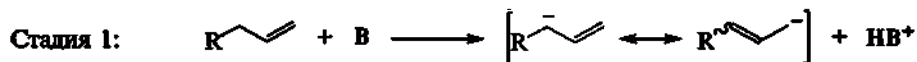
⁵⁷ См. Pines, H.; Stalick, W. M. *Base-Catalyzed Reactions of Hydrocarbons and Related Compounds*, Academic Press, NY, 1977, pp. 25–123; DeWolfe, R. H. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 9, Elsevier, NY, 1973, pp. 437–449; Yanovskaya, L. A.; Shakhidayatov, Kh. *Russ. Chem. Rev.* 1970, 39, 859; Hubert, A. J.; Reimlinger, H. 1970, 405; Mackenzie, K. в *The Chemistry of Alkenes*, Vol. 1, Patat, S. pp. 416–436, vol. 2, Zabicky, J. pp. 132–148; Wiley, NY, 1964, 1970; Broadus, C. D. *Acc. Chem. Res.* 1968, 1, 231.

⁵⁸ См. Hine J.; Skoglund M. J. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 4766. См. также Hine J.; Linden S. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 584.

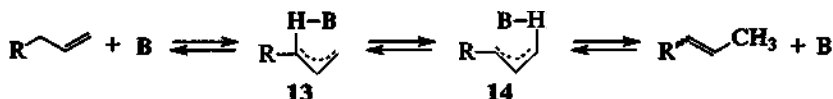
⁵⁹ Обзор превращений β -, γ -енонов в α -, β -еноны: Pollack, R. M.; Bounds, P. L.; Bevins, C. L. в Patat, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Enones*, pt. 1, Wiley, NY, 1989, pp. 559–597.

последняя. В отсутствие указанных вариантов действует правило Зайцева (см. т. 4, разд. 17.2) и двойная связь мигрирует к тому атому углерода, который содержит наименьшее количество атомов водорода. Все это позволяет предсказать, что алкены с терминальной двойной связью могут изомеризоваться в алкены с интернальной двойной связью, несопряженные алкены — в сопряженные, а шестичленные экзоциклические алкены — в эндоциклические, что и наблюдается в действительности.

Рассматриваемая реакция, которую часто называют *прототропной перегруппировкой*, служит примером электрофильного замещения, сопровождаемого аллильной перегруппировкой. Ее механизм заключается в отрыве протона основанием с образованием резонансно стабилизированного карбаниона, который взаимодействует далее с протоном по тому положению, которое обеспечивает получение более устойчивого алкена⁶⁰:



Этот механизм в точности подобен механизму аллильного сдвига при нуклеофильном замещении (см. разд. 10.4). Так, УФ-спектры аллилбензола и 1-пропенилбензола в растворах, содержащих NH_2^+ , идентичны, что указывает на присутствие одного и того же карбаниона в обоих случаях, как того и требует указанный механизм⁶¹. Протонирование кислотой BH^+ происходит по тому положению, которое будет приводить к образованию более устойчивого продукта, хотя соотношение двух возможных продуктов может меняться в зависимости от особенностей BH^+ ⁶². Было показано, что катализируемый основанием сдвиг двойной связи частично является внутримолекулярным процессом, по крайней мере, в некоторых случаях⁶³. Внутримолекулярная природа объясняется механизмом «тур с гидом» (см. разд. 12.1.3), при котором основание переносит протон от одного карбанионного центра к другому (13 → 14)⁶⁴:



Перегруппировки двойных связей могут также осуществляться под действием кислот. Для этого можно использовать как протонные кислоты, так и кислоты Льюиса⁶⁵. В случае протонных кислот механизм реакции

⁶⁰ Pollack, R. M.; Mack, J. P. G.; Eldin, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5048.

⁶¹ Rabinovich, E. A.; Astaf'ev, I. V.; Shatenshtein, A. I. *J. Gen. Chem. USSR* 1962, 32, 746.

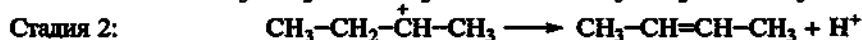
⁶² Hunig, S.; Klaunzer, N.; Schlund, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1987, 26, 1281.

⁶³ См. Cram, D. J.; Uyeda, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 5466; Ohlsson, L.; Wold, S.; Bergson, G. *Ark. Kemi.*, 1968, 29, 351.

⁶⁴ Hussenius, A.; Matsson, O.; Bergson, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1989, 851.

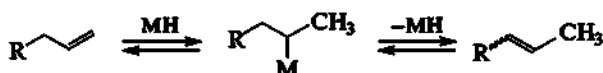
⁶⁵ См. Cameron G. S.; Stimson, V. R. *Aust. J. Chem.* 1977, 30, 923.

обратен обсуждавшемуся выше: сначала происходит захват протона и образование карбокатиона, затем следует отрыв протона:



Как и в реакциях, катализируемых основанием, преимущественно образуется наиболее устойчивый алкен. Однако с синтетической точки зрения катализируемые кислотой реакции менее пригодны, так как карбокатионы дают много побочных продуктов. Так, если для субстрата вероятна различная локализация двойной связи, то обычно образуется смесь всех возможных изомеров. При изомеризации 1-децена получается смесь, содержащая не только 1-децен и *цис*- и *транс*-2-децены, но и *цис*- и *транс*-изомеры 3-, 4- и 5-деценов, а также разветвленные алкены, образующиеся в результате перегруппировки карбокатионов. Наиболее устойчивые алкены действительно преобладают, но многие продукты очень близки по устойчивости.

Изомеризация двойной связи может происходить и другими путями. Нуклеофильные аллильные перегруппировки обсуждались в разд. 10.5. Электроциклические и сигматропные перегруппировки рассматриваются в реакциях с 18-27 по 18-35. Миграцию двойной связи можно также осуществить фотохимически⁶⁶, а также под действием ионов металлов (главным образом комплексных ионов, содержащих Pd, Pt, Rh или Ru) или карбонилы металлов в качестве катализаторов⁶⁷. В последнем случае возможны, по крайней мере, два механизма. Один из них, требующий водорода извне, называется механизмом *присоединения—отщепления гидрида металла*:



Другой, известный как *механизм с образованием π -аллильного комплекса*, не требует внешнего введения водорода и протекает с отрывом водорода от η^3 - π -аллильного комплекса 15 (см. т. 1, разд. 3.1.1, п. 1, а также реакцию 10-60). Помимо этого, эти два механизма различаются тем, что первый включает 1,2-, а второй — 1,3-сдвиги. Примером реакции, протекающей по первому механизму⁶⁸, служит изомеризация 1-бутена под действием родия(I), тогда как примером реакции с образованием π -аллильного комплекса является изомеризация 3-этил-1-пентена в присутствии

⁶⁶ Schönberg, A. *Preparative Organic Photochemistry*, Springer, NY, 1968, pp. 22–24.

⁶⁷ См. Rodriguez, J.; Brun, P.; Waegell, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1989, 799–823; Otsuka, S.; Tani, K. в Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, NY, 1985, pp. 171–191 (энантиоселективно); Colquhoun, H. M.; Holton, J.; Thompson, D. J.; Twigg, M. V. *New Pathways for Organic Synthesis*, Plenum, NY, 1984, pp. 173–193; Khan, M. M. T.; Martell, A. E. *Homogeneous Catalysis by Metal Complexes*, Academic Press, NY, 1974, pp. 9–37; Heck, R. F. *Organotransition Metal Chemistry*, Academic Press, NY, 1974, pp. 76–82; Jira, R.; Freiesleben, W. *Organomet. React.* 1972, 3, 1, 133–149.

⁶⁸ Cramer, R. J. *Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 2272.

Тройные связи также могут подвергаться миграции в присутствии оснований⁷⁴, но через образование алленового интермедиата⁷⁵:

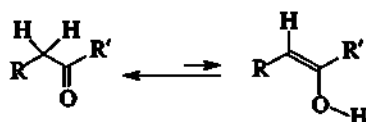


Как правило, под действием таких сильных оснований, как $NaNH_2$, алкины с интернальной тройной связью превращаются в алкины с терминальной связью (особенно подходящим для этой цели является 3-аминопропиламид калия, $NH_2CH_2CH_2CH_2NHC$ ⁷⁶), так как равновесие смещается за счет образования ацетиленид-иона. В присутствии более слабых оснований, таких как $NaOH$ (сила которого недостаточна для отрыва ацетиленового протона), образуются алкины с интернальной тройной связью, которые термодинамически более устойчивы. Иногда реакцию удается остановить на стадии образования аллена⁷⁷, что позволяет использовать ее как метод синтеза этих соединений⁷⁸. Аллены также образуются при реакции пропаргиловых спиртов с тозилгидразином, трифенилфосфином и диэтилазодикарбоксилатом (ДЭАД)⁷⁹. В родственных реакциях в некоторых случаях индуцируемая основаниями изомеризация пропаргиловых спиртов ведет к сопряженным кетонам⁸⁰. Кислотно-катализируемая миграция тройной связи (через алленовые интермедиаты) может осуществляться только при использовании очень сильных кислот (например, $HF-PF_5$)⁸¹. Если механизм такой миграции такой же, как для двойных связей, то интермедиатами являются винильные катионы.

OS II, 140; III, 207; IV, 189, 192, 195, 234, 398, 683; VI, 68, 87, 815, 925; VII, 249; VIII, 146, 196, 251, 396, 553; X, 156, 165; 81, 147.

12-3 Кето-енольная таутомерия

3/О-Гидро-де-гидрирование



⁷⁴ См. Pines, H.; Stalick, W. M. *Base-Catalyzed Reactions of Hydrocarbons and Related Compounds*, Academic Press, NY, 1977, pp. 124–204; Theron F.; Verry, M.; Vessiere, R. в Patai, S. *The Chemistry of Carbon—Carbon Triple Bond*, pt. 1, Wiley, NY, 1978, pp. 381–445; Bushby, R. J. *Q. Rev. Chem. Soc.* 1970, 24, 585; Iwai, I. *Mech. Mol. Migr.* 1969, 2, 73.

⁷⁵ См. Huntsman, W. D. в Patai, S. *The Chemistry of Ketenes, Allenes, and Related Compounds*, pt. 2, Wiley, NY, 1980, pp. 521–667.

⁷⁶ Macaulay, S. R. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 734; Abrams, S. R. *Can. J. Chem.* 1984, 62, 1333.

⁷⁷ См. Oku, M.; Arai, S.; Katayama, K.; Shioiri, T. *Synlett* 2000, 493.

⁷⁸ См. Cunico, R. F.; Zaporowski, L. F.; Rogers, M. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 9307.

⁷⁹ Myers, A. G.; Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 4492. См. Moghaddam, F. M.; Emami, R. *Synth. Commun.* 1997, 27, 4073 об образовании алкоксиалленов из пропаргиловых эфиров.

⁸⁰ Sonye, J. P.; Koide, K. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 6254. 81 Barry, B. J.; Beale, W. J.; Carr, M. D.; Hei, S.; Reid, I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 177.

⁸¹ Barry, B. J.; Beale, W. J.; Carr, M. D.; Hei, S.; Reid, I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 177.

Таутомерное равновесие между енолами и кетонами или альдегидами (кетто-енольная таутомерия) является одной из форм прототропии⁸², и его обычно не рассматривают как препаративную реакцию, хотя некоторые кетоны можно получить в обеих формах (обсуждение этого и других аспектов таутомерии приведено в т. 1, разд. 2.14.1, п. 3). Кетто-енольная таутометрия характерна для систем, содержащих одну или более карбонильных групп, связанных с sp^3 -атомами углерода, несущими один или несколько атомов водорода. В случае нейтральных систем кетто-таутомеры, как правило, более устойчивы, чем енольные таутомеры, поэтому для большинства кетонов и альдегидов в обычных условиях можно получить только кетто-форму. Дополнительная внутримолекулярная стабилизация за счет водородных связей или полная делокализация электронов (как в феноле) может с большой вероятностью привести к енольному таутомеру.

Кетто-енольная таутомеризация обычно протекает медленно, но ее можно катализировать даже следами кислоты или основания⁸³. В этом равновесии гетероатом является основным центром, протон — кислотным. В принципе в таутомерных превращениях (см. т. 1, разд. 2.14.1)⁸⁴ присутствие кислоты или основания не является необходимым условием для инициирования изомеризации, так как каждое таутомерное вещество обладает амфипротонными свойствами⁸⁴. В переносе протона при образовании циклического или линейного комплекса с таутомерами могут участвовать полярные протонные растворители, такие как вода или спирт⁸⁵. Каким будет этот комплекс — циклическим или линейным — зависит от структуры и конфигурации таутомеров. В сильно полярном апротонном растворителе в присутствии кислоты или основания таутомерная молекула может терять или получать протон и образовывать соответствующий мезомерный анион или катион, который, в свою очередь, может получать или терять протон с образованием нового таутомера⁸⁶. На равновесие влияют структурные особенности карбонильного соединения⁸⁷. Величина

⁸² Patai, S. *The Chemistry of the Carbonyl Group*, Wiley, London, 1966; Rappoport, Z. *The Chemistry of Enols*, Wiley, NY, 1990; Kresge, A. J. *Chem. Soc. Rev.* 1996, 25, 275; Karelson, M.; Maran, U.; Katritzky, A. R. *Tetrahedron* 1996, R. Eur. J. Org. Chem. 2000, 1641; Iglesias, E. *Curr. Org. Chem.* 2004, 8, 1.

⁸³ См. Jones, J. R. *The Ionisation of Carbon Acids*, Academic Press, London, 1973; Toullec, J. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1982, 18, 1; Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Santaballa, J. A.; Wirz, J. J. *Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 5506.

⁸⁴ См. общую дискуссию о таутомерии в Raczyńska, E. D.; Kosinska, W.; Osmialowski, B.; Gawinecki, R. *Chem. Rev.* 2005, 105, 3561. Также см. Rappoport, Z. *The Chemistry of Enols*, Wiley, NY, 1990; Zabicky, J. *The Chemistry of Amides*, Wiley, London, 1970; Boyer, J. H. *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, Interscience Publishers, NY, 1969; Patai, S. *The Chemistry of Amino, Nitroso, Nitro Compounds and their Derivatives*, Wiley, NY, 1982; Patai, S. *The Chemistry of Amino, Nitroso, Nitro and Related Groups, Supplement F* pt. 2, Wiley, Chichester, 1996; Cook, A. G. *Enamines*, 2nd ed., Marcel Dekker, NY, 1998.

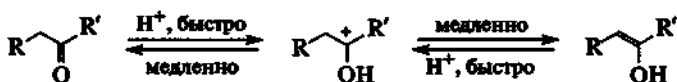
⁸⁵ Gorb, L.; Leszczynski, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 5024; Guo, J. X.; Ho, J. J. *J. Phys. Chem. A* 1999, 103, 6433.

⁸⁶ Briegleb, G.; Strohmeier, W. *Angew. Chem.* 1952, 64, 409; Baddar, F. G.; Iskander, Z. *J. Chem. Soc.* 1954, 203.

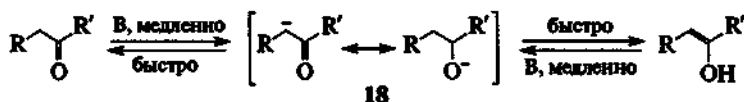
⁸⁷ Hegarty, A. F.; Dowling, J. P.; Eustace, S. J.; McGarraghy, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 2290.

сопряженной стабилизации, обусловленная перекрыванием π -СН-орбиталей, непосредственно не влияет на стереоселективность, а стерические эффекты, как правило, недостаточно велики, чтобы быть причиной различия энергии между переходными структурами в несколько ккал/моль, разве что при исключительно затрудненном положении⁸⁸. Следует отметить, что известны пространственно стабилизированные енолы⁸⁹, в том числе арил-ацетальдегиды⁹⁰. Деформация кручения с участием вицинальных связей в значительной мере способствует стереоселективности при образовании енолята⁸⁸.

Механизм таутомеризации идентичен механизму реакции 12-2⁹¹. В условиях катализа кислотой:



В условиях катализа основанием⁹²:



Согласно принципу *микроскопической обратимости*⁹³ для обоих типов катализаторов реакции в прямом и обратном направлении идут через образование одинаковых интермедиатов. Как и следует ожидать от механизма, при котором связь С-Н разрывается в лимитирующей стадии, субстраты типа RCD_2COR проявляют изотопные эффекты дейтерия (величиной около 5) в обоих процессах, катализируемых как основанием⁹⁴, так и кислотой⁹⁵. Равновесие кето-енол/енолят-анион изучено с точки

⁸⁸ Behnam, S. M.; Behnam, S. E.; Ando, K.; Green, N. S.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 8970.

⁸⁹ Miller, A. R. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 3599.

⁹⁰ Fuson, R. C.; Southwick, P. L.; Rowland, Jr., S. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1944, 66, 1109; Fuson, R. C.; Tan, T.-L. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, 70, 602.

⁹¹ См. Keeffe, J. R.; Kresge, A. J. в Rappoport, Z. *The Chemistry of Enols*, Wiley, NY, 1990, pp. 399–480; Toullec, J. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1982, 18, 1; Lamaty, G. *Isot. Org. Chem.* 1976, 2, 33. Также см. Ingold, C. K. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd ed., Cornell University Press, Ithaca, NY, 1969, pp. 794–837; Bell, R. P. *The Proton in Chemistry*, 2nd ed., Cornell University Press, Ithaca, NY, 1973, pp. 171–181; Bruice, P. Y.; Bruice, J. *Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 844; Shelly, K. P.; Venimadhavan, S.; Nagarajan, K.; Stewart, R. *Can. Chem.* 1989, 67, 1274. Также см. Pollack, R. M. *Tetrahedron* 1989, 45, 4913.

⁹² Предлагался и другой механизм для катализируемой основаниями енолизации, когда основанием является третичный амин: Bruice, P. Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 4982; 1989, 111, 962; 1990, 112, 7361.

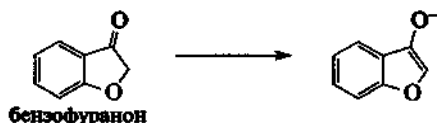
⁹³ Доказательства в пользу согласованного механизма см. в Capon, B.; Siddhanta, A. K.; Zucco, C. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3580. Доказательства против: Chiang, Y.; Hojati, M.; Keeffe, J. R.; Kresge, A. J.; Schepp, N. P.; Wirz, J. 1987, 109, 4000 и ссылки, приведенные там же.

⁹⁴ Xie, L.; Saunders, Jr., W. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 3123.

⁹⁵ Lienhard, G. E.; Wang, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 1146. См. также Toullec, J.; Dubois, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 3524.

зрения влияния заместителей β -кислорода⁹⁶ или β -азота⁹⁷. Стереохимию протонирования енола контролировали вариациями ближайшей к центру (проксимальной) группы и изменением кислотности среды⁹⁸.

В катализируемой основаниями реакции образуется скорее енолят, чем енол (образование и реакции енолят-анионов будет обсуждаться далее в реакциях 10-60 и 10-67, 16-24 и 16-34). Следует отметить, что напряжение цикла существенно не влияет на скорость катализируемой основаниями енолизации⁹⁹. В некоторых случаях (например, для бензофуранонов) катализируемое основаниями образование енолят-аниона идет через интермедиат, для которого ароматичность может играть важную роль. В одном исследовании было показано, что ароматическая стабилизация переходного состояния опережает перенос протона, и ароматичность обеспечивает уменьшение внутреннего барьера этой реакции¹⁰⁰. Енализуемый атом водорода можно заменить дейтерием (а атомы ^{16}O — изотопом ^{18}O) при пропускании образца через газохроматографическую колонку, наполненную дейтерированным (или содержащим ^{18}O) носителем¹⁰¹.



Хотя превращение альдегида или кетона в енольный таутомер обычно не удается использовать для синтетических целей, эти реакции могут принести определенную пользу. При гидролизе простых или сложных эфиров енолов первоначально образующиеся енолы сразу же таутомеризуются в альдегиды или кетоны. Кроме того, процесс в целом (прямая и обратная реакции) часто используется для приведения системы в состояние равновесия. При обработке кислотой или основанием оптически активного соединения, хиральность которого обусловлена наличием асимметрического атома углерода в α -положении к карбонильной группе (как в 19), наблюдается рацемизация¹⁰². Если в молекуле есть еще один асимметрический центр, таким способом менее устойчивый эпимер можно превратить в более стабильный, что часто и делают. Например, *цис*-декалон можно перевести в *транс*-изомер. Подобным образом можно осуществить изотопный обмен в α -положении альдегида или кетона. В циклических соединениях

⁹⁶ Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Meng, Q.; More, O'Farrall, R. A.; Zhu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 11562.

⁹⁷ Chiang, Y.; Griesbeck, A. G.; Heckroth, H.; Hellrung, B.; Kresge, A. J.; Meng, Q.; O'Donoghue, A. C.; Richard, J. P.; Wirz, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8979.

⁹⁸ Zimmerman, H. E.; Cheng, J. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 873.

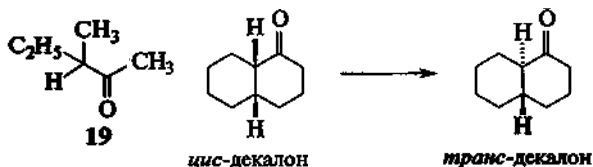
⁹⁹ Cantlin, R. J.; Drake, J.; Nagorski, R. W. *Org. Lett.* 2002, 4, 2433.

¹⁰⁰ Bernasconi, C. F.; Perez-Lorenzo, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 2704.

¹⁰¹ Senn, M.; Richter, W. J.; Burlingame, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 680; Richter, W. J.; Senn, M.; Burlingame, A. L. *Tetrahedron Lett.* 1965, 1235. Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 1545.

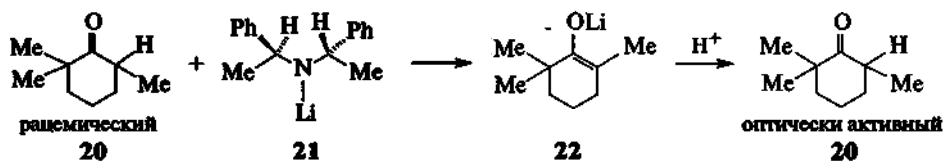
¹⁰² Исключение см. в Guthrie, R. D.; Nicolas, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 4637.

цис-транс-изомеризация может происходить через енол¹⁰³. Роль таких добавок, как $ZnCl_2$, обсуждалась для реакций енолизации стереогенного центра в состоянии хиральности¹⁰⁴.



При действии одного эквивалента основания на эквивалент кетона образуется енолят-ион (18)¹⁰⁵, который можно выделить (см., например реакцию алкилирования 10-68)¹⁰⁶. Были изучены реакции энантиоселективного протонирования енолятов¹⁰⁷. Протонирование енолятов обсуждается в реакциях 16-34. Для кислотно-катализируемых процессов превращение или равновесие достигается только в том случае, если карбонильное соединение полностью превращается в енол и обратно, но при катализируемом основаниями обменном процессе равновесие может иметь место только на первой стадии (превращения в енолят-анион). Предпринято общее описание стереоселективности енолизации, инициируемой бисамидами магния и кальция¹⁰⁸.

В случае кетона 20 рацемическая смесь была превращена в оптически активную смесь (оптический выход 46%) действием хирального основания 21¹⁰⁹. Это произошло из-за более быстрой реакции соединения 21 с одним из энантиомеров 20 (пример кинетического расщепления). Енолят 22 должен оставаться скоординированным с хиральным амином, и именно этот амин перепротонирует 22, а не добавочный донор протона.



Множество примеров кето-енольных взаимопревращений и перевода енолят-ионов в кето-форму под действием кислот приводится в *Organic Syntheses*; перечислить их здесь не представляется возможным.

¹⁰³ Dechoux, L.; Doris, E. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2017.

¹⁰⁴ Coggins, P.; Gaur, S.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 1545.

¹⁰⁵ См. Wen, J. Q.; Grutzner, J. B. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4220.

¹⁰⁶ См. d'Angelo, J. *Tetrahedron* 1976, 32, 2979. Также см. Fruchart, J.-S.; Lippens, G.; Kuhn, C.; Gran-Masse, H.; Melnyk, O. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 526.

¹⁰⁷ Vedejs, E.; Kruger, A. W.; Suna, E. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 7863.

¹⁰⁸ He, X.; Allan, J. F.; Noll, B. C.; Kennedy, A. R.; Henderson, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6920.

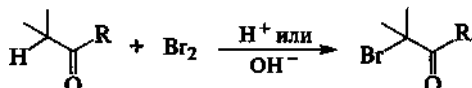
¹⁰⁹ Eleveld, M. B.; Hogeveen, H. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 631. См. также Cain, C. M.; Cousins, R. P. C.; Coumbarides, G.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron* 1990, 46, 523.

Б. Галоген как электрофил

Галогенирование неактивированных углеводородов обсуждается в реакции 14-1.

12-4 Галогенирование альдегидов и кетонов

Галогенирование или галоген-де-гидрирование



Под действием брома, хлора или йода альдегиды и кетоны могут подвергаться галогенированию по α -положению¹¹⁰. Под действием фтора эта реакция идет менее успешно¹¹¹. В качестве хлорирующих реагентов использовались сульфурилхлорид¹¹², $\text{Me}_3\text{SiCl}-\text{Me}_2\text{SO}$ ¹¹³ и N-хлорсукцинимид (ХСИ)¹¹⁴. α -Хлоральдегиды образуются при действии Cl_2 и каталитических количеств хлорида тетраэтиламмония¹¹⁵. В методах бромирования применяют N-бромсукцинимид (см. реакцию 14-3)¹¹⁶, $\text{Me}_3\text{SiBr}-\text{DMCO}$ ¹¹⁷, трибромид тетрабутиламмония¹¹⁸, генерированный *in situ* ZnBr_2 в воде¹¹⁹, комплекс [бром · диоксан] на силикагеле при микроволновом облучении¹²⁰. α -Хлорирование¹²¹, а также бромирование¹²² можно проводить в ионных жидкостях. Известны методы энантиоселективного хлорирования¹²³ и бромирования¹²⁴, в том числе такие, в которых в качестве интермедиатов участвуют енолят-анионы¹²⁵. Используя методы асимметрического α -галогенирования, катализируемого органическими катализаторами, можно ввести

¹¹⁰ См. House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed., W. A. Benjamin, NY, 1972, pp. 459–478; De Kimpe, N.; Verhe, R. *The Chemistry of α -Haloketones, α -Haloaldehydes, and α -Haloamines*, Wiley, NY, 1988. Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 709–719.

¹¹¹ См. Rozen, S.; Filler, R. *Tetrahedron* 1985, 41, 1111; German, L.; Zemskov, S. *New Fluorinating Agents in Organic Chemistry*, Springer, NY, 1989.

¹¹² Tabushi, I.; Kitaguchi, H. в Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 4; Wiley, NY, 1981, pp. 336–396.

¹¹³ Fraser, R. R.; Kong, F. *Synth. Commun.* 1988, 18, 1071.

¹¹⁴ См. Mei, Y.; Bentley, P. A.; Du, J. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 3802. См. также Pravst, I.; Zupan, M.; Stavber, S. *Tetrahedron* 2008, 64, 5191.

¹¹⁵ Bellesia, F.; DeBuyck, L.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M.; Parson, A. F.; Pinetti, A. *Synthesis* 2003, 2173.

¹¹⁶ Tanemura, K.; Suzuki, T.; Nishida, Y.; Satsumabayashi, K.; Horaguchi, T. *Chem. Commun.* 2004, 470. См. Guha, S. K.; Wu, B.; Kim, B. S.; Baik, W.; Koo, S. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 291; Arbuj, S. S.; Waghmode, S. B.; Ramaswamy, A. V. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 1411. См. также Sreedhar, B.; Reddy, P. S.; Madhavi, M. *Synth. Commun.* 2007, 37, 4149.

¹¹⁷ Bellesia, F.; Ghelfi, F.; Grandi, R.; Pagnoni, U. M. *J. Chem. Res. (S)* 1986, 428.

¹¹⁸ Kajigacshi, S.; Kakinami, T.; Okamoto, T.; Fujisaki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1987, 60, 1159.

¹¹⁹ Juneja, S. K.; Choudhary, D.; Paul, S.; Gupta, R. *Synth. Commun.* 2006, 36, 2877.

¹²⁰ Paul, S.; Gupta, V.; Gupta, R.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 439.

¹²¹ Lee, J. C.; Park, H. J. *Synth. Commun.* 2006, 36, 777.

¹²² Pingali, S. R. K.; Madhav, M.; Jursic, B. S. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 1383.

¹²³ Brochu, M. P.; Brown, S. P.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 4108; Halland, N.; Branton, A.; Bachmann, S.; Marigo, M.; Jorgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 4790. См. Wang, L.; Cai, C.; Curran, D. P.; Zhang, W. *Synlett* 2010, 433.

¹²⁴ См. Bertelsen, S.; Halland, N.; Bachmann, S.; Marigo, M.; Branton, A.; Jorgensen, K. A. *Chem. Commun.* 2005, 4821.

¹²⁵ См. France, S.; Weatherwax, A.; Lectka, T. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 475.

практически любой галоген¹²⁶. Сложные β-кетозиферы и 1,3-дикетоны можно подвергать α-бромированию при использовании бромид бромдиметилсульфония¹²⁷. β-Кетозиферы и малонаты хлорируются гипохлоритом натрия и бромидуются гипобромидом натрия¹²⁸.

Иодирование можно осуществить прямой реакцией кетонов с молекулярным иодом¹²⁹, I₂/ГЦА¹³⁰, ХСН/NaI¹³¹, ICl/NaI/FeCl₃¹³² и иодом в присутствии бис(тетрафторбората) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazоний-бицикло[2.2.2]октана в метаноле¹³³. Метилкетоны реагируют с N-иодсукцинимидом (ИСИ) и TsOH при микроволновом облучении в отсутствие растворителя с образованием α-иодкетонов¹³⁴. Для асимметрического иодирования используют ИСИ с каталитическим количеством бензойной кислоты и хирального диариламина¹³⁵.

Существует несколько методов получения α-фторальдегидов и кетонов¹³⁶, включая энантиоселективные¹³⁷, хотя они не так широко распространены, как описанные выше. Известно катализируемое органическими соединениями α-фторирование альдегидов и кетонов¹³⁸.

Для монофторирования кетонов используется Selectfluor [F-TEDA-BF₄, бис(тетрафторборат) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazонийбицикло[2.2.2]октана]¹³⁹ и смесь KI—KIO₃—H₂SO₄¹⁴⁰. Активные соединения (например, сложные β-кетозиферы и β-дикетоны) фторируют действием N-фтор-N-алкилсульфонамида¹⁴¹ (в случае оптически активного N-фторсульфонамида процесс может быть энантиоселективным)¹⁴², а также обработкой F₂/N₂—НСООН¹⁴³ и NF₃O/Вu₄NOH¹⁴⁴. Ацетилтипофторит фторирует простые кетоны в виде их литиевых енолят-ионов¹⁴⁵. Альдегиды можно

¹²⁶ См. Ueda, M.; Kano, T.; Maruoka, K. *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 2005.

¹²⁷ Khan, A. T.; Ali, Md. A.; Goswami, P.; Choudhury, L. H. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 8961.

¹²⁸ Meketa, M. L.; Mahajan, Y. R.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4749.

¹²⁹ Rao, M. L. N.; Jadhav, D. N. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 6883. Также см. Yadav, J. S.; Kondaji, G.; Reddy, M. S. R.; Srihari, P. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 3810.

¹³⁰ Horiuchi, C. A.; Kiji, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1997, 70, 421. Другие реагенты: Sket, B.; Zupet, P.; Zupan, M.; Dolenc, D. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1989, 62, 3406.

¹³¹ Yamamoto, T.; Toyota, A. K.; Morita, N. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 1364.

¹³² Mohanakrishnan, A. K.; Prakash, C.; Ramesh, N. *Tetrahedron* 2006, 62, 3242.

¹³³ Jereb, M.; Stavber, S.; Zupan, M. *Tetrahedron* 2003, 59, 5935.

¹³⁴ Lee, J. C.; Bae, Y. H. *Synlett* 2003, 507.

¹³⁵ Kano, T.; Ueda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 3728.

¹³⁶ Davis, F. A.; Kasu, P. V. N. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1999, 31, 125.

¹³⁷ См. Pihko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 544.

¹³⁸ Enders, D.; Hüttl, M. R. M. *Synlett* 2005, 991.

¹³⁹ См. Loghmani-Khouzani, H.; Poorheravi, M. R.; Sadeghi, M. M. M.; Caggiano, L.; Jackson, R. F. W. *Tetrahedron* 2008, 64, 7419.

¹⁴⁰ Okamoto, T.; Kakinami, T.; Nishimura, T.; Hermawan, I.; Kajigaeshi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1992, 65, 1731.

¹⁴¹ Barnette, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 452; Ma, J.-A. Пример с асимметрической индукцией: Cahard, D. *Tetrahedron Asymm* 2004, 15, 1007.

¹⁴² Differding, E.; Lang, R. W. *Tetrahedron* 1988, 29, 6087.

¹⁴³ Chambers, R. D.; Greenhall, M. P.; Hutchinson, J. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 21.

¹⁴⁴ Gupta, O. D.; Shreeve, J. M. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2799.

¹⁴⁵ Rozen, S.; Brand, M. *Synthesis* 1985, 665. Другие реагенты см. Davis, F. A.; Han, W. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 1631.

α -фторировать N-фторбензолсульфонимидами, используя их в качестве источника электрофильного фтора, а имидазолидинон — как органический катализатор¹⁴⁶. Описано энантиоселективное α -фторирование оксиндола с использованием N-фторбензолсульфонимида, Pd-катализатора и хирального лиганда¹⁴⁷, а также органического катализатора¹⁴⁸.

В случае несимметричных кетонов галогенированию в первую очередь подвергаются более замещенные группы: CH, затем группа CH₂, а после этого группа CH₃¹⁴⁹, однако часто получается смесь продуктов. В альдегидах иногда замещается атом водорода альдегидной группы (см. реакцию 14-4). Можно также получить ди- и полиальдегиды. В условиях катализа основаниями одно α -положение кетона полностью галогенируется до того, как другое подвергнется атаке, и реакцию не удается остановить до тех пор, пока все атомы водорода при первом углероде не будут замещены (см. ниже). Если одной из групп является метил, имеет место реакция образования галоформа (галоформная реакция, 12-44). В условиях катализа кислотами реакцию легко остановить после внедрения одного атома галогена; используя избыток реагента можно ввести второй атом галогена. При хлорировании второй атом галогена обычно появляется с той же стороны карбонильной группы, что и первый¹⁵⁰, тогда как при бромировании продуктом является α, α' -дибромпроизводное¹⁵¹. В действительности сначала образуется α, α -дигалогенкетон, но в условиях реакции бромирования он изомеризуется в α, α' -изомер¹⁵⁰. α, α' -Дихлоркетоны образуются при взаимодействии метилкетонов с избытком CuCl₂ и LiCl в ДМФА¹⁵² или с HCl и H₂O₂ в метаноле¹⁵³. Арилметилкетоны можно дибромировать ($\text{ArCOCH}_3 \rightarrow \text{ArCOCHBr}_2$) с высокими выходами под действием трибромида бензилтриметиламмония¹⁵⁴. Метиленактивные соединения хлорируют действием HCl и Mg(ClO₄)₂¹⁵⁵. Подобное хлорирование в присутствии хирального медного катализатора приводит к хлорированию с весьма скромной энантиоселективностью¹⁵⁶.

Галогенированию подвергаются не сами альдегиды или кетоны, а соответствующие енолы или енолят-ионы (реакция 12-3). Цель катализа заключается в том, чтобы обеспечить образование небольшого количества

¹⁴⁶ Beeson, T. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8826.

¹⁴⁷ Hamashima, Y.; Suzuki, T.; Takano, H.; Shimura, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10164.

¹⁴⁸ Steiner, D. D.; Mase, N.; Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 3706.

¹⁴⁹ Хлорирование обратимо, если растворителем является метанол: Gallucci, R. R.; Going, R. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2532.

¹⁵⁰ Rappe, C. *Ark. Kemi* 1965, 24, 321. Однако см. Teo, K. E.; Warnhoff, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 2728.

¹⁵¹ Garbisch Jr., E. W. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 2109.

¹⁵² Nobrega, J. A.; Goncalves, S. M. C.; Reppe, C. *Synth. Commun.* 2002, 32, 3711.

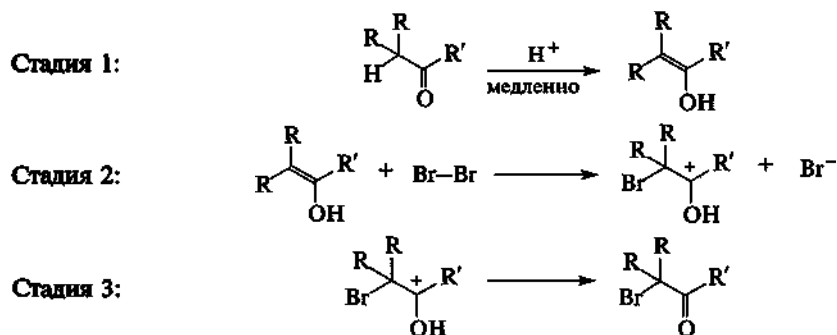
¹⁵³ Terent'ev, A. O.; Khodykin, S. V.; Troitskii, N. A.; Ogibin, Y. N.; Nikishin, G. I. *Synthesis* 2004, 2845.

¹⁵⁴ Kajiguchi, S.; Kakinami, T.; Tokiyama, H.; Hirakawa, T.; Okamoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1987, 60, 2667.

¹⁵⁵ Yang, D.; Yan, Y.-L.; Lui, B. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7429.

¹⁵⁶ Marigo, M.; Kumaragurubaran, N.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 2133.

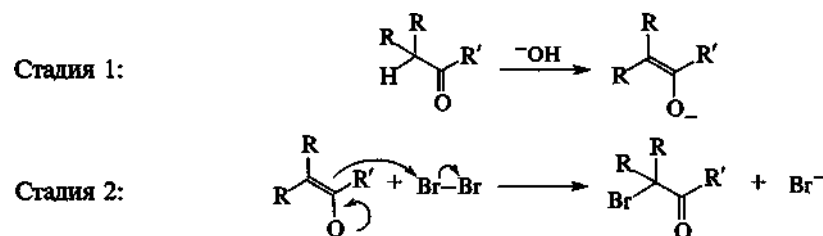
енола или енолята. Для этого достаточно присутствия следов кислоты или основания, которые всегда имеются, даже если их не добавлять специально. Механизм реакции, катализируемой кислотой, следующий:



Как было показано ранее (реакция 12-3), первая стадия в действительности состоит из двух стадий. Вторая стадия очень похожа на первую при электрофильном присоединении по двойной связи (см. т. 3, разд. 15.1). Существует множество доказательств в пользу этого механизма:

- 1) кинетика первого порядка по отношению к субстрату;
- 2) в выражении скорости бром вообще не фигурирует¹⁵⁷; этот факт согласуется с тем, что лимитирующей является первая стадия¹⁵⁸;
- 3) в одинаковых условиях скорость реакции одинакова для бромирования, хлорирования и иодирования¹⁵⁹;
- 4) при реакции наблюдается изотопный эффект;
- 5) высокая скорость последовательности стадий 2 и 3 (начиная с енола)¹⁶⁰.

В условиях основного катализа механизм может быть таким же (поскольку основание также катализирует образование енола), но реакция может идти напрямую через енолят-ион без образования енола:



Отличить один механизм от другого непросто. Выше отмечалось, что если субстрат имеет два или три атома водорода в α -положении по одну сторону от группы $\text{C}=\text{O}$, то катализируемую основанием реакцию невозможно остановить на стадии введения одного атома галогена.

¹⁵⁷ См. Tapuhi, E.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 5758. Также см. Pinkus, A. G.; Gopalan, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 2630; Pinkus, A. G.; Gopalan, R. *Tetrahedron* 1986, 42, 3411.

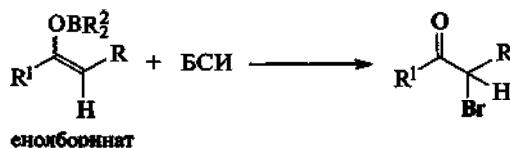
¹⁵⁸ См., однако, Deno, N. C.; Fishbein, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 7445.

¹⁵⁹ Bell, R. P.; Yates, K. *J. Chem. Soc.* 1962, 1927.

¹⁶⁰ Hochstrasser, R.; Kresge, A. J.; Schepp, N. P.; Wirz, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 7875.

Причина этого заключается в том, что электроноакцепторный эффект одного атома галогена повышает кислотность остальных атомов водорода, т. е. группа CHX более кислая, чем группа CH_2 , поэтому первоначально образующийся галогенкетон превращается в енолят-ион, а следовательно, и галогенируется быстрее, чем исходный субстрат.

В этой реакции могут использоваться и другие галогенирующие агенты. При галогенировании несимметричных кетонов можно достичь региоселективности, обрабатывая соответствующий енолборинат кетона N-бром- или N-хлорсукцинимидом¹⁶¹:



При этом целевой галогенкетон получается с высоким выходом. Другой метод для достижения той же цели состоит в бромировании подходящего литийенолята при низкой температуре¹⁶² (о региоселективном образовании енолят-ионов см. реакцию 10-68, п. 4). В подобном процессе α -галогенальдегиды получали с хорошими выходами при обработке силиловых эфиров енолов $\text{R}_2\text{C}=\text{CHOSiMe}_3$ действием Br или Cl_2 ¹⁶³, сульфурилхлоридом (SO_2Cl_2)¹⁶⁴ или I_2 и ацетатом серебра¹⁶⁵. С различными силиловыми эфирами енолов для образования α -хлоркетонов с высокой энантиоселективностью можно использовать другие хлорирующие реагенты, в том числе ZrCl_4 в сочетании с α, α -дихлормалонатом¹⁶⁶. Силиловые эфиры могут также вступать в реакции фторирования с XeF_2 ¹⁶⁷ или с 5% F_2 в N_2 при -78°C в FeCl_3 ¹⁶⁸. Енолацетаты подвергаются региоселективному нодированию под действием молекулярного йода в присутствии ацетата таллия(I)¹⁶⁹ или меди(II)¹⁷⁰. Обрабатывая α, β -ненасыщенные кетоны фенилселенбромидом или фенилселенхлоридом¹⁷¹, их можно превратить в α -галоген- α, β -ненасыщенные кетоны, а при обработке HOCl в двухфазной системе — в α -галоген- β, γ -ненасыщенные кетоны¹⁷². Сопряженные кетоны были превращены в сопряженные α -бромкетоны

¹⁶¹ Hooz, J.; Bridson, J. N. *Can. J. Chem.* 1972, 50, 2387.

¹⁶² Stotter, P. L.; Hill, K. A. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 2576.

¹⁶³ Blanco, L.; Amice, P.; Conia, J. M. *Syntheses* 1976, 194.

¹⁶⁴ Olah, G. A.; Ohannesian, L.; Arvanaghi, M.; Prakash, G. K. S. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2032.

¹⁶⁵ Rubottom, G. M.; Mott, R. C. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 1731.

¹⁶⁶ Zhang, Y.; Shibatomi, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15038.

¹⁶⁷ Tsushima, T.; Kawada, K.; Tsuji, T. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 1165.

¹⁶⁸ Purrington, S. T.; Bungardner, C. L.; Lazaridis, N. V.; Singh, P. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 4307.

¹⁶⁹ Cambie, R. C.; Hayward, R. C.; Jurlina, J. L.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1978, 126.

¹⁷⁰ Horiuchi, C. A.; Satoh, J. Y. *Synthesis* 1981, 312.

¹⁷¹ Ley, S. V.; Whittle, A. J. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 3301.

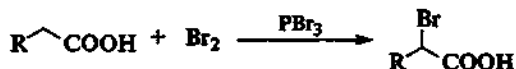
¹⁷² Hegde, S. G.; Wolinsky, J. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 5019.

(винилбромиды) при использовании периодинана Десса—Мартина (см. реакцию 19-3, п. 5) и бромида тетраэтиламмония¹⁷³.

OS I, 127; II, 87, 88, 244, 480; III, 188, 343, 538; IV, 110, 162, 590; V, 514; VI, 175, 193, 368, 401, 512, 520, 711, 991; VII, 271; VIII, 286. См. также OS VI, 1033; VIII, 192.

12-5 Галогенирование карбоновых кислот и ацилгалогенидов

Галогенирование или галоген-де-гидрирование



α -Водород в карбоновых кислотах можно заместить бромом или хлором, используя в качестве катализаторов галогениды фосфора¹⁷⁴. С иодом или фтором эта реакция, известная как *реакция Гелля—Фольгарда—Зелинского* (*Hell-Volhard-Zelinskii reaction*), не идет. При наличии в α -положении двух атомов водорода замещению может подвергаться или один, или оба атома; правда, иногда реакцию трудно остановить на стадии введения одного атома галогена. В действительности реакция идет с ацилгалогенидом, образующимся из исходной кислоты и катализатора. Сами по себе кислоты не активны, за исключением тех, которые содержат относительно высокий процент енольной формы, как, например, малоновая кислота. Для реакции требуется меньше одного полного мольного эквивалента катализатора на моль субстрата, поскольку происходит обмен между кислотой и ацилгалогенидом (см. 16-79). Каждая молекула кислоты подвергается α -галогенированию на стадии образования ацилгалогенида и галоген катализатора не попадает в α -положение. Например, при использовании Cl_2 и PBr_3 образуется продукт α -хлорирования, а не α -бромирования. Как и следует ожидать, ацилгалогениды подвергаются α -галогенированию в отсутствие катализатора. Сообщалось, что энантиоселективное α -галогенирование, которое происходит благодаря катализируемой алкалоидом реакции ацилгалогенидов с производными пергалогенхинона, дает хиральный α -галогенэфир¹⁷⁵. То же самое относится к ангидридам карбоновых кислот и многим другим соединениям, которые легко енолизуются, например малоновому эфиру, алифатическим нитропроизводным и т.д. Обычно считается, что эти реакции проходят через стадию образования енола, как реакция 12-4¹⁷⁶. При использовании в качестве катализатора хлорсульфоновой кислоты (ClSO_2OH) карбоновые кислоты подвергаются α -иодированию¹⁷⁷, а также α -хлорированию или α -бромированию¹⁷⁸.

¹⁷³ Fache, F.; Piva, O. *Synlett* 2002, 2035.

¹⁷⁴ См. Harwood, H. J. *Chem. Rev.* 1962, 62, 99, pp. 102—103.

¹⁷⁵ Wack, H.; Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Drury III, W. J.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 1531. См. также France, S.; Wack, H.; Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wagerle, Ty. R.; Shah, M. H.; Dusich, C. L.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 4245.

¹⁷⁶ См., однако, Kwart, H.; Scalzi, F. V. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 5496.

¹⁷⁷ Ogata, Y.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 2768; 1980, 45, 2831.

¹⁷⁸ Ogata, Y.; Adachi, K. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 1182.

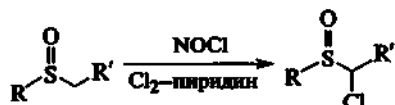
N-Бромсукцинимид в смеси с серной и трифторуксусной кислотами может монобромировать простые карбоновые кислоты¹⁷⁹.

Известно много других методов α -галогенирования кислот и их производных¹⁸⁰. В электролитических условиях с NaCl малонаты превращаются в 2-хлормалонаты¹⁸¹. Ацилгалогениды можно α -бромировать или α -хлорировать, используя N-бром- или N-хлорсукцинимид и HBr или HCl¹⁸². В последнем случае галогенирование идет по ионному, а не по свободнорадикальному механизму (см. реакцию 14-3). Прямое иодирования карбоновых кислот достигают с $I_2-(CH_3COO)_2Cu$ в HOAc¹⁸³. Ацилхлориды можно α -иодировать под действием I_2 и следов HI¹⁸⁴. Карбоновые кислоты, сложные эфиры и амиды были фторированы при температуре $-78^\circ C$ действием F_2 с N_2 ¹⁸⁵. Амиды иодировали в α -положении с применением иода и *симм*-коллина¹⁸⁶.

OS I, 115, 245; II, 74, 93; III, 347, 381, 495, 523, 623, 705, 848; IV, 254, 348, 398, 608, 616; V, 255; VI, 90, 190, 403; IX, 526. См. также OS IV, 877; VI, 427.

12-6 Галогенирование сульфоксидов и сульфонов

Галогенирование или галоген-де-гидрирование



Сульфоксиды можно хлорировать по α -положению¹⁸⁷ действием Cl_2 ¹⁸⁸ или HCl ¹⁸⁹ в присутствии пиридина. Во всех перечисленных методах создаются условия основного катализа. Реакцию можно провести в отсутствие основания, используя в качестве реагента $SOCl_2$ в $CHCl_3$ ¹⁹⁰ или $TsNCl$ ¹⁹¹. Сообщалось также о бромировании сульфоксидов бромом¹⁹² и смесью БСИ/бром¹⁹³. Хлорирование сульфонов осуществляли при обработке их сопряженных оснований RSO_2C^--HR' различными реагентами, включая

¹⁷⁹ Zhang, L. H.; Duan, J.; Xu, Y.; Dolbier, Jr., W. R. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 9621.

¹⁸⁰ Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 730–738.

¹⁸¹ Okimoto, M.; Takahashi, Y. *Synthesis* 2002, 2215.

¹⁸² Harpp, D. N.; Bao, L. Q.; Black, C. J.; Gleason, J. G.; Smith, R. A. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 3420.

¹⁸³ Horiuchi, C. A.; Satoh, J. Y. *Chem. Lett.* 1984, 1509.

¹⁸⁴ Rathke, M. W.; Lindert, A. *Tetrahedron Lett.* 1971, 3995.

¹⁸⁵ Purrington, S. T.; Woodard, D. L. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3423.

¹⁸⁶ Kitagawa, O.; Hanano, T.; Hirata, T.; Inoue, T.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 1299.

¹⁸⁷ Обзор см. Venier, C. G.; Barager, III, H. J. *Org. Prep. Proced. Int.* 1974, 6, 77, pp. 81–84.

¹⁸⁸ Tsuchihashi, G.; Iriuchijima, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1970, 43, 2271.

¹⁸⁹ Ogura, K.; Imaizumi, J.; Iida, H.; Tsuchihashi, G. *Chem. Lett.* 1980, 1587.

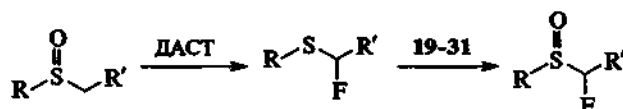
¹⁹⁰ Tin, K.; Durst, T. *Tetrahedron Lett.* 1970, 4643.

¹⁹¹ Kim, Y. H.; Lim, S. C.; Kim, H. R.; Yoon, D. C. *Chem. Lett.* 1990, 79.

¹⁹² Cinquini, M.; Colonna, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1972, 1883. См. также Cinquini, M.; Colonna, S. *Synthesis* 1972, 259.

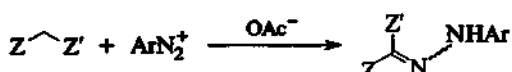
¹⁹³ Iriuchijima, S.; Tsuchihashi, G. *Synthesis* 1970, 588.

SO_2Cl_2 , CCl_4 ¹⁹⁴, XCl ¹⁹⁵. α -Фторирование сульфоксидов проводят в две стадии. При действии диэтиламинсульфотрифторида (Et_2NSF_3 , ДАСТ) образуется α -фтортиоэфир (как правило, с высоким выходом), окисление которого *m*-хлорпероксибензойной кислотой приводит к сульфоксиду¹⁹⁶.



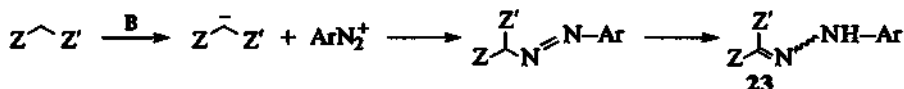
В. Азот как электрофил

12-7 Сочетание с алифатическими диазониевыми соединениями Арилгидразоно-де-дигидро-бизамещение



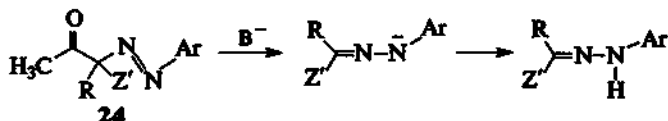
Если связь C—H достаточно кислая, она может вступать в реакцию сочетания с солями диазония в присутствии основания, чаще всего водного раствора ацетата натрия¹⁹⁷. Эта реакция наиболее характерна для соединений общей формулы $\text{Z}-\text{CH}_2-\text{Z}'$ (Z и Z' перечислены в реакции 16-38 — например, сложные β -кетоэфиры, β -кетоамиды, малоновый эфир).

По-видимому, реакция идет по простому механизму S_E1 :



Алифатические азосоединения, в которых углеродсодержащие азогруппы содержат атомы водорода, неустойчивы и таутомеризуются в изомерные гидразоны (23), которые и являются продуктами реакции.

При проведении реакции с соединениями общей формулы $\text{Z}-\text{CH}_2-\text{Z}'$ образующееся азосоединение не содержит подверженного таутомеризации атома водорода, но группа Z, если она является ацильной или карбоксильной, обычно отщепляется:



Так что продуктом в этом случае тоже является не азосоединение, а гидразон. Действительно, соединение типа 24 редко удается выделить, хотя такие

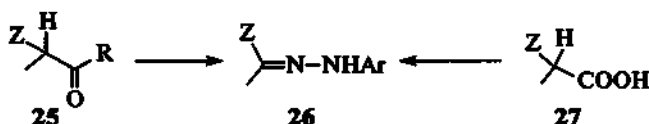
¹⁹⁴ Regis, R. R.; Dowsyko, A. M. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 2539.

¹⁹⁵ Paquette, L. A.; Houser, R. W. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 1015.

¹⁹⁶ McCarthy, J. R.; Pee, N. P.; LeTourneau, M. E.; Inbasekaran, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 735. См. также Umemoto, T.; Tomizawa, G. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1986, 59, 3625.

¹⁹⁷ См. Parmerter, S. M. *Org. React.* 1959, 10, 1.

случаи описаны¹⁹⁸. Показанная выше стадия элиминирования служит примером реакции 12-43, а при отщеплении карбоксильной группы — примером реакции 12-40. Общую реакцию в таком случае называют *реакцией Яппа—Клингеманна*¹⁹⁹; она заключается в превращении кетона (25) или карбоновой кислоты (27) в гидразон (26).

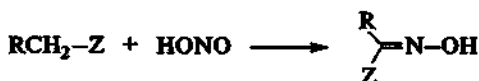


При наличии в молекуле и ацильной, и карбоксильной групп уходящие группы располагаются в следующем порядке: $\text{MECO} > \text{COOH} > \text{PhCO}$ ²⁰⁰. В отсутствие этих групп алифатические азосоединения устойчивы.

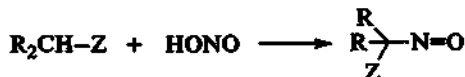
OS III, 660; IV, 633.

12-8 Нитрозирование по атому углерода, несущему активный водород

Гидроксинитно-де-дигидро-дизамещение



Нитрозирование или нитрозо-де-гидрирование



Углерод, соседний с группой Z (как определено при рассмотрении реакции 10-67), можно нитрозировать азотистой кислотой или алкилнитритами²⁰¹. Первоначально образующийся продукт всегда представляет собой C-нитрозосоединение, однако оно устойчиво только тогда, когда не содержит водорода, способного к таутомеризации. В противном случае более устойчивым продуктом оказывается оксим подобно тому, как это имеет место в случае азосоединений и гидразонов (реакция 12-7). Механизм рассматриваемого превращения также аналогичен механизму реакции 12-7²⁰²: $\text{R}-\text{H} \rightarrow \text{R}^- + {}^+\text{N}=\text{O} \rightarrow \text{R}-\text{N}=\text{O}$. Атакующим агентом является либо сам ион NO^+ , либо несущая его частица. Когда субстратом является симметричный простой кетон, механизм реакции включает участие енола (как при галогенировании 12-4).

¹⁹⁸ См. Yao, H. C.; Resnick, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 3514.

¹⁹⁹ Обзор по теме: Phillips, R. R. *Org. React.* 1959, 10, 143.

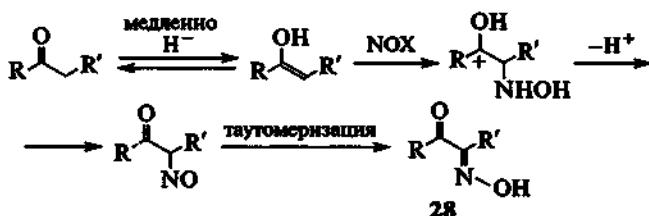
²⁰⁰ Neplyuev, V. M.; Bazarova, I. M.; Lozinskii, M. O. *J. Org. Chem. USSR* 1989, 25, 2011. В этой статье также можно найти ряды нуклеофитности для других Z.

²⁰¹ Обзор по теме: Williams, D. L. H. *Nitrosation*, Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1988, pp. 1-45.

²⁰² Обзор по теме: Williams, D. L. H. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1983, 19, 381. См. также Williams, D. L. H. *Nitrosation*, Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1988.

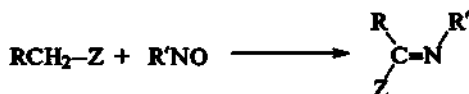
Подтверждением является то, что в присутствии X^- (Br^- , Cl^- или SCN^-) реакция имеет первый порядок в кетоне и H^+ , но нулевой порядок в HNO_2 и X^- ²⁰³. Кроме того, скорость нитрозирования сравнима со скоростью енолизации тех же кетонов. Молекулы NOX образуются в ходе реакции $HONO + X^- + H^+ \rightarrow NOX + H_2O$.

В случаях $CF_3COCH_2COCF_3$ и малононитрила нитрозирование идет исключительно через енолят-ион, а не енол²⁰⁴.



Как и при реакции Яппа–Клингеманна, применительно к соединениям типа R_2CH-Z , в которых Z = ацильная или карбоксильная группа, Z может отщепляться. Оксими и нитрозосоединения можно восстановить до первичных аминов, поэтому реакцию часто используют для получения аминокислот. Как и в случае реакции 12-4, вместо самих кетонов можно использовать силиловые эфиры их енольных форм²⁰⁵. Хорошие выходы α -оксиминокетонов (28) можно получить действием на кетоны *трет*-бутилгидроксимитрата²⁰⁶.

Имины можно синтезировать таким же образом — при обработке CH -кислотных соединений водорода нитрозосоединением:



Алканы подвергаются фотохимическому нитрозированию под действием $NOCl$ и УФ-света²⁰⁷. Нитрование по активированному углероду обсуждается в реакции 12-9. Енольные эфиры триалкилолова ($C=C-O-SnR_3$) взаимодействуют с $PhNO$ с образованием α -(N -гидроксиламино)кетонов²⁰⁸.

OS II, 202, 204, 223, 363; III, 191, 513; V, 32, 373; VI, 199, 840. См. также OS V, 650.

²⁰³ Leis, J. R.; Peña, M. E.; Williams, D. L. H.; Mawson, S. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1988, 157.

²⁰⁴ Iglesias, E.; Williams, D. L. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1989, 343; Crookes, M. J.; Roy, P.; Williams, D. L. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1989, 1015. См. также Graham, A.; Williams, D. L. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 407.

²⁰⁵ Rasmussen, J. K.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 2558.

²⁰⁶ Kim, Y. H.; Park, Y. J.; Kim, K. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2833.

²⁰⁷ См. Pape, M. *Fortschr. Chem. Forsch.* 1967, 7, 559.

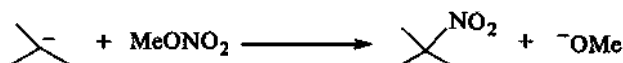
²⁰⁸ Momiyama, N.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* 2002, 4, 3579.

12-9 Нитрование алканов

Нитрование или нитро-де-гидрирование



Нитрование алканов²⁰⁹ может быть осуществлено в газовой фазе при $\sim 400^\circ C$ или в жидкой фазе. Реакция ни с одним алканом, за исключением метана, не подходит для получения чистых продуктов, поскольку в результате образуется смесь моно-, ди- и полинитрованных алканов, а кроме того, процесс сопровождается множественными разрывами молекулярных цепочек²¹⁰. Процесс идет по свободнорадикальному механизму²¹¹.



Активированные положения (например, ZCH_2Z' -соединений) можно нитровать дымящей азотной кислотой в уксусной кислоте, ацетилнитратом с кислотным катализатором²¹² или алкилнитратами в щелочной среде²¹³. В щелочных условиях на самом деле нитрируется карбанионная форма субстрата, при этом выделяется сопряженное основание нитросоединения, но выходы невелики. Конечно, в этом случае реакция не идет по свободно-радикальному механизму, а является электрофильным замещением по отношению к атому углерода (по аналогии с механизмами реакций 12-7 и 12-8). Если соединение активируется только одной электроноакцепторной группой, например в случае α -положений кетонов, нитрилов, сульфонов или N,N -диалкиламинов, то его можно нитрировать действием алкилнитратов в присутствии очень сильного основания, например $t\text{-BuOK}$ или NaNH_2 , которое способствует переводу субстрата в карбанионную форму²¹⁴.

Электрофильное нитрирование алканов осуществляли действием солей нитрония, таких как NO_2^+ , PF_6^- , а также смесью $\text{HNO}_3\text{—H}_2\text{SO}_4$, но реакция сопровождалась образованием расщепленных алканов и давала низкие выходы²¹⁵. Взаимодействие алканов с азотной кислотой и N -гидроксисукцинимидом (ГСН) тем не менее привело к умеренно хорошим выходам соответствующих нитроалканов²¹⁶. Аналогичный результат нитрования был достигнут под действием NO_2 , ГСН и воздуха²¹⁷. Алифатические нитросоединения азота могут быть пронитрованы

²⁰⁹ См. Olah, G. A.; Malhotra, R.; Narang, S. C. *Nitration*, VCH, NY, 1989, pp. 219–295; Ogata, Y. в Trahanovsky, W. S. *Oxidation in Organic Chemistry*, part C, Academic Press, NY, 1978, pp. 295–342; Ballod, A. P.; Shtern, V. Ya. *Russ. Chem. Rev.* 1976, 45, 721.

²¹⁰ См. Matsuda, C.; Hass, H. B. *Can. J. Chem.* 1971, 49, 1284.

²¹¹ Titov, A. I. *Tetrahedron* 1963, 19, 557.

²¹² Sifniades, S. J. *Org. Chem.* 1975, 40, 3562.

²¹³ См. Larson, H. O. в Feuer, H. *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, Vol. 1, Wiley, NY, 1969, pp. 310–316.

²¹⁴ См. Feuer, H.; Van Buren, II, W. D.; Grutzner, J. B. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 4676.

²¹⁵ Olah, G. A.; Lin, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 93, 1259. См. также Bach, R. D.; Holubka, J. W.; Badger, R. C.; Rajan, S. J. *Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 4416.

²¹⁶ Isozaki, S.; Nishiwaki, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* 2001, 1352.

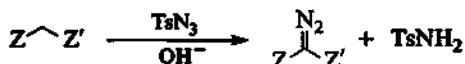
²¹⁷ Nishiwaki, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 5663.

$[R_2C-NO_2 \rightarrow R_2C(NO_2)_2]$ при обработке сопряженных оснований $RCNO_2$ действием NO_2^- и $K_3Fe(CN)_6$ ²¹⁸.

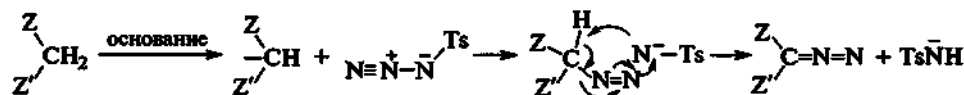
OS I, 390; II, 440, 512.

12-10 Прямой синтез диазосоединений

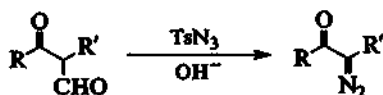
Диазо-де-дигидро-дизамещение



Соединения, содержащие группу CH_2 , связанную с двумя группами Z (такие метиленактивные соединения обсуждаются в реакции 10-67), можно превратить в диазосоединения при обработке тозилазидом в присутствии основания²¹⁹. Существенное улучшение достигается в условиях межфазного катализа²²⁰. В эту реакцию вступают также сульфонилазиды²²¹. Эта реакция, известная как *реакция диазопереноса*, применима также к другим реакционноспособным положениям (например, к положению 5 в циклопентадиене)²²². Предполагаемый механизм реакции следующий:



Диазогруппу можно ввести в положение, соседнее с единственной карбонильной группой, косвенным путем: сначала кетон превращают в α -формилкетон (реакция 16-85), который затем обрабатывают тозил-азидом. Как и в реакциях 12-7 и 12-8, формильная группа в ходе реакции отщепляется²²³.



OS V, 179; VI, 389, 414.

²¹⁸ Garver, L. C.; Grakauskas, V.; Baum, K. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1699.

²¹⁹ См. Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds*, Academic Press, NY, 1986, pp. 326-435; Regitz, M. *Synthesis* 1972, 351. См. также Koskinen, A. M. P.; Muñoz, L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 652.

²²⁰ Ledon, H. *Synthesis* 1974, 347; *Org. Synth.* VI, 414. Также см. Ghosh, S.; Datta, I. *Synth. Commun.* 1991, 21, 191, 220.

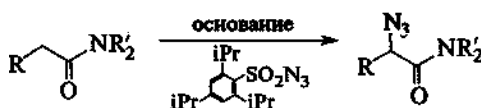
²²¹ Taber, D. F.; Ruckle, Jr., R. E.; Hennessy, M. J. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4077; Baum, J. S.; Shook, D. A.; Davies, H. M. L.; Smith, H. D. *Synth. Commun.* 1987, 17, 1709.

²²² Doering, W. von E.; DePuy, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 5955.

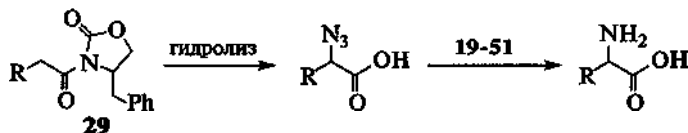
²²³ См. также Danheiser, R. L.; Miller, R. F.; Brisbois, R. G.; Park, S. Z. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1959.

12-11 Превращение амидов в α -азидоамиды

Азидирование или азидо-де-гидрирование

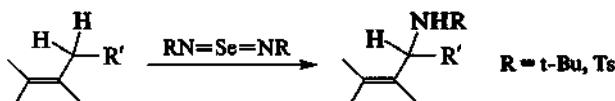


В реакции 12-10 обработка $\text{Z}-\text{CH}_2-\text{Z}'$ тозилазидом дает α -дiazосоединение посредством диазопереноса. Если эту реакцию проводить с соединением, имеющим только одну группу Z, например с амидом, конкурирующим процессом становится формирование азида через образование енолят-аниона²²⁴. Предпочтительному образованию азида будут способствовать наличие K^+ в качестве противоиона енолята, а не Na^+ или Li^+ , и использование 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилазида вместо TsN_3 . Реакция с амидами, имеющими хиральный заместитель R' , как в производном оксазолидинона 29, происходит стереоселективно; продукт можно превратить в оптически активную аминокислоту²²⁴.



12-12 Прямое аминирование по активированному положению

Алкиламино-де-гидрирование и т. п.



Алкены можно аминировать²²⁵ по аллильному положению обработкой их растворами имидоселеновых соединений $\text{R}-\text{N}=\text{Se}=\text{N}-\text{R}$ ²²⁶. Эта реакция, подобная аллильному окислению алкенов под действием SeO_2 (см. реакцию 19-14), была проведена с соединениями, в которых $\text{R} = t\text{-Bu}$ и Ts . Описано также применение имидосернистых соединений $\text{TsN}=\text{S}=\text{NTs}$ ²²⁷, а также $\text{PhNHOH}-\text{FeCl}_2/\text{FeCl}_3$ ²²⁸. Аминирование бензильных положений можно провести с помощью $t\text{-BuOOCONHTs}$ в присутствии каталитических

²²⁴ Evans, D. A.; Britton, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 6881 и ссылки, приведенные там же.

²²⁵ См. Sheradsky, T. в Patai, S. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement F*, pt. 1, Wiley, NY, 1982, pp. 395–416.

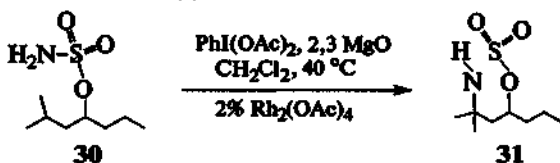
²²⁶ Sharpless, K. B.; Hori, T.; Truesdale, L. K.; Dietrich, C. O. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 269; Kresze, G.; Münsterer, H. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3561. Обзор см.: Cheikh, R. B.; Chaabouni, R.; Laurent, A.; Mison, P.; Nafti, A. *Synthesis* 1983, 685, pp. 691–696.

²²⁷ Sharpless, K. B.; Hori, T. *J. Org. Chem.* 1979, 41, 176. Другие реагенты см. Tsushima, S.; Yamada, Y.; Onami, T.; Oshima, K.; Chaney, M. O.; Jones, N. D.; Swartzendruber, J. K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1989, 62, 1167.

²²⁸ Srivastava, R. S.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 8739.

количеств $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ²²⁹. Сообщалось об энантиоселективном аллильном аминировании с использованием органических катализаторов²³⁰, а также Rh-катализируемом аминировании бензильного положения²³¹.

Атом водорода, связанный с третичным алкилом, можно заместить в некоторых случаях посредством внедрения азота по связи C-H. Реакция сульфаматэфира (30) с $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, MgO и двухядерным карбоксилатом Rh в качестве катализатора дает окситиазинан (31)²³². Формально это превращение является окислением, подобным же образом первичные карбаты превращают в оксазолидин-2²³³.

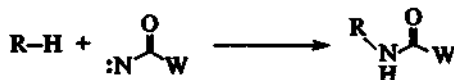


Аминирование 1,3-дикарбонильных соединений из соответствующих гидразонов можно осуществить с помощью функционализированных динимидов и подходящего катализатора. Было описано энантиоселективное аминирование этим методом с использованием хирального гуанидинового катализатора²³⁴.

См. также реакцию 10-39.

12-13 Внедрение нитронов

СН-[Ацилимино]-внедрение и т. д.



Карбонилнитрены :NCOW ($W = R'$, Ar или OR') являются очень реакционноспособными структурами (см. т. 1, разд. 5.5); они внедряются в связь C—H алканов с образованием амидов ($W = R'$ или Ar) или карбаматов ($W = OR'$)²³⁵. Образование нитренов обсуждалось в т. 1, разд. 5.5. Реакционная способность связи C—H в алканах по отношению к этой реакции уменьшается в ряду: третичная > вторичная > первичная²³⁶. Нитрены в этих условиях гораздо более селективны (менее реакционноспособны), чем карбены (реакция 12-17)²³⁷. Имеются указания на то, что в реакцию вступают только синглетные, а не триплетные нитрены²³⁸. В случае хирального атома углерода наблюдается сохранение

229 Kohmura, Y.; Kawasaki, K.; Katsuki, T. *Synlett*, 1997, 1456.

²³⁰ Poulsen, T. B.; Alemparte, C.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11614.

²³¹ Fiori, J. W.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 562.

²³² Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 6935.

²³³ Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 598.

²³⁴ Terada, M.; Nakano, M.; Ube, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 16044.

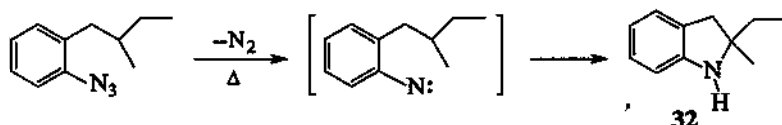
235 Cm. Lwowski, W. B Lwowski, W. *Nitrenes*, Wiley, NY, 1970, pp. 199–207.

236 Cm. Maslak, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8201.

²³⁷ C. M. Alewood, P. F.; Kazmaier, P. M.; Rauk, A. J. *Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 5466.

238 Cm. Inagaki, M.; Shingaki, T.; Nagai, T. *Chem. Lett.* 1981, 1419.

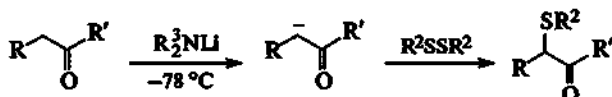
конфигурации²³⁹. Механизм реакции, по-видимому, подобен механизму простого одностадийного внедрения карбенов (реакция 12-21). Внедрение по связям C–H характерно также для других нитренов, например для цианонитрена (NCN)²⁴⁰ и арилнитренов (NAr)²⁴¹, однако алкилнитрены обычно подвергаются перегруппировке до того, как они успевают прореагировать с алканом. Описано катализируемое Au(III) внедрение нитренов по ароматическим и бензильным группам C–H²⁴². N-Карбамоилнитрены в реакциях внедрения часто приводят к смеси продуктов, однако известны и исключения²⁴³, в основном, в реакциях циклизации²⁴⁴. Например, при нагревании 2-(2-метилбутил)фенилазида получается примерно 60% 2-этил-2-метилиндолина (32)²³⁹. Известны энантиоселективные реакции внедрения нитрена²⁴⁵.



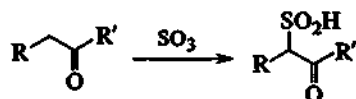
Г. Сера как электрофил

12-14 Сульфенилирование, сульфуризация и селенирование кетонов и сложных эфиров карбоновых кислот

Алкилтио-де-гидрирование и т. д.



Сульфуризация или сульфо-де-гидрирование



Кетоны, сложные эфиры (включая лактоны)²⁴⁶ и амиды (включая лактамы)²⁴⁷ можно сульфенилировать²⁴⁸ по α-положению путем превращения их в енолят-ионы (см. т. 1, разд. 8.6, п. 7) и последующей обработки ди-

²³⁹ Smolinsky, G.; Feuer, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 3085.

²⁴⁰ См. Anastassiou, A. G.; Shepelavy, J. N.; Simmons, H. E.; Marsh, F. D. в Lwowski, W. *Nitrenes*, Wiley, NY, 1970, pp. 305–344.

²⁴¹ См. Scriven, E. F. V. *Azides and Nitrenes*, Academic Press, NY, 1984, pp. 95–204.

²⁴² Li, Z.; Capretto, D. A.; Rahaman, R. O.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12058.

²⁴³ См. также Meinwald, J.; Aue, D. H. *Tetrahedron Lett.* 1967, 2317.

²⁴⁴ См. список примеров со ссылками в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1148–1149.

²⁴⁵ См. Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* 2003, 103, 2905.

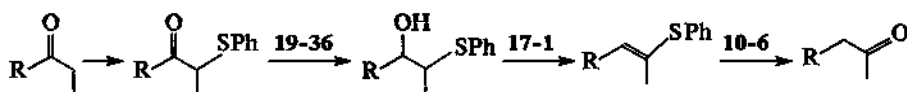
²⁴⁶ См. Trost, B. M. *Pure Appl. Chem.* 1975, 43, 563, pp. 572–578; Caine, D. в Augustine, R. L. *Carbon–Carbon Bond Formation*, Vol. 1, Marcel Dekker, NY, 1979, pp. 278–282.

²⁴⁷ Gassman, P. G.; Balchunis, R. J. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3236.

²⁴⁸ См. Sandrinelli, F.; Fontaine, G.; Perrio, S.; Beslin, P. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6916.

сульфидом²⁴⁹. Реакция, показанная выше для кетонов, является нуклеофильным замещением по атому серы. Аналогичным образом можно получить α -фенилселенокетоны ($RCH(SePh)COR'$) и сложные α -фенилселеноэфиры ($RCH(SePh)COOR'$)²⁵⁰, действуя на соответствующие еноляти-анионы $PhSeBr$ ²⁵¹, $PhSeSePh$ ²⁵² или $PhSe(O)OSe(O)Ph$ (бензолселениновым ангидридом)²⁵³ и подобными реагентами. Еще один метод введения фенилселеногруппы в α -положение кетонов заключается в простой обработке раствора кетона в этилацетате таким реагентом, как $PhSeCl$ (но не $PhSeBr$) при комнатной температуре²⁵⁴. Этот подход применим также к альдегидам, но не к сложным эфирам. Сообщалось об использовании N -фенилселенофалимиды для превращения кетонов²⁵⁵ и альдегидов²⁵⁶ в производные α - $PhSe$. Силиловые эфиры енолов превращали в α -тио-алкил- и α -тиоарилкетоны путем сульфенилирования посредством ароматизации добавленного моно- O,S -ацетала хинона в присутствии Me_3SiOTf ²⁵⁷.

α -Селено- и α -сульфенилзамещенные карбонильные соединения, полученные по этой реакции, можно превратить в α,β -ненасыщенные карбонильные соединения (реакция 17-12). Реакция сульфенилирования была также использована²⁵⁸ как ключевая стадия в последовательности, с помощью которой карбонильную группу перемещают в соседнее положение²⁵⁹.



Альдегиды, кетоны и карбоновые кислоты, содержащие α -атомы водорода, можно сульфировать триоксидом серы²⁶⁰. Механизм предположительно подобен тому, что в реакции 12-4. Сульфуризация также была достигнута для винильного водорода.

OS IV, 846, 862; VI, 23, 109; VIII, 550.

²⁴⁹ Другие реагенты см. в Scholz, D. *Synthesis* 1983, 944.

²⁵⁰ См. Back, T. G. в Liotta, D. C. *Organoselenium Chemistry*, Wiley, NY, 1987, pp. 1-125; Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon, Elmsford, NY, 1986, pp. 95-98.

²⁵¹ Brocksom, T. J.; Petragnani, N.; Rodrigues, R. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 2114. См. также Liotta, D. *Acc. Chem. Res.* 1984, 17, 28.

²⁵² Grieco, P. A.; Miyashita, M. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 120. См. Miyoshi, N.; Yamamoto, T.; Kambe, N.; Murai, S.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 4813.

²⁵³ Barton, D. H. R.; Morzycki, J. W.; Motherwell, W. B.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 1044.

²⁵⁴ Sharpless, K. B.; Lauer, R. F.; Teranishi, A. Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 6137.

²⁵⁵ Cossy, J.; Furet, N. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7755.

²⁵⁶ Wang, W.; Wang, K.; Li, H. *Org. Lett.* 2004, 6, 2817.

²⁵⁷ Matsugi, M.; Murata, K.; Gotanda, K.; Nambu, H.; Anilkumar, G.; Matsumoto, K.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2434.

²⁵⁸ Trost, B. M.; Hiroi, K.; Kurozumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 438.

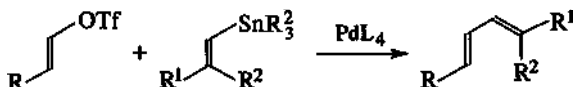
²⁵⁹ См. OS VI, 23, 109; 68, 8. См. также Morris, D. G. *Chem. Soc. Rev.* 1982, 11, 397; Kane, V. V.; Singh, V.; Martin, A.; Doyle, D. L. *Tetrahedron* 1983, 39, 345.

²⁶⁰ См. Gilbert, E. E. *Sulfonation and Related Reactions*, Wiley, NY, 1965, pp. 33-61.

Д. Углеродные реагенты

12-15 Арилирование и алкенилирование алкенов

Алкилирование или алкил-де-оксисульфуризация (де-галогенирование), арилирование или арил-де-оксисульфуризация (де-галогенирование) и т. д.



Винилтрифлаты ($\text{C}=\text{C}-\text{OSO}_2\text{CF}_3$) взаимодействуют с производными винилолова в присутствии палладиевых катализаторов с образованием диенов по реакции сочетания Стилле²⁶¹. Чаще всего палладиевые катализаторы содержат фосфиновые или бисфосфиновые лиганды²⁶², однако применяют и другие лиганды²⁶³, в частности трифениларсиновые²⁶⁴. Винилтрифлаты можно получить из анион-енолята в результате реакции с N-фенилтрифлимидом²⁶⁵. Соединения винилолова обычно получают в результате реакции алкина с галогенидом триалкилолова (см. реакции 15-17 и 15-21)²⁶⁶. Реакция кросс-сочетания Стилле является важной разновидностью основных реакций²⁶⁷, включая реакции кросс-сочетания вторичных галогенидов моноорганических соединений олова²⁶⁸. Реакции Стилле не мешают присутствие многих функциональных групп. Можно использовать винилгалогениды²⁶⁹ и аллельные соединения олова²⁷⁰. Возможны внутримолекулярные реакции²⁷¹. Сочетание по Стилле проводят также в условиях микроволнового облучения²⁷², во фторированных растворителях²⁷³ и сверхкритическом CO_2 (см. т. 1, разд. 9.4.2)²⁷⁴. Известно использование алкинов в качестве субстратов в сочетании Стилле²⁷⁵.

Эта реакция очень стереоселективна и протекает с сохранением геометрии фрагментов $\text{C}=\text{C}$, кроме того, обычно реакция региоспецифична по отношению к вновь образовавшейся σ -связи $\text{C}-\text{C}$. С этой реакцией

²⁶¹ Scott, W. J.; Crisp, G. T.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4630. См. в Roth, G. P.; Farina, V.; Liebeskind, L. S.; Pena-Cabrera, E. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 2191 — оптимизированный вариант проведения этой реакции. Также см. Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 3962; Reiser, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 2838.

²⁶² См. Zhou, W.-J.; Wang, K.-H.; Wang, J.-X. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 5599.

²⁶³ Gajare, A. S.; Jensen, R. S.; Toyota, K.; Yoshifuji, M.; Ozawa, F. *Synlett* 2005, 144. О реакциях без лигандов см. Yabe, Y.; Maegawa, T.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Tetrahedron* 2010, 66, 8654.

²⁶⁴ Lau, K. C. Y.; Chiu, P. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 1813.

²⁶⁵ McMurry, J. E.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 979.

²⁶⁶ См. Maleczka Jr., R. E.; Lavis, J. M.; Clark, D. H.; Gallagher, W. P. *Org. Lett.* 2000, 2, 3655.

²⁶⁷ Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* 1997, 50, 1; Li, J.-H.; Liang, Y.; Wang, D.-P.; Liu, W.-J.; Xie, Y.-X.; Yin, D.-L. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2832.

²⁶⁸ Powell, D. A.; Maki, T.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 510.

²⁶⁹ Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Braun, M. P.; Senanayake, C. B. W. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 919.

²⁷⁰ Badone, D.; Cardamone, R.; Guzzi, U. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5477.

²⁷¹ Segorbe, M. M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 1983.

²⁷² Larhed, M.; Hoshino, M.; Hadida, S.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 5583.

²⁷³ Olofsson, K.; Kim, S.-Y.; Larhed, M.; Curran, D. P.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4539.

²⁷⁴ Jessop, P. G.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Rev.* 1999, 99, 475.

²⁷⁵ Shi, Y.; Peterson, S. M.; Haberaecker III, W. W.; Bhum, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 2168.

связано кинсе-замещение²⁷⁶. С участием производных ArSnCl_3 сочетание по Стилле может быть выполнено в водном растворе KOH ²⁷⁷.

Арилгалогениды²⁷⁸, гетероарилгалогениды²⁷⁹ и гетероарилтрифлаты²⁸⁰ можно сочетать с винильными реагентами²⁸¹ при использовании Pd -катализатора. В некоторых случаях применяют Mo -катализатор²⁸². Сообщалось о медных катализаторах²⁸³ при сочетании в ионных жидкостях²⁸⁴. Винилгалогениды можно сочетать с алкенами с образованием диенов²⁸⁵. Реакция дигидрофурана с винилтрифлатами и палладиевым катализатором приводит к несопряженным диенам²⁸⁶. Этот пример показывает, что продукт образуется на стадии элиминирования, как и в реакции Хека (13-10), и в результате аллильной перегруппировки может произойти миграция двойной связи.

Обычный механизм реакции Стилле включает каталитический цикл²⁸⁷, в котором окислительное присоединение²⁸⁸ и восстановительная стадия элиминирования²⁸⁹ — более быстрые, по сравнению с переметаллированием Sn/Pd (скоростьопределяющая стадия)²⁹⁰. Представляется очень существенной координационная способность ненасыщенных частиц, и, вероятно, частицы, содержащие скоординированные молекулы растворителя, участвуют в электрофильном замещении с участием олова. Был предложен еще один механизм: окислительное присоединение винильных трифлатов к лигированному палладию дает *цис*-комплекс палладия, который быстро изомеризуется в *транс*-комплекс палладия и затем взаимодействует с оловоорганическим соединением с последующим включением $\text{S}_\text{E}2$ (циклического) механизма с высвобождением лиганда²⁹¹. Этот путь дает мостиковый интермедиат, и последующее отщепление XSnBu_3 приводит к образованию трехцентрового *цис*-комплекса палладия, который затем легко образует продукт сочетания²⁹¹. Удалось выделить большинство

²⁷⁶ Farina, V.; Hossain, M.A. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 6997.

²⁷⁷ Rai, R.; Aubrecht, K.B.; Collum, D.B. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3111.

²⁷⁸ Littke, A.F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 2411.

²⁷⁹ Clapham, B.; Sutherland, A. J. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 9033.

²⁸⁰ Schaus, J. V.; Panek, J. S. *Org. Lett.* 2000, 2, 469.

²⁸¹ См. Rousset, S.; Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Duchêne, A.; Parrain, J.-L. *Org. Lett.* 1999, 1, 701. Также см. Miniere, S.; Cintrat, J.-C. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 7385.

²⁸² Lindh, J.; Fardost, A.; Almeida, M.; Nilsson, P. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 2470; Sävmarker, J.; Lindh, J.; Nilsson, P. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 6886.

²⁸³ Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Chemistry: European J.* 2005, 11, 3294.

²⁸⁴ Li, J.-H.; Tang, B.-X.; Tao, L.-M.; Xie, Y.-X.; Liang, Y.; Zhang, M.-B. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 7488.

²⁸⁵ Voigt, K.; Schick, U.; Meyer, F. E.; de Meijere, A. *Synlett* 1994, 189.

²⁸⁶ Gilbertson, S. R.; Fu, Z.; Xie, D. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 365.

²⁸⁷ Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 3033; Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1986, 25, 508; Farina, V. в Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G. *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12, Pergamon, Oxford, U. K., 1995, Chapter 3.4; Brown, J. M.; Cooley, N. A. *Chem. Rev.* 1988, 88, 1031.

²⁸⁸ Amatore, C.; Jutand, A.; Suarez, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 9531 и ссылки, приведенные там же.

²⁸⁹ Ozawa, F.; Fujimori, M.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *Organometallics* 1986, 5, 2144; Tatsumi, K.; Hoffmann, R.; Moravski, A.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 4182; Loar, M. K.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 4174.

²⁹⁰ Deacon, G. B.; Gatehouse, B. M.; Nelson-Reed, K. T. *J. Organomet. Chem.* 1989, 359, 267.

²⁹¹ Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 11771.

основных интермедиатов этой реакции и с помощью масс-спектрометра охарактеризовать их (с ионизацией распыления)²⁹².

Циклопропилбороновые кислоты (см. реакцию 12-28) в присутствии палладиевого катализатора сочетаются с винилгалогенидами²⁹³ и винилтрифлатами²⁹⁴ с образованием винилциклопропанов. Винилбораты (см. реакцию 12-28) также сочетаются с винилтрифлатами с Pd-катализатором²⁹⁵. Винилтрифторбораты можно сочетать с аллильными хлоридами в условиях микроволнового облучения²⁹⁶, а винилгалогениды реагируют с винилтрифторборатами с образованием диенов с высокой стереоселективностью²⁹⁷. Известно о сочетании Стилле с енолами²⁹⁸. В одной из разновидностей этой реакции винильные трифлаты сочетаются с виниловыми эфирами в отсутствие Pd-катализатора, но с применением микроволн²⁹⁹.

Для получения продуктов по реакции Стилле доступны и другие методы. 1-Литийалкины сочетали с соединениями винилтеллура ($C\equiv C-TeBu$) с применением никелевого³⁰⁰ или палладиевого³⁰¹ катализаторов с образованием сопряженного енина. 2-Алкины ($R-C\equiv C-Me$) последовательно взаимодействуют с $HgCl_2$, $n-BuLi$ и $ZnBr_2$, а затем с винилиодидами в присутствии Pd-катализатора, в результате образуется несопряженный енин³⁰². Алкинильные группы можно сочетать с винильными с образованием енинов при реакции ацетиленидов серебра ($Ag-C\equiv C-R$) с винилтрифлатами и палладиевым катализатором³⁰³. В присутствии CuI и Pd винилтрифлаты³⁰⁴ или винилгалогениды³⁰⁵ сочетаются с терминальными алкинами. Производные алкинилцинка ($R-C\equiv C-ZnBr$) могут сочетаться с винилгалогенидами в присутствии палладиевого катализатора с образованием сопряженного енина³⁰⁶.

²⁹² Santos, L. S.; Rosso, G. B.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5809.

²⁹³ Zhou, S.-m.; Deng, M.-z. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3951.

²⁹⁴ Yao, M.-L.; Deng, M.-Z. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5034; Yao, M.-L.; Deng, M.-Z. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 9083.

²⁹⁵ Occhiato, E. G.; Trabocchi, A.; Guarna, A. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2459.

²⁹⁶ Kabalka, G. W.; Dadush, E.; Al-Masum, M. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 7459.

²⁹⁷ Molander, G. A.; Felix, L. A. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 3950.

²⁹⁸ Fu, X.; Zhang, S.; Yin, J.; McAllister, T. L.; Jiang, S. A.; Tann, C.-H.; Thiruvengadam, T. K.; Zhang, F. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 573. См. Vallin, K. S. A.; Larhed, M.; Johansson, K.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 4537.

²⁹⁹ Nishihara, Y.; Ikegashira, K.; Toriyama, F.; Mori, A.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2000, 73, 985.

³⁰⁰ Raminelli, C.; Gargalak Jr., J.; Silveira, C. C.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4927; Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 662.

³⁰¹ Zeni, G.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4619.

³⁰² Ma, S.; Zhang, A.; Yu, Y.; Xia, W. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 2287.

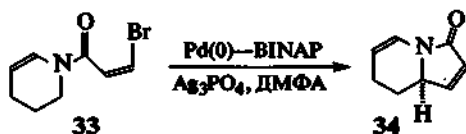
³⁰³ Dillinger, S.; Bertus, P.; Pale, P. *Org. Lett.* 2001, 3, 1661. См. Halbes, U.; Bertus, P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8641; Bertus, P.; Halbes, U.; Pale, P. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 4391.

³⁰⁴ Braga, A. L.; Emmerich, D. J.; Silveira, C. C.; Martins, T. L. C.; Rodrigues, O. E. D. *Synlett* 2001, 369.

³⁰⁵ Lee, J.-H.; Park, J.-S.; Cho, C.-G. *Org. Lett.* 2002, 4, 1171. Также см. Bates, C. G.; Saejueng, P.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* 2004, 6, 1441.

³⁰⁶ Negishi, E.; Qian, M.; Zeng, F.; Anastasia, L.; Babinski, D. *Org. Lett.* 2003, 5, 1597.

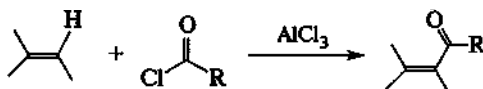
Алкильные группы могут сочетаться с винильной группой с образованием замещенных алкенов. Реакция винилиодидов и EtZnBr в присутствии Pd -катализатора приводит к этилалкену ($\text{C}=\text{C}-\text{Et}$)³⁰⁷. При участии же палладиевого катализатора алифатические алкилбромиды взаимодействуют с производными винилола с образованием алкилированных алкенов³⁰⁸. Аллильные тозилаты связывали с сопряженными алкенами с Pd -катализатором, в результате получали несопряженный диен³⁰⁹. Сообщалось о внутримолекулярной реакции сочетания, в которой алкениламид 33 реагировал с Ag_3PO_4 и хиральным палладиевым катализатором с энантиоселективным образованием соединения 34³¹⁰.



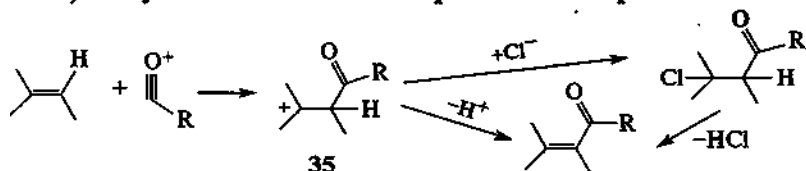
Реакции сочетания алкенов и ароматических соединений (арилирование алкенов) рассмотрены при обсуждении реакции 13-10.

12-16 Ацилирование по алифатическому атому углерода

Ацилирование или ацил-де-гидрирование



Алкены можно ацилировать ацилгалогенидами в присутствии каталитических количеств кислот Льюиса; по существу, происходит реакция Фриделя—Крафта (11-17) при алифатическом атоме углерода³¹¹. Продукт реакции может образоваться одним из двух способов. Вначале ацил-катион (RCO^+ или ацилгалогенид — свободный или в комплексе, см. реакцию 11-17) атакует π -связь алкена с образованием карбокатиона 35.



Ион 35 может либо потерять протон, либо присоединить хлорид-ион. Если он теряет протон, продуктом является ненасыщенный кетон; механизм превращения подобен тетраэдрическому механизму, описанному в т. 3, разд. 16.1.1, но с обратным распределением зарядов. При

387 Abarbri, M.; Parrain, J.-L.; Kitamura, M.; Noyori, R.; Duchêne, A. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 7475.

308 Menzel, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3718.

309 Tsukada, N.; Sato, T.; Inoue, Y. *Chem. Commun.* 2003, 2404.

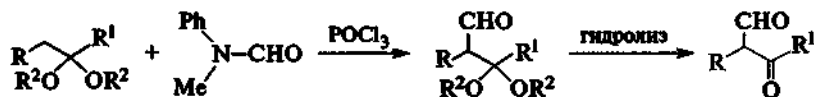
³¹⁰ Kiewel, K.; Tallant, M.; Sulikowski, G. A. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6621.

311 Cm. Groves, E. E. *Chem. Soc. Rev.* 1972, 1, 73; Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. & Patai, S. *The Chemistry of the Carbonyl Group*, Vol. 1, Wiley, NY, 1966, pp. 259–266, 270–273; Nenitzescu, C. D.; Balaban, A. T. & Olah, G. A. *Friedel–Crafts and Related Reactions*, Vol. 3, Wiley, NY, 1964, pp. 1033–1152.

реакции с хлорид-ионом продуктом является β -галогенкетон, который можно выделить, так что результатом реакции является присоединение по двойной связи (см. реакцию 15-47). Кроме того, β -галогенкетон может в условиях реакции терять HCl с образованием ненасыщенного кетона, тогда реакция соответствует механизму присоединения—отщепления. В случае несимметричных алкенов образуется более устойчивый алкен [более замещенный и (или) сопряженный алкен, что согласуется с правилом Марковникова, см. т. 3, разд. 15.7]. Иногда вместо ацилгалогенидов используют ангидриды и карбоновые кислоты (последние с протонной кислотой, например с безводной HF , H_2SO_4 или с полифосфорной кислотой в качестве катализатора). В ряде случаев при использовании некоторых субстратов и катализаторов в ходе реакции наблюдается миграция двойной связи, как, например, при ацилировании 1-метилциклогексена уксусным ангидридом в присутствии хлорида цинка, когда основным продуктом является 6-ацетил-1-метилциклогексен³¹².

Сопряженные диены можно ацилировать при действии ацил- или алкилтетракарбонила кобальта с последующим разложением образующихся π -алкилкарбонильных производных в условиях катализа основаниями³¹³ (π -алкилметаллические комплексы обсуждались в т. 1, разд. 3.3.1). Реакция носит общий характер. В случае несимметричных диенов замещению ацильной группой легче всего подвергается *цис*-связь, затем концевая алкеновая группа, а труднее всего *транс*-связь. Наиболее подходящими для реакции являются сильные основания, стерически затрудненные амины, такие как дициклогексилэтиламин. Ацилирование виниловых эфиров достигали при действии ароматических ацилхлоридов и оснований в присутствии палладиевого катализатора: $\text{ROCH}=\text{CH}_2 \rightarrow \text{ROCH}=\text{CHCOAr}$ ³¹⁴.

Формилирование алкенов можно осуществить с помощью N -ди-замещенных формамидов и POCl_3 ³¹⁵. Это реакция Вильсмайера применительно к алифатическому ряду (см. реакцию 11-18). Формилирование по Вильсмайеру можно также провести по α -положению ацеталей и кеталей, получая после гидролиза продуктов кетоальдегиды или диальдегиды³¹⁶. В разновидности этой реакции нагревание 1,1-дибромалкена со вторичным амином в водном ДМФА приводит к соответствующему амиду³¹⁷.



³¹² Deno, N. C.; Chafetz, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 3940. См. и другие примеры: Grignon-Dubois, M.; Cazaux, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1986, 332.

³¹³ См. Heck, R. F. в Wender, I.; Pino, P. *Organic Syntheses via Metal Carbonyls*, Vol. 1, Wiley, NY, 1968, pp. 388–397.

³¹⁴ Andersson, C.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4257.

³¹⁵ См. Burn, D. *Chem. Ind. (London)* 1973, 870; Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbonyl Group*, Vol. 1, Wiley, NY, 1966, pp. 281–282.

³¹⁶ Youssefyeh, R. D. *Tetrahedron Lett.* 1964, 2161.

³¹⁷ Shen, W.; Kunzer, A. *Org. Lett.* 2002, 4, 1315.

Ацетилирование ацеталей или кеталей может быть осуществлено с помощью уксусного ангидрида и эфирата BF_3 ³¹⁸. Механизм этой реакции также включает атаку по атому углерода алкенильной группы, так как в качестве интермедиатов образуются эфиры енолов³¹⁸. Кетоны подвергаются формилированию по α -положению под действием монооксида углерода и сильного основания³¹⁹.

OS IV, 555, 560; VI, 744. См. также OS VI, 28.

12-17 Превращение енолятов в простые и сложные силиловые эфиры енолов и сложные силилсульфонатные эфиры енолов

3/O-триметилсиллил-де-гидрирование



Силиловые эфиры енолов³²⁰ — важные реагенты в органическом синтезе (см., например, реакции 10-68, 12-4, 15-24, 15-64 и 16-36). Их получают обработкой кетонов основаниями, т. е. превращая их в еноляты, и последующим добавлением триалкилхлорсилана. Используются также другие силилирующие агенты³²¹: такие сильные основания, как диизо-пропиламид лития (ЛДА), и более слабые основания (например, Et_3N)³²². В некоторых случаях основание и силилирующий реагент применяют одновременно³²³. Для синтеза используют также еноляты, полученные другими способами (например, как показано в реакции 10-58)³²⁴. Реакцию можно распространять на альдегиды, если в качестве основания применять КН в 1,2-диметоксиэтане³²⁵. Использование такого мягкого основания, как гексаметилдисилазан $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$, и последующее добавление Me_3SiH позволяют превращать кетоны или альдегиды в простые силиловые эфиры енолов в очень мягких условиях³²⁶. Циклические кетоны можно превратить в силиловые эфиры енолов в присутствии ациклических кетонов при

³¹⁸ Youssefyeh, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 3901.

³¹⁹ См. van der Zeeuw, A. J.; Gersmann, H. R. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1965, 84, 1535.

³²⁰ См. Poirier, J. *Org. Prep. Proced. Int.* 1988, 20, 319; Brownbridge, P. *Synthesis* 1983, 1, 85; Colvin, E. W. *Silicon Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, NY, 1988; Colvin, E. W. в Hartley, C. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 4, Wiley, NY, pp. 539–621; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* 1982, 11, 493.

³²¹ См. Mizhiritskii, M. D.; Yuzhelevskii, Yu. A. *Russ. Chem. Rev.* 1987, 56, 355. Список реагентов со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1488–1491.

³²² Использовался также ди-*ntet*-бутилмагний. См. Kerr, W. J.; Watson, A. J. B.; Hayes, D. *Synlett* 2008, 1386.

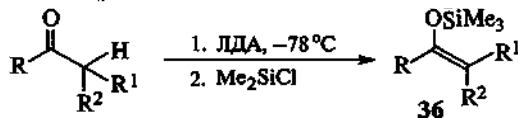
³²³ Corey, E. J.; Gross, A. W. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 495. Также см. Lipshutz, B. H.; Wood, M. R.; Lindsley, C. W. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 4385.

³²⁴ См. Cahiez, G.; Figadere, B.; Clery, P. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 6295.

³²⁵ Ladjama, D.; Riehl, J. J. *Synthesis* 1979, 504. См. Orban, J.; Turner, J. V.; Twitchin, B. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5099.

³²⁶ Miller, R. D.; McKean, D. R. *Synth. Commun.* 1982, 12, 319. См. также Ahmad, S.; Khan, M. A.; Iqbal, J. *Synth. Commun.* 1988, 18, 1679.

действии Me_3SiBr , бромида тетрафенилстибиума (Ph_4SbBr) и азириди-на³²⁷. Эффективный реагент для превращения кетонов в простой силило-вый эфир енола — бис(триметилсилил)ацетамид — как правило, дает термо-динамический продукт (см. ниже)³²⁸. Простые силиловые эфиры енолов также получали прямой реакцией кетона и силана (R_3SiH) с комплексом Pt в качестве катализатора³²⁹.



В случае замещенных кетонов обычно образуются (*Z*)- и (*E*)-изомеры. Для структуры 36 енол представляет собой (*Z*)-изомер, если R^1 — старшая группа, или (*E*)-изомер, если R^2 — старшая группа. В некоторых случаях можно контролировать селективность с преобладающим образованием одного изомера по сравнению с другим. Обработка 2-метил-3-пентано-на диизопропиламидом лития (ТГФ, -78°C), например, дает смесь (*Z*)- и (*E*)-енолятов в соотношении 40:60³³⁰. На селективность влияют многие факторы: природа основания, используемого для образования енолята, растворитель, температура, сопряженная кислота используемого основания и тип карбонильного субстрата. В целом равновесные (термодинамические) условия [протонные растворители (такие как, этанол, вода или аммиак), образование основанием более сильной сопряженной кислоты, чем исходный кетон, противоионы с более ионным характером связи (например, K или Na), более высокие температуры и большее время реакции] обычно приводят к преобладающему содержанию (*E*)-изомера. Напротив, кинетические условия [апротонные растворители (например, эфир или ТГФ), образование основанием сопряженной кислоты слабее, чем исходный кетон, противоионы с более ковалентным характером связи (например, Li), пониженная температура и относительно малое время реакции] приводят к преобладанию (*Z*)-изомера в смеси продуктов. Однако предсказать их соотношение не всегда легко. Тот или иной изомер может образовываться из альдегидов в зависимости от природы Rh-катализатора³³¹.

Диизопропиламид магния используют для получения кинетических силиловых эфиров енолов с практически количественным выходом³³². Реакция с $\text{Me}_3\text{SiCl/KI}$ в ДМФА дает преимущественно термодинамический силиловый эфир енола³³³.

³²⁷ Fujiwara, M.; Baba, A.; Matsuda, H. *Chem. Lett.* 1989, 1247.

³²⁸ Smietana, M.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* 2001, 3, 1037. См. также Tanabe, Y.; Misaki, T.; Kurihara, M.; Iida, A.; Nishii, Y. *Chem. Commun.* 2002, 1628.

³²⁹ Ozawa, F.; Yamamoto, S.; Kayagishi, S.; Hiraoka, M.; Ideda, S.; Minami, T.; Ito, S.; Yoshifuji, M. *Chem. Lett.* 2001, 972. См. Blackwell, J. M.; Morrison, D. J.; Piers, W. E. *Tetrahedron* 2002, 58, 8247; Mori, A.; Kato, T. *Synlett* 2002, 1167.

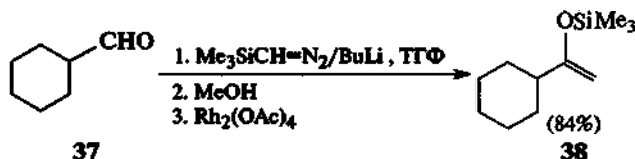
³³⁰ Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleschick, W. A.; Pirrung, M. A.; Sohn, J. E.; Lampe, J. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1066.

³³¹ Vitale, M.; Lecourt, T.; Sheldon, C. G.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2524.

³³² Lessene, G.; Tripoli, R.; Cazeau, P.; Biran, C.; Bordeau, M. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4037. Также см. Patonay, T.; Hajdu, C.; Jeko, J.; Levai, A.; Micskei, K.; Zucchi, C. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1373.

³³³ Lin, J.-M.; Liu, B.-S. *Synth. Commun.* 1997, 27, 739.

Интересный синтез простых силиловых эфиров енолов сопровождается удлинением молекулярной цепочки альдегида. Альдегиды превращаются в простой силиловый эфир енола кетона при взаимодействии с литий(триметилсилил)дiazометаном (ЛТМСД), а затем с диродиевым катализатором³³⁴. Первая стадия реакции [полученного *in situ* по реакции бутиллития с (триметилсилил)дiazометаном] с альдегидом (например, 37) дает продукт присоединения алкоголята. Протонирование, а затем захват катализатором 1,2-гидрида приводит к простому силиловому эфиру енола (38). Тот же продукт может быть получен из производных ацилоинов (см. реакцию 19-78)³³⁵.



Енолацетаты обычно получают по реакции енолят-аниона с подходящим ацилирующим реагентом³³⁶. Енолят-анионы взаимодействуют с ацилгалогенидами и с ангидридами с образованием продуктов ацилирования. Возможно и одновременное протекание С-ацилирования и О-ацилирования, но, как правило, О-ацилирование преобладает³³⁷. Заметим, соотношение этих процентов очень сильно определяется средой и электронными эффектами в енолят-анионе³³⁸. Енолы О-бензоата образуются с хорошим выходом из альдегидов или 1,3-дикетонов в присутствии CuBr и *tert*-бутилгидропероксида³³⁹. Подобным методом можно получать сложные сульфонатсилиловые эфиры, если вместо ангидридов карбоновых кислот использовать ангидриды сульфоновых кислот. Для получения силиленового трифлатного эфира енола из кетонов применяли трифлирующий агент по полимерной подложке в присутствии диизопропилэтиламина³⁴⁰.

Если силиловый эфир енолов является триметилсилильным производным ($\text{Me}_3\text{Si}-\text{O}-\text{C}=\text{C}$), обработка его метиллитием приведет к литиевому енолят-аниону и триметилсилану (Me_3SiH)³⁴¹.

OS VI, 327, 445; VII, 282, 312, 424, 512; VIII, 1, 286, 460; IX, 573. См. также OS VII, 66, 266. Превращение кетонов в винилтрифлаты³⁴² см. в OS VIII, 97, 126.

³³⁴ Aggarwal, V. K.; Sheldon, C. G.; Macdonald, G. J.; Martin, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10300.

³³⁵ Robertson, B. D.; Hartel, A. M. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2088.

³³⁶ Синтез енолацетатов см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, 1484–1485.

³³⁷ См. Krapcho, A. P.; Diamanti, J.; Cayen, C.; Bingham, R. *Org. Synth. Coll. Vol. V* 1973, 198.

³³⁸ См. Honda, T.; Namiki, H.; Kudoh, M.; Watanabe, N.; Nagase, H.; Mizutani, H. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 5927.

³³⁹ Yoo, W.-J.; Li, C.-J. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 6266.

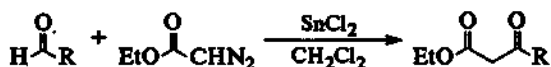
³⁴⁰ Wentworth, A. D.; Wentworth, Jr., P.; Mansoor, U. F.; Janda, K. D. *Org. Lett.* 2000, 2, 477.

³⁴¹ House, H. O.; Czuba, L. J.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 2324.

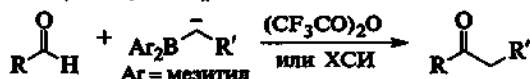
³⁴² Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6299.

12-18 Превращение альдегидов в сложные β-кетозэфиры или кетоны

Алкоксикарбонилалкилирование или алкоксикарбонилалкил-де-гидрирование



Сложные β-Кетозэфиры получают действием диэтилового эфира диазоуксусной кислоты (диэтилдиазоацетата) на альдегиды в присутствии каталитического количества кислоты Льюиса, такой как SnCl_2 , BF_3 или GeCl_2 , при этом выходы составляют от умеренных до высоких³⁴³. Реакция пригодна как для алифатических, так и ароматических альдегидов, но первые взаимодействуют быстрее, чем вторые, и разница в скорости не достаточна, чтобы обеспечить селективную реакционную способность. В аналогичном процессе альдегиды вступают в реакцию с определенными карбанионами, стабилизированными бором в присутствии $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ или N-хлорсукцинимидом (ХСИ) с образованием кетонов³⁴⁴.

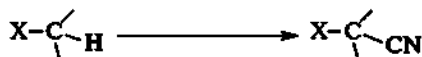


Кетоны можно синтезировать из арилальдегидов (ArCHO) обработкой комплексом родия $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Rh}(\text{CO})\text{Ar}'$, при этом Ar присоединяется к альдегиду с образованием кетона $\text{Ar}-\text{CO}-\text{Ar}'$ ³⁴⁵. В реакции, катализируемой родием, арилальдегиды взаимодействуют с $\text{Me}_3\text{SnAr}'$ с образованием диарилкетона $(\text{Ar}-\text{CO}-\text{Ar}')$ ³⁴⁶.

Ацилирование арилгалогенидов альдегидами дает арилкетоны в присутствии Pd-катализатора³⁴⁷.

12-19

Цианирование или циано-де-гидрирование



Существует несколько реакций, в которых группа $\text{C}-\text{H}$ замещается на $\text{C}-\text{CN}$. Практически во всех случаях замещаемый водород расположен у атома углерода, который находится в α-положении к гетероатому или функциональной группе. Есть несколько примеров.

Введение цианогруппы в α-положение к карбонильной группе кетонов может быть достигнуто путем предварительного формирования енолят-аниона под действием литийдиизопропиламида в тетрагидрофуране с последующим добавлением этого раствора к TsCN при -78°C ³⁴⁸. Продукты образуются с выходами от умеренных до высоких, но реакция

³⁴³ Holmquist, C. R.; Roskamp, E. J. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3258.

³⁴⁴ Pelter, A.; Smith, K.; Elgendy, S.; Rowlands, M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5643.

³⁴⁵ Krug, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 1674.

³⁴⁶ Pucheault, M.; Darses, S.; Genet, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15356.

³⁴⁷ Ruan, J.; Saidi, O.; Iggo, J. A.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 10510.

³⁴⁸ Kahne, D.; Collum, D. B. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 5011.

неприменима к метилкетонам. Обработка $\text{TMS-CH}_2\text{N(Me)C=N-t-Bu}$ втор-бутилитием и $\text{R}_2\text{C=O}$, а затем иодметаном и NaOMe приводит к нитрилу $(\text{R}_2\text{CH-CN})$ ³⁴⁹.



Было описано цианирование в α -положении к азоту, в частности на примере производных N,N -диметиланилина. Обработка каталитическим количеством RuCl_3 в присутствии кислорода и NaCN приводит к соответствующему цианометилмину³⁵⁰. Сообщалось также о превращении третичных аминов в α -цианамины в присутствии FeCl_2 и t-BuOOH ³⁵¹.

В различного рода реакциях нитросоединения α -цианируются действием CN^- или $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ ³⁵². Механизм, вероятно, включает образование ион-радикалов. В еще одной реакции вторичные амины превращаются в α -цианамины действием фенилселенинового ангидрида и NaCN или Me_3SiCN ^{353, 354}. Другие специальные реакции основаны на превращении ароматической метильной группы (например, в толуоле) в дианогруппу: например, из толуола получают бензонитрил³⁵⁵.

12-20 Алкилирование алканов

Алкилирование или алкил-де-гидрирование



Алканы можно алкилировать при обработке их растворами устойчивых карбокатионов³⁵⁶ (см. т. 1, разд. 5.1.2), но такие карбокатионы и их наиболее распространенные смеси не всегда доступны. В типичном эксперименте обработка пропана изопропиловым фторантимонатом $(\text{Me}_2\text{HC}^+ \text{SbF}_6^-)$ дает 26% 2,3-диметилбутана, 28% 2-метилпентана, 14% 3-метилпентана, 32% *n*-гексана, а также некоторое количество бутанов, пентанов (образованных по реакции 12-47) и высших алканов. Отчасти смесь образуется благодаря межмолекулярному обмену водорода $(\text{RH} + \text{R}'^+ \rightarrow \text{R}^+ + \text{R}'\text{H})$, который осуществляется намного быстрее алкилирования, так что продуктами алкилирования оказываются также производные новых алканов и карбокатионы, образующиеся при реакции обмена. Кроме того, присутствующие в реакционной смеси карбокатионы подвергаются перегруппировке (см. т. 4, гл. 18), в результате которой

³⁴⁹ Santiago, B.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 5839.

³⁵⁰ North, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 4126.

³⁵¹ Han, W.; Ofial, A. R. *Chem. Commun.* 2009, 5024.

³⁵² Kornblum, N.; Singh, N. K.; Kelly, W. J. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 332.

³⁵³ Barton, D. H. R.; Billon, A.; Boivin, J. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 1229.

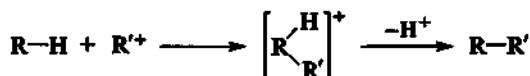
³⁵⁴ Lemaire, M.; Doussot, J.; Guy, A. *Chem. Lett.* 1988, 1581. См. также Hayashi, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* 1987, 1811.

³⁵⁵ Zhou, W.; Zhang, L.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 7094.

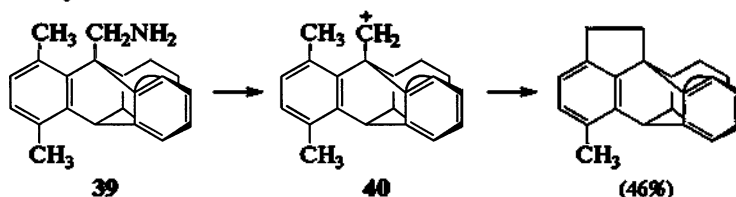
³⁵⁶ Olah, G. A.; Mo, Y. K.; Olah, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 4939. См. Olah, G. A.; Farooq, O.; Prakash, G. K. S.; Hill, C. L. *Activation and Functionalization of Alkanes*, Wiley, NY, 1989, pp. 27-78; ссылка 48; Fabre, P.; Devynck, J.; Tremillon, B. *Chem. Rev.* 1982, 82, 591. Также см. Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Williams, R. E.; Field, L. D.; Wade, K. *Hypercarbon Chemistry*, Wiley, NY, 1987.

возникают новые карбокатионы. Таким образом, получается смесь продуктов, представляющая собой сочетание всех имеющихся в системе углеводородов и всех карбанионов. В соответствии с рядом относительной устойчивости вторичные алкил-катионы алкилируют алканы с большей легкостью, чем третичные (так, *трет*-бутил-катион вообще не алкилирует метан или этан). Первичные алкил-катионы крайне неустойчивы, однако алкилирование удается осуществить с помощью комплексов, образуемых CH_3F или $\text{C}_2\text{H}_5\text{F}$ и SbF_5 ³⁵⁷.

Механизм алкилирования можно представить следующим образом (подобно механизму, показанному для реакции обмена водорода в присутствии суперкислот, 12-1):



Именно посредством подобных последовательных реакций в растворах суперкислот (см. т. 1, разд. 5.1.2) простые алканы, такие как метан и этан, дают *трет*-бутил-катионы³⁵⁸.



Сообщалось о внутримолекулярном внедрении. Положительно заряженный углерод карбокатиона 40, полученный из триптициниевой соли соединения диазония 39, взаимодействует с CH_3 -группой в непосредственной близости с ней³⁵⁹.

12-21 Внедрение карбенов

CH-Метилен-внедрение



Высокорекционноспособные метиленовые частицы (:CH_2) внедряются по связям C-H³⁶⁰ как алифатических, так и ароматических соединений³⁶¹, хотя в последнем случае возможно также расширение кольца (см. реакцию 15-64). По сути, это реакция гомологизации³⁶². Из-за неселективности реакция внедрения метилена имеет ограниченное применение

³⁵⁷ Olah, G. A.; DeMember, J. R.; Shen, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 4952. См. также Sommer, J.; Muller, M.; Laali, K. *Nouv. J. Chem.* 1982, 6, 3.

³⁵⁸ Например, Hogeveen, H.; Roobeek, C. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1972, 91, 137.

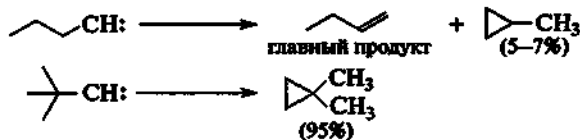
³⁵⁹ Yamamoto, G.; Oki, M. *Chem. Lett.* 1987, 1163.

³⁶⁰ Впервые упоминалось в работе Meerwein, H.; Rathjen, H.; Werner, H. *Ber.* 1942, 75, 1610. См. Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* 2010, 110, 704; Bethell, D. в McManus, S. P. *Organic Reactive Intermediates*, Academic Press, NY, 1973, pp. 92-101; Kirmse, W. *Carbene Chemistry*, 2nd ed., Academic Press, NY, 1971, pp. 209-266.

³⁶¹ Terao, T.; Shida, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1964, 37, 687. См. также Moss, R. A.; Fede, J.-M.; Yan, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 9878.

³⁶² См. Marek, I. *Tetrahedron* 2002, 58, 9463.

(см. т. 1, разд. 5.4.1), хотя реакция внедрения карбенов использовалась для синтетических целей³⁶³.



Карбены можно получить любым способом, упомянутым в т. 1, разд. 5.4.2. Обычно алкилкарбены быстрее подвергаются перегруппировке, чем внедрению (т. 1, разд. 5.4.2, п. 4), но когда происходит внедрение, внутримолекулярный процесс³⁶⁴ наблюдается чаще, чем межмолекулярный³⁶⁵. Простейший карбен, метилен ($:\text{CH}_2$), получаемый фотолизом диазометана (CH_2N_2) в жидкой фазе, неизбирателен в своей реакционной способности (полностью неселективен) (т. 1, разд. 5.4.2, п. 2). Метилен, образующийся другим способом, и моноалкил- и диалкилкарбены менее реакционноспособны; способность внедрения уменьшается в следующем порядке: третичные > вторичные > первичные³⁶⁶. Внедрение карбена в определенные аллильные системы может проходить с перегруппировкой двойной связи³⁶⁷. Карбены получали при действии ультразвука³⁶⁸. Галогенкарбены ($:\text{CCl}_2$, $:\text{CBr}_2$ и т. д.) внедряются гораздо труднее, хотя описано немало примеров таких реакций³⁶⁹.

Известно внедрение к аллильному атому углерода алкена³⁷⁰. Описано катализируемое диридиевым катализатором внедрение по связи $\text{H}-\text{C}_{sp^2}$ ³⁷¹, а также $\text{H}-\text{C}_{sp}$ ³⁷². Следует отметить, что в реакциях с внедрением электронобогатых высокозамещенных алкенов может конкурировать циклопропанирование³⁷³. Был перехвачен образующийся в реакции внедрения в бифенилен промежуточный палладацикл³⁷⁴. С такими соединениями удалось провести реакцию Хека (13-10). Внедрение диазоалканов и диазокарбонильных соединений можно катализировать соединениями меди³⁷⁵ и серебра³⁷⁶. Внедрение в $\alpha\text{-C}-\text{H}$ -связь альдегидов приводит к α -замещен-

³⁶³ См. Paquette, L. A.; Kobayashi, T.; Gallucci, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 1305; Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Pearson, M. M.; Edwards, J. D. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 7001.

³⁶⁴ Friedman, L.; Berger, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 492, 500. См. Padwa, A.; Krumpe, K. E. *Tetrahedron* 1992, 48, 5385.

³⁶⁵ См. Burke, S. D.; Grieco, P. A. *Org. React.* 1979, 26, 361.

³⁶⁶ Doering, W. von E.; Knox, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 1989.

³⁶⁷ Carter, D. S.; Van Vranken, D. L. *Org. Lett.* 2000, 2, 1303; Doyle, M. P.; McKervy, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*, Wiley, NY, 1998.

³⁶⁸ Bertram, A. K.; Liu, M. T. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1993, 467.

³⁶⁹ См. Steinbeck, K. *Tetrahedron Lett.* 1978, 1103; Boev, V. I. *J. Org. Chem. USSR* 1981, 17, 1190.

³⁷⁰ Davies, H. M. L.; Ren, P.; Jin, Q. *Org. Lett.* 2001, 3, 3587.

³⁷¹ Gibe, R.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6247.

³⁷² Arduengo, III, A. J.; Calabrese, J. C.; Davidson, F.; Dias, H. V. R.; Goerlich, J. R.; Krafczyk, R.; Marshall, W. J.; Tamm, M.; Schmutzler, R. *Helv. Chim. Acta.* 1999, 82, 2348.

³⁷³ Ventura, D. L.; Li, Z.; Coleman, M. G.; Davies, H. M. L. *Tetrahedron* 2009, 65, 3052.

³⁷⁴ Masselot, D.; Charmant, J. P. H.; Gallagher, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 694.

³⁷⁵ См. Caballero, A.; Diaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Perez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1446.

³⁷⁶ Dias, H. V. R.; Browning, R. G.; Polach, S. A.; Diyabalanage, H. V. K.; Lovely, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 9270.

ным альдегидам³⁷⁷. Внутримолекулярное внедрение к α -атому углерода кетонов с использованием диазокетонов в присутствии TiCl_4 дает бициклические 1,3-дикетоны³⁷⁸. Аналогичное рассматриваемой реакции превращение альдегидов в метилкетоны ($\text{RCHO} + \text{CH}_2\text{N}_2 \rightarrow \text{RCOCH}_3$) не идет через свободный карбеновый интермедиат и рассматривается в реакции 18-9. Показано, что реакция арилкетенов с $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$ приводит к силильным производным инданона³⁷⁹. В трехкомпонентной реакции сочетания винилиодидов, вторичных аминов и диазо(триметилсилил)метана образуются аллиламины³⁸⁰. Известна катализируемая золотом реакция, в которой алкины используются в качестве эквивалентов α -диазокетонов³⁸¹.

Было описано внедрение в связь O—H спиртов, приводящее к эфирам, с использованием диазокарбонильных соединений и $\text{In}(\text{OTf})_3$ в качестве катализатора³⁸². Катализируемое медью внедрение диазоэфиров в оксетан приводит к расширению цикла с образованием производных ТГФ³⁸³. Внедрение также возможно для других эфиров, включая силиловые³⁸⁴. Металл-катализируемое внедрение силилена в аллиловые эфиры дает аллилсиланы³⁸⁵. Аналогичное внедрение к α -атому углерода эфиров ведет к циклическим эфирам с высокой энантиоселективностью при использовании родиевого катализатора с хиральными лигандами³⁸⁶.

Внедрение диазокарбонильной группы в связь C—H α -диазоамидов дает лактамы³⁸⁷. Внедрение в производные 2-пирролидинона с использованием $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{N}_2$ с последующей обработкой AgCO_2Ph при ультразвуковом воздействии приводит к расширению цикла с образованием производных пиперидона³⁸⁸. Хорошо известны реакции внутримолекулярного внедрения³⁸⁹, которые толерантны к различным функциональным группам³⁹⁰.



³⁷⁷ Hashimoto, T.; Naganawa, Y.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 2434.

³⁷⁸ Wee, A. G. H.; Duncan, S. C. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 8372.

³⁷⁹ Dalton, A. M.; Zhang, Y.; Davie, C. P.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* 2002, 4, 2465.

³⁸⁰ Devine, S. K. J.; Van Vranken, D. L. *Org. Lett.* 2007, 9, 2047.

³⁸¹ Ye, L.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 3258.

³⁸² Matusamy, S.; Arulananda, S.; Babu, A.; Gumanathan, C. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 3133.

³⁸³ Lo, M. M.-C.; Fu, G. C. *Tetrahedron* 2001, 57, 2621.

³⁸⁴ Davies, H. M. L.; Hedley, S. J.; Brooks, R.; Bohall, B. R. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10737.

³⁸⁵ Bourque, L. E.; Cleary, P. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12602.

³⁸⁶ Davies, H. M. L.; Grazini, M. V. A.; Aouad, E. *Org. Lett.* 2001, 3, 1475.

³⁸⁷ Doyle, M. P.; Protopopova, M. N.; Winchester, W. R.; Daniel, K. L. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 7819. См. также Clark, J. S.; Hodgson, P. B.; Goldsmith, M. D.; Street, L. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2001, 3312.

³⁸⁸ Coutts, I. G. C.; Saint, R. E.; Saint, S. L.; Chambers-Asman, D. M. *Synthesis* 2001, 247.

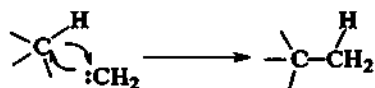
³⁸⁹ См. Shi, W.; Zhang, B.; Zhang, J.; Liu, B.; Zhang, S.; Wang, J. *Org. Lett.* 2005, 7, 3103.

³⁹⁰ См. Doyle, M. P.; Kalinin, A. V. *Synlett*, 1995, 1075; Watanabe, N.; Ohtake, Y.; Hashimoto, S.; Shiro, M.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 1491; Maruoka, K.; Concepcion, A. B.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 4725.

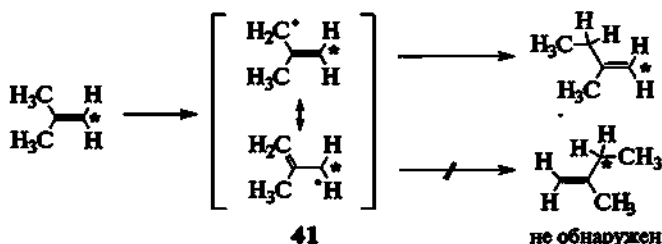
Реакция внедрения металлокарбена, в отличие от реакции внедрения метилена, высокоизбирательна³⁹¹ и пригодна для синтетических целей³⁹², что показано на многочисленных примерах, как правило, требующих участия катализатора³⁹³. Катализатор обычно превращает диазоалкан или диазкарбонильное соединение в металлокарбен *in situ*, что способствует последующей реакции внедрения. Известны внутримолекулярные реакции, в том числе реакция внедрения диазоалкана в присутствии диродиневого катализатора³⁹⁴. В присутствии хиральных лигандов при внедрении наблюдается хорошая энантиоселективность³⁹⁵.

Определенных доказательств механизма³⁹⁶ внедрения не имеется, но можно представить по крайней мере два возможных пути реакции.

1. Простой одностадийный процесс, включающий трехцентровое циклическое переходное состояние:



Наиболее убедительным доказательством в пользу такого механизма является тот факт, что 2-метил-1-бутен, продукт реакции изобутилена-1-¹⁴C с карбеном, оказывается меченым только по положению 1³⁹⁷. Это исключает возможность образования свободнорадикального или другого свободного интермедиата, например, карбокатиона или карбаниона. Если бы интермедиатом был **41** (или соответствующий ему ион), то за счет резонанса атака карбеном должна была бы происходить по положению 1:



Другим подтверждением служит наблюдаемое во множестве примеров сохранение конфигурации, которое предсказывает этот механизм³⁹⁸.

³⁹¹ См. Sulikowski, G. A.; Cha, K. L.; Sulikowski, M. M. *Tetrahedron Asymmetry*, 1998, 9, 3145.

³⁹² Ye, T.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* 1994, 94, 1091.

³⁹³ Doyle, M. P. *Pure Appl. Chem.* 1998, 70, 1123. См. обсуждение геометрии переходного состояния в индуцируемом родием внедрении в связь C—H в Taber, D. F.; Malcolm, S. C. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3717.

³⁹⁴ Davies, H. M. L.; Jin, Q. *Org. Lett.* 2004, 6, 1769; Davies, H. M. L.; Loe, O. *Synthesis* 2004, 2595.

³⁹⁵ См. Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* 2003, 103, 2861. См. также Davies, H. M. L.; Nikolai, J. *Org. Biomol. Chem.* 2005, 3, 4176; Suematsu, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 14218.

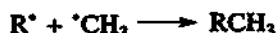
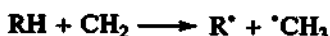
³⁹⁶ См. Bethell, D. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1969, 7, 153, pp. 190–194.

³⁹⁷ Doering, W. von E.; Prinzbach, H. *Tetrahedron* 1959, 6, 24.

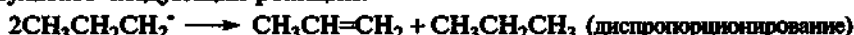
³⁹⁸ См. Seyferth, D.; Cheng, Y. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 4072.

Интермедиат илтида был выделен в реакции метилена с аллиловым спиртом³⁹⁹.

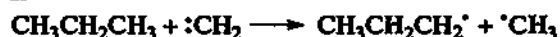
2. Свободнорадикальный процесс, при котором карбен непосредственно отрывает водород от субстрата с образованием пары свободных радикалов:



В пользу этого механизма свидетельствует тот факт, что при взаимодействии пропана с CH_2 (полученным фотолизом диазометана или кетена) среди полученных продуктов, кроме бутана и изобутана, были обнаружены пропилен и этан⁴⁰⁰, которые могут образоваться в результате следующих реакций:



и



То, что в подходящих условиях реакция может идти по этому механизму, было продемонстрировано с помощью изотопной метки⁴⁰¹ и другими методами⁴⁰². Однако наличие продуктов диспропорционирования и димеризации не всегда означает, что происходит свободнорадикальный процесс. В некоторых случаях те же продукты могут получаться другим путем⁴⁰³.

Как говорилось ранее (см. т. 1, разд. 5.4.2), продукт реакции между карбеном и молекулой может обладать избыточной энергией. Поэтому субстрат и карбен могут реагировать по механизму 1 (процесс прямого внедрения) и образующееся соединение за счет избыточной энергии может распадаться на свободные радикалы. В этом случае свободные радикалы образуются *после* истинной реакции внедрения.

Также обсуждался механизм реакций циклопропилкарбена⁴⁰⁴.

Высказывалось предположение⁴⁰⁵, что синглетные карбены внедряются по прямому одностадийному механизму, а триплетные (которые, будучи свободными радикалами, легче отрывают водород) — по свободнорадикальному механизму. Это подтверждается результатами ХИДПЯ-экспериментов. Так, соответствующие сигналы⁴⁰⁶ (см. т. 1, разд. 5.3.1) наблюдались в этилбензоле, полученном из толуола и триплетного CH_2 , но не наблюдались при той же реакции с синглетным CH_2 ⁴⁰⁷. Карбеноиды (например, соеди-

³⁹⁹ Sobery, W.; DeLucca, J. P. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3315.

⁴⁰⁰ Frey, H. M. *Proc. Chem. Soc.* 1959, 318.

⁴⁰¹ McNesby, J. R.; Kelly, R. V. *Int. J. Chem. Kinet.* 1971, 3, 293.

⁴⁰² Ring, D. F.; Rabinovitch, B. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 4285; *Can. J. Chem.* 1968, 46, 2435.

⁴⁰³ Bell, J. A. *Prog. Phys. Org. Chem.* 1964, 2, 1, pp. 30–43.

⁴⁰⁴ Cummins, J. M.; Porter, T. A.; Jones, Jr., M. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 6473.

⁴⁰⁵ Richardson, D. B.; Simmons, M. C.; Dvoretzky, I. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 1934.

⁴⁰⁶ См. Roth, H. D. *Acc. Chem. Res.* 1977, 10, 85.

⁴⁰⁷ Ring, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 1761. Также см. Bethell, D.; McDonald, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1977, 671.

нения с формулой R_2CMCl , см. реакцию 12-39) можно внедрить в связь C—H по другому механизму, похожему на путь 2, но с отщеплением гидрид-иона, а не атома водорода⁴⁰⁸.

Похожие процессы внедрения нитренов рассмотрены в реакции 12-13. OS VII, 200.

Е. Металл как электрофил

12-22 Металлирование металлоорганическими соединениями

Металлирование или металло-де-гидрирование



Многие органические соединения подвергаются металлированию под действием металлоорганических реагентов⁴⁰⁹. Поскольку эта реакция включает перенос протона, равновесие смещено в сторону образования более слабой кислоты⁴¹⁰. Например, при реакции флуорена с *n*-бутиллитием образуются бутан и 9-флуорилитий. В данной реакции чаще всего R = арильная группа, так как ароматические углеводороды обычно являются более сильными кислотами, чем алифатические. Наиболее распространенным реагентом является, вероятно, бутиллитий⁴¹¹. Восстановительное литирование служит основным методом получения литийорганических реагентов⁴¹². Как правило, с бутиллитием взаимодействуют только активированные ароматические кольца. Сам бензол недостаточно реакционноспособен, хотя его можно металлировать бутиллитием в присутствии *t*-BuOK⁴¹³ или бутиллитием, координированным с различными диаминами⁴¹⁴. Металлирование алифатических соединений RH проходит наиболее гладко, когда карбанионы стабилизированы резонансом (аллильный, бензильный, пропаргильный и т. п.⁴¹⁵) или когда отрицательный заряд локализован на *sp*-углероде (при тройных связях). Очень хорошим реагентом для металлирования аллильных соединений является триметилсилилметилкалий (Me_3SiCH_2K)⁴¹⁶, а также смесь ли-

⁴⁰⁸ См. Oki, A.; Yamaura, Y.; Harada, T. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3730; Ritter, R. H.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 3718.

⁴⁰⁹ См. Wardell, J. L. в Zuckerman, J. J. *Inorganic Reactions and Methods*, Vol. 11, VCH, NY, 1988, pp. 44–107; Wardell, J. L. в Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal–Carbon Bond*, Vol. 4, Wiley, NY, pp. 1–157, pp. 27–71; Narasimhan, M. S.; Mali, R. S. *Synthesis* 1983, 957; Biellmann, J. F.; Ducep, J. *Org. React.* 1982, 27, 1; Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Org. React.* 1979, 26, 1; Mallan, J. M.; Bebb, R. L. *Chem. Rev.* 1969, 69, 693.

⁴¹⁰ См. Saa, J. M.; Martorell, G.; Frontera, A. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 5194.

⁴¹¹ См. Durst, T. в Bunzel, E.; Durst, T. *Comprehensive Carbanion Chemistry*, Vol. 5, pt. B, Elsevier, NY, 1984, pp. 239–291. Статья по безопасному обращению с соединениями RLi: Anderson, R. *Chem. Ind. (London)* 1984, 205.

⁴¹² Ivanov, R.; Marek, I.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 174.

⁴¹³ Schlosser, M. *J. Organomet. Chem.* 1967, 8, 9. См. также Schlosser, M.; Katsoulos, G.; Takagishi, S. *Synlett*, 1990, 747.

⁴¹⁴ Rausch, M. D.; Clappenelli, D. J. *J. Organomet. Chem.* 1967, 10, 127.

⁴¹⁵ См. Klein, J. *Tetrahedron* 1983, 39, 2733; Klein, J. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbon–Carbon Triple Bond*, pt. 1, Wiley, NY, 1978, pp. 343–379.

⁴¹⁶ Hartmann, J.; Schlosser, M. *Helv. Chim. Acta* 1976, 59, 453.

тиорганического соединения с объемным алкоксидом (супероснование LICKOR)⁴¹⁷. Первый из вышеупомянутых также используется для бензильного положения. Превращение этилена в винилкалий можно осуществить с помощью смеси BuLi, t-BuOK и тетраметилэтилендиамин⁴¹⁸. Реакцию можно использовать для определения кислотности очень слабых кислот, позволяя двум соединениям R-H конкурировать за один и тот же R'M, и определять, какой протон в молекуле является наиболее кислотным⁴¹⁹.

Следует отметить, что литийорганические соединения способны образовывать гетероагрегаты с различными органическими группами⁴²⁰. N-Литий-N-(триалкилсилил)аллиламина депротонируются в некоторых растворителях по *цис*-винильному положению с образованием 3,N-дिलитий(триалкилсилил)аллиламинов⁴²¹.

Как правило, эту реакцию можно провести только с органическими производными активных металлов, таких как литий, натрий и калий, однако реактивы Гриньяра способны отрывать водород от достаточно кислых связей C-H (например, $R-C\equiv C-H \rightarrow R-C\equiv C-MgX$). Это наилучший метод получения алкинильных реактивов Гриньяра⁴²². Кислоты Льюиса используют для промотирования α -литиирования аминов⁴²³. Триэтилгаллий был использован для генерирования енолят-анионов из кетонов⁴²⁴.

Если в молекуле, содержащей ароматическое кольцо или двойную связь, присутствует гетероатом, например N, O, S⁴²⁵ или галоген⁴²⁶, литиирование обычно происходит региоселективно⁴²⁷. Было показано, что фтор более эффективно стабилизирует карбанионы, чем высшие галогены⁴²⁸. По-видимому, из-за того, что атакующая частица координируется с гетероатомом, связь образуется между литием и sp^2 -углеродом, ближайшим к гетероатому⁴²⁹. Такие реакции с соединениями, как, например, анизол, часто

⁴¹⁷ Schlosser, M. *Pure Appl. Chem.* 1988, 60, 1627. Натрийсодержащие аналоги: Schlosser, M.; Hartmann, J.; Stähle, M.; Kramar, J.; Walde, A.; Mordini, A. *Chimia*, 1986, 40, 306.

⁴¹⁸ Brandsma, L.; Verkruijsse, H. D.; Schade, C.; Schleyer, P. v. R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 260.

⁴¹⁹ См. Shirley, D. A.; Hendrix, J. P. *J. Organomet. Chem.* 1968, 11, 217.

⁴²⁰ Gossage, R. A.; Jastrzebski, J. T. B. H.; van Koten, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 1448.

⁴²¹ Jacobson, M. A.; Keresztes, I.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4965. Расчеты по смешанным агрегатам хлорметиллития и диалкиламидов лития проделаны в Pratt, L. M.; Lâ, L. T.; Truong, T. N. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 8298. Также см. Gupta, L.; Hoepker, A. C.; Singh, K. J.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 2231 для катализируемой LiCl реакции.

⁴²² См. Blagoev, B.; Ivanov, D. *Synthesis* 1970, 615.

⁴²³ Kessar, S. V.; Singh, P.; Singh, K. N.; Venugopalan, P.; Kaur, A.; Bharatam, P. V.; Sharma, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 4506.

⁴²⁴ Nishimura, Y.; Miyake, Y.; Amemiya, R.; Yamaguchi, M. *Org. Lett.* 2006, 8, 5077.

⁴²⁵ См. Figuly, G. D.; Loop, C. K.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 654; Block, E.; Eswarakrishnan, V.; Gernon, M.; Ofori-Okai, G.; Saha, C.; Tang, K.; Zubietta, J. J. *Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 658; Smith, K.; Lindsay, C. M.; Pritchard, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 665.

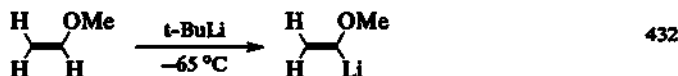
⁴²⁶ См. Gilday, J. P.; Negri, J. T.; Widdowson, D. A. *Tetrahedron* 1989, 45, 4605.

⁴²⁷ См. Katritzky, A. R.; Lam, J. N.; Sengupta, S. *Prog. Heterocycl. Chem.* 1989, 1, 1.

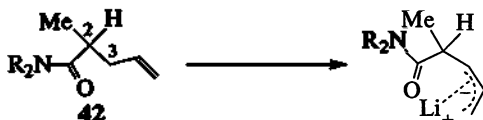
⁴²⁸ Bickelhaupt, F. M.; Hermann, H. L.; Boche, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 823.

⁴²⁹ См. Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* 1986, 19, 356; Beak, P.; Snieckus, V. *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 306; Narasimhan, N. S.; Mali, R. S. *Top. Curr. Chem.* 1987, 138, 63; Reuman, M.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* 1985, 41, 837.

называют «направленным» металлизированием⁴³⁰. Для ароматических колец это означает, что происходит атака по *орто*-положению⁴³¹ (см. реакцию 13-17).



Во взаимодействии с γ,δ -ненасыщенными дизамещенными амидами (42) литий не атакует ближайшее положение, но в этом случае региохимия контролируется благодаря координации лития по кислороду⁴³³. Циклопропиллитий довольно стабилен⁴³⁴.



Механизм включает в себя отщепление группой R'^- (или полярной группой R') *водорода*⁴³⁵ (кислотно-основная реакция). Это подтверждается тем, что эффекты резонанса заместителей в R не оказывают заметного влияния на направление атаки. Так, при $\text{R} = \text{арил}$ такие заместители, как OMe и CF_3 , оба направляют атаку в *орто*-положение, а при $\text{R} = \text{изопропил}$ — в *мета*- и *пара*-, но преимущественно в *мета*-положение⁴³⁶. Именно такого результата можно было бы ожидать при учете только эффектов поля, без вклада резонансных эффектов, что и подтверждает тот факт, что атака происходит по водороду, а не по R . Другим доказательством того, что водород участвует в лимитирующей стадии, служат большие изотопные эффекты⁴³⁷. На скорость реакции влияет также природа группы R' . Так, скорость реакции между трифенилметаном и $\text{R}'\text{Li}$ уменьшается в ряду $\text{R}' = \text{аллил} > \text{Bu} > \text{Ph} > \text{винил} > \text{Me}$, хотя этот порядок изменяется при изменении концентрации $\text{R}'\text{Li}$ из-за изменения степени его агрегации⁴³⁸. По отношению к реагенту эта реакция представляет особый случай реакции 12-24.

Известны энантиоселективные реакции. Получение хлордейтеро-метиллития протекает с обращением конфигурации энантиомерно чистого производного олова⁴³⁹. Хотя это соединение очень реакционно-способно, конфигурационно оно устойчиво при температурах вплоть до -78°C . Энантиоселективное каталитическое депротонирование с хираль-

⁴³⁰ Slocum, D. W.; Coffey, D. S.; Siegel, A.; Grimes, P. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 389.

⁴³¹ См. Snieckus, V. *Chem. Rev.* 1990, 90, 879; *Pure Appl. Chem.* 1990, 62, 2047. Обсуждение механизма: Bauer, W.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 7191.

⁴³² Baldwin, J. E.; Höfle, G. A.; Lever Jr., O. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 7125.

⁴³³ Beak, P.; Hunter, J. E.; Jun, Y. M.; Wallin, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5403. См. также Stork, G.; Polt, R. L.; Li, Y.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 8360; Barluenga, J.; Foubelo, F.; Fañanas, F. J.; Yus, M. *J. Chem. Res. (S)* 1989, 200.

⁴³⁴ Peñañiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* 2010, 66, 2928.

⁴³⁵ Benkeser, R. A.; Trevillyan, E. A.; Hooz, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 4971.

⁴³⁶ Bryce-Smith, D. *J. Chem. Soc.* 1963, 5983; Benkeser, R. A.; Hooz, J.; Liston, T. V.; Trevillyan, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 3984.

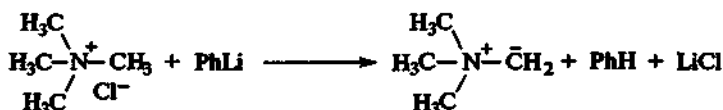
⁴³⁷ Pocker, Y.; Exner, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 6764.

⁴³⁸ West, P.; Waack, R.; Purmort, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 840.

⁴³⁹ Kapeller, D. C.; Hammerschmidt, F. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 2329.

ными лигандами использовали для депротонирования N-Вос-аминов и получали хиральные α -триметилсилильные производные⁴⁴⁰. В нестабилизированных, хелатных и диполь-стабилизированных литийорганических соединениях был зафиксирован барьер энантиомеризации. Энергия энантиомеризации литиевых пирролидинов составляет 19–22 ккал/моль (79,5–92,1 кДж/моль) при 0 °C⁴⁴¹.

Родственной реакцией является образование азотистых илдов⁴⁴² из четвертичных солей аммония (см. реакцию 17–8):



Аналогичному превращению подвергаются фосфониевые соли (см. реакцию 16–44).

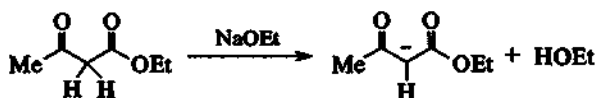
OS II, 198; III, 413, 757; IV, 792; V, 751; VI, 436, 478, 737, 979; VII, 172, 334, 456, 524; VIII, 19, 391, 396, 606.

12-23 Металлирование металлами и сильными основаниями

Металлирование или металло-де-гидрирование



Под действием активных металлов и сильных оснований органические соединения могут металлизироваться по подходящему кислому положению⁴⁴³. Эта реакция использовалась для изучения кислотности очень слабых кислот (см. т. 1, разд. 5.2.1). Важная область применения этого метода — превращение терминальных алкинов в ацетиленид-ионы⁴⁴⁴. Сообщалось, что Au-катализаторы превращают триметилсилиловые эфиры и карбонаты в соответствующие енолят-анионы⁴⁴⁵. В синтетических целях метод используется главным образом для превращения альдегидов, кетонов⁴⁴⁶, сложных эфиров и родственных соединений в соответствующие еноляты⁴⁴⁷, например:



⁴⁴⁰ McGrath, M. J.; O'Brien, P. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 16378.

⁴⁴¹ Ashweek, J.; Brandt, P.; Coldham, I.; Dufour, S.; Gawley, R. E.; Häffner, F.; Klein, R.; Sanchez-Jimenez, G. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 449.

⁴⁴² Zugravescu, I.; Petrovanu, M. *Nitrogen-Ylid Chemistry*, McGraw Hill, NY, 1976, pp. 251–283; Wittig, G.; Rieber, M. *Liebigs Ann. Chem.* 1949, 562, 177; Wittig, G.; Polster, R. *Liebigs Ann. Chem.* 1956, 599, 1.

⁴⁴³ См. Durst, T. в Bunzel, E.; Durst, T. *Comprehensive Carbanion Chemistry*, Vol. 5, pt. B, Elsevier, NY, 1984, pp. 239–291; Wardell, J. L. ссылка 388; Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*, Academic Press, NY, 1988, pp. 32–44.

⁴⁴⁴ См. Ziegenbein, W. в Viehe, H. G. *Acetylenes*, Marcel Dekker, NY, 1969, pp. 170–185. Улучшенный метод: Fisch, A.; Coisne, J. M.; Figeys, H. P. *Synthesis* 1982, 211.

⁴⁴⁵ Wang, S.; Zhang, L. *Org. Lett.* 2006, 8, 4585.

⁴⁴⁶ Hegarty, A. F.; Dowling, J. P.; Eustace, S. J.; McGarraghy, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 2290.

⁴⁴⁷ См. Caine, D. в Augustine, R. L. *Carbon-Carbon Bond Formation*, Vol. 1, Marcel Dekker, NY, 1979, pp. 95–145, 284–291.

Кроме того, метод полезен для осуществления реакций нуклеофильного замещения (реакции 10-67, 10-68 и 13-14) и реакций присоединения к кратным связям (15-24 и 16-53). Реакции карбонильных соединений с диалкиламидами лития ведут к соответствующим енолат-анионам. Эти реакции обсуждаются при рассмотрении реакции 10-68 в контексте алкилирования енолат-анионов.

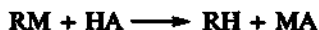
OS I, 70, 161, 490; IV, 473; VI, 468, 542, 611, 683, 709; VII, 229, 339. Превращения кетонов или сложных эфиров в енолаты не освещаются.

12.3.2. Металлы в качестве уходящих групп

A. Водород как электрофил

12-24 Замещение металлов водородом

Гидро-де-металлирование или деметаллирование



При взаимодействии металлоорганических соединений с кислотами металл замещается водородом⁴⁴⁸, при этом группа R может быть арильной (см. реакцию 11-41). Реакция часто используется для введения дейтерия или трития в подходящее положение. Для реактивов Гриньяра достаточно сильной кислотой является обычная вода, но используются также и более сильные кислоты. Важным методом восстановления алкилгалогенидов служит последовательность превращений $RX \rightarrow RMgX \rightarrow RH$.

Под действием воды гидролизуются и другие металлоорганические соединения, содержащие натрий, калий, литий, цинк и другие металлы, расположенные в начале ряда активности металлов. Сведения об энантио-селективном протонировании енолатов лития⁴⁴⁹ и соединений циклопропиллития⁴⁵⁰ отсутствуют. Для соединений с менее активными металлами требуются более сильные кислоты. Так, R_2Zn бурно взаимодействует с водой, R_2Cd — медленно, а R_2Hg вообще не взаимодействует с H_2O , однако его соединение можно расщепить концентрированной соляной кислотой. Тем не менее из этой общей закономерности имеется немало исключений, и порой их трудно объяснить. Например, соединения BR_3 совершенно инертны в воде, GaR_3 при комнатной температуре отщепляет только одну группу R, тогда как AlR_3 бурно взаимодействует с водой. В то же время BR_3 можно превратить в RH под действием карбоновых кислот⁴⁵¹. В случае многовалентных менее активных металлов часто удается отщеплять только одну группу R, например,



⁴⁴⁸ См. Abraham, M. H.; Grellier, P. L. в Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 2, Wiley, NY, pp. 25-149; Abraham, M. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. Eds., Vol. 12, Elsevier, NY, 1973, pp. 107-134; Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1964, 3, 287, 362; *Newer Methods Prep. Org. Chem.* 1968, 5, 238.

⁴⁴⁹ Mitsuhashi, K.; Ito, R.; Arai, T.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* 2006, 8, 1721.

⁴⁵⁰ Walborsky, H. M.; Ollman, J.; Hamdouchi, C.; Topolski, M. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 761.

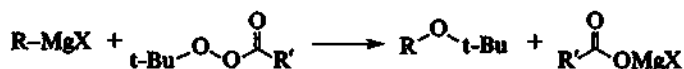
⁴⁵¹ Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*, Academic Press, NY, 1988, pp. 242-244.

(см. реакцию 10-70) взаимодействуют с кислородом с образованием (после гидролиза) α -гидроксикарбоновых кислот⁴⁵⁹. Свободнорадикальный механизм реакции между реактивами Гриньяра и кислородом подтвержден рядом доказательств⁴⁶⁰.

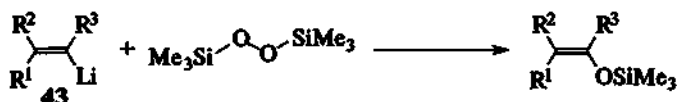
OS V, 918. См. также OS VIII, 315.

12-26 Реакция между металлоорганическими реагентами и пероксидами

трет-Бутоксид-де-металлирование



Удобный метод получения простых *трет*-бутиловых эфиров заключается в обработке реактивов Гриньяра *трет*-бутилацилпероксидами⁴⁶¹. Для реакции можно использовать как алкильные, так и арильные реактивы Гриньяра. Вводя в реакцию реактивы Гриньяра, полученные из циклопропилгалогенидов, можно осуществить превращение циклопропилгалогенидов в *трет*-бутиловые эфиры циклопропанолов⁴⁶², которые затем можно легко гидролизовать до циклопропанолов. Прямое превращение циклопропилгалогенидов в циклопропанолы по реакции 10-1 не всегда выполнимо, поскольку циклопропилгалогениды, как правило, не подвергаются нуклеофильному замещению без раскрытия цикла.



Винилитиевые реагенты (43) вступают в реакцию с силилпероксидами с образованием с высокими выходами простых силиловых эфиров енолов с сохранением конфигурации⁴⁶³. Поскольку образование 43 из винилгалогенидов (реакция 12-39) также происходит с сохранением конфигурации, в целом процедура представляет собой метод стереоспецифического превращения винилгалогенида в простой силиловый эфир енола. Диалкиловые эфиры получали из органических трифторборатов и ацеталей⁴⁶⁴.

OS V, 642, 924.

⁴⁵⁹ Adam, W.; Cueto, O. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 38.

⁴⁶⁰ Garst, J. F.; Smith, C. D.; Farrar, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 7707. См. Davies, A. G. *J. Organomet. Chem.* 1980, 200, 87.

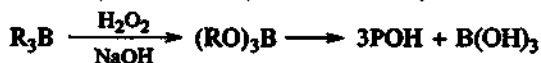
⁴⁶¹ Lawesson, S.; Frisell, C.; Denney, D. B.; Denney, D. Z. *Tetrahedron* 1963, 19, 1229. См. Brilkina, T. G.; Shushunov, V. A. *Reactions of Organometallic Compounds with Oxygen and Peroxides*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1969; Razuvaev, G. A.; Shushunov, V. A.; Dodonov, V. A.; Brilkina, T. G. в Swern, D. *Organic Peroxides*, Vol. 3, Wiley, NY, 1972, pp. 141-270.

⁴⁶² Longone, D. T.; Miller, A. H. *Tetrahedron Lett.* 1967, 4941.

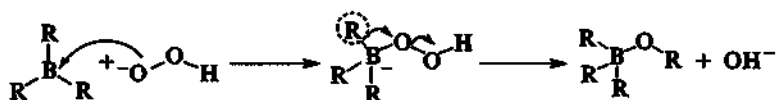
⁴⁶³ Davis, F. A.; Lal, G. S.; Wei, J. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4269.

⁴⁶⁴ Mitchell, T. A.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 18057.

12-27 Окисление триалкилборанов до боратов



Реакции алкенов с бораном, моноалкил- и диалкилборанами приводят к органоборанам (см. реакцию 15-16). Под действием щелочного гидроксида водорода триалкилбораны окисляются до сложных эфиров борной кислоты⁴⁶⁵. Эта реакция не затрагивает двойные или тройные связи, альдегиды, кетоны, галогениды или нитрилы, которые могут находиться в этой же молекуле. Внутри самой группы R перегруппировки не происходят, и эта реакция является одной из стадий метода гидроборирования — превращения алкенов в спирты (реакция 15-16). Предлагаемый механизм включает первоначальное образование ат-комплекса в результате атаки анионов гидропероксида электрофильного атома бора. Последующая перегруппировка от бора к кислороду⁴⁶⁵ приводит к образованию мостика B—O—R.



Затем следуют миграция двух других групп R, причем их конфигурации сохраняются, и гидролиз связей B—O, который приводит к образованию спирта и борной кислоты. Бораны также можно окислить с хорошим выходом до боратов⁴⁶⁶ действием кислорода, пербората натрия ($NaBO_3$)⁴⁶⁷ и триметиламинооксида — либо безводного⁴⁶⁸, либо в виде дигидрата⁴⁶⁹. Реакция с кислородом протекает по свободнорадикальному механизму⁴⁷⁰.

OS V, 918; VI, 719, 852, 919.

12-28 Получение боратов и бороновых кислот



Алкилбороновые и арилбороновые кислоты — $RB(OH)_2$ и $ArB(OH)_2$ соответственно имеют большое значение в органической химии. Вероятно, наиболее яркий пример — катализируемое палладием сочетание арилгалогенидов и арилтрифлатов с арилбороновой кислотой (реакция Сузуки—Мияуры, 13-12). Простой синтез включает реакцию реактива Гриньяра

⁴⁶⁵ См. Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*, Academic Press, NY, 1988, pp. 244–249; Brown, H. C. *Boranes in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, NY, 1972, pp. 321–325. См. также Brown, H. C.; Snyder, C.; Subba Rao, B. C.; Zweifel, G. *Tetrahedron* 1986, 42, 5505.

⁴⁶⁶ Brown, H. C.; Midland, M. M.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron* 1986, 42, 5523.

⁴⁶⁷ Kabalka, G. W.; Shoup, T. M.; Goudgaon, N. M. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5930.

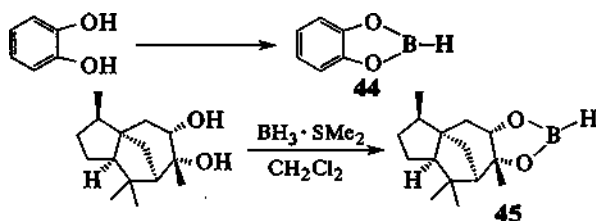
⁴⁶⁸ Köster, R.; Arora, S.; Binger, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1969, 8, 205.

⁴⁶⁹ Kabalka, G. W.; Slayden, S. W. *J. Organomet. Chem.* 1977, 125, 273.

⁴⁷⁰ Midland, M. M.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1506.

(например, фенолмагнийбромид) с алкилборатом с образованием фенолборной кислоты⁴⁷¹. Подобным же образом получают алкилбороновые кислоты⁴⁷². Заметим, что бороновые кислоты могут быть подвержены циклической тримеризации с потерей воды и образованием бороксинов. Из тетрагидроксидоборана получали аллилбороновые кислоты и трифтор(алкил)бораты калия⁴⁷³.

Вместо три-*n*-бутилбората можно использовать триметилборат $B(OMe)_3$ ⁴⁷⁴. В усовершенствованных методиках осуществляют палладий-индуцируемое борилирование спиртов с биспинаколатодибором⁴⁷⁵ или пинаколатодибором⁴⁷⁶, но могут быть проблемы со снятием защиты сложноэфирных групп боранов. Диолбораны, такие как катехолборан (44)⁴⁷⁷, получают реакцией диола с бораном. Цедрандиолборан (45, полученный из цедран-8,9-диола⁴⁷⁸ обработкой комплексом боран-диметилсульфид) можно сочетать с арилиодидами в присутствии палладиевого катализатора и получать свободную бороновую кислоту при действии диэтанолamina и затем водного раствора кислоты⁴⁷⁹. Боронат-эфиры часто используют для очистки бор-органических соединений, но некоторые из этих эфиров гидролитически неустойчивы и не доживают до завершения реакции⁴⁸⁰.



Сложные алкенбороновые эфиры и кислоты также легко получать при присоединении хлорида винилмагния⁴⁸¹ к триметилборату при температуре ниже -50°C с последующим гидролизом⁴⁸². Сообщалось о синтезе сложных арилбороновых эфиров $[ArB(OR'_2)]$ в безводных условиях⁴⁸³. На заключительных этапах выделения происходит неконтролируемая

471 Bean, F. R.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1932, 54, 4415; Lappert, M. F. *Chem. Rev.* 1956, 56, 959.

472 Khotinsky, E.; Melamed, M. *Chem. Ber.* 1909, 42, 3090.

473 Sebelius, S.; Olsson, V. J.; Szabo, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10478.

474 Soloway, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 3017.

475 Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7508.

476 Murata, M.; Oyama, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 164; Song, Y. L. *Synlett* 2000, 1210.

477 Kanth, J. V. B.; Periasamy, M.; Brown, H. C. *Org. Process Res. Dev.* 2000, 4, 550.

478 Song, Y.; Ding, Z.; Wang, Q.; Tao, F. *Synth. Commun.* 1998, 28, 3757.

479 Song, Y.-L.; Morin, C. *Synlett* 2001, 266.

480 Lightfoot, A. P.; Maw, G.; Thirsk, C.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7645.

481 Ramsden, H. E.; Leebrick, J. R.; Rosenberg, S. D.; Miller, E. H.; Walburn, J. J.; Balint, A. E.; Cserr, R. *J. Org. Chem.* 1957, 22, 1602.

482 Matteson, D. S. *Acc. Chem. Res.* 1970, 3, 186; Matteson, D. S. *Progr. Boron Chem.* 1970, 3, 117.

483 Wong, K.-T.; Chien, Y.-Y.; Liao, Y.-L.; Lin, C.-C.; Chou, M.-Y.; Leung, M.-K. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1041.

полимеризация или окисление большей части бороновой кислоты, но этого можно избежать превращением *in situ* в сложный дибутиловый эфир при добавлении полупродукта к 1-бутанолу. Катализируемое самарием(III) гидроборирование алкенов с катехолбораном является хорошим способом синтеза боронатных эфиров⁴⁸⁴.

Триалкилбораты (называемые ортоборатами) можно получить путем нагревания соответствующего спирта с трихлоридом бора в запаянной ампуле, но методика подходит только для случаев относительно простых алкильных групп⁴⁸⁵. Сообщалось о получении триалкилборатов нагреванием спиртов с триоксидом бора (B_2O_3) в автоклаве при 110–170 °C⁴⁸⁶; известна также методика с применением борной кислоты⁴⁸⁷ при нагревании со спиртами в присутствии хлористого водорода либо концентрированной серной кислоты. Удаление воды в виде азеотропа с избытком спирта повышает выход продукта⁴⁸⁸, хороших результатов можно добиться не только для триалкилборатов⁴⁸⁹, но и даже для трифенилбората⁴⁹⁰. Этот метод не годится для тех боратов, чьи исходные спирты не образуют азеотропов с водой, а также для третичных алкилборатов⁴⁸⁹, так как продукты содержат много примесей⁴⁹¹.

Калийорганиотрифторбораты (RBF_3K) легко получают взаимодействием доступного KHF_2 с различными борорганическими интермедиатами⁴⁹². Они представляют собой мономерные кристаллически твердые тела, которые легко выделяются и устойчивы на воздухе. Эти реагенты могут быть использованы в нескольких вариантах реакции, где задействованы бороновая кислота или сложные эфиры (реакции 13-10–13-13)⁴⁹³. Заметим, что винилбороновые кислоты и даже винилборонатные эфиры неустойчивы и легко полимеризуются⁴⁹⁴, в то время как подобные винилтрифторбораты лишены этого недостатка и их легко синтезировать⁴⁹⁵.

OS 13, 16; 81, 134.

12-29 Оксигенирование металлоорганических реагентов и других субстратов до сложных О-эфиров и родственных им соединений



⁴⁸⁴ Evans, D. A.; Muci, A. R.; Stuermer, R. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 5307.

⁴⁸⁵ Counciler, C. *Ber.* 1876, 9, 485; 1877, 10, 1655; 1878, 11, 1106.

⁴⁸⁶ Schiff, H. *Ann. Suppl.* 1867, 6, 158; Counciler, C. *J. Prakt. Chem.* 1871, 16, 371.

⁴⁸⁷ Cohn, G. *Pharm. Zentr.* 1911, 62, 479.

⁴⁸⁸ Bannister, W. J. *U. S. Patent* 1, 668, 797 (*Chem. Abstr.* 1928, 22, 2172).

⁴⁸⁹ Haider, S. Z.; Khundhar, M. H.; Siddiquah, Md. *J. Appl. Chem.* 1954, 4, 93.

⁴⁹⁰ Colclough, T.; Gerrard, W.; Lappert, M. F. *J. Chem. Soc.* 1955, 907.

⁴⁹¹ Ahmad, T.; Khundkar, M. H. *Chem. Ind.* 1954, 248.

⁴⁹² Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hitchcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 2460.

⁴⁹³ Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4302; Molander, G. A.; Yun, C.; Ribagorda, M.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 5534; Molander, G. A.; Ribagorda, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11148.

⁴⁹⁴ Matteson, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 4228.

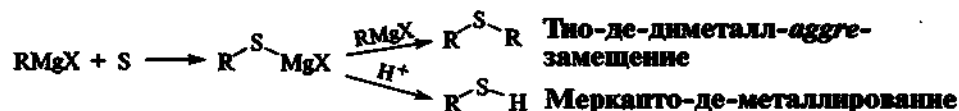
⁴⁹⁵ Molander, G. A.; Felix, L. A. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 3950.

В некоторых случаях неароматические атомы углерода можно оксигенировать, при этом продуктом является сложный О-эфир, а не спирт. Сообщалось о синтезе, в котором соль винилидония нагревали с ДМФА с образованием соответствующего сложного формата⁴⁹⁶:

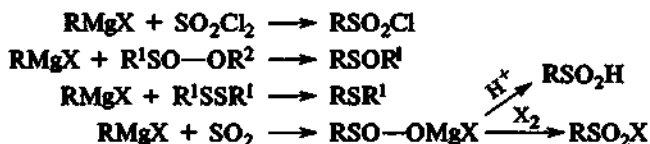


В. Сера как электрофил

12-30 Превращение металлоорганических реагентов в соединения серы



Иногда при обработке реактивов Гриньяра серой можно получить тиолы и сульфиды⁴⁹⁷. Подобные реакции известны для соединений селена и теллура. Реактивы Гриньяра и другие металлоорганические соединения⁴⁹⁸ вступают в реакции с сульфурилхлоридом с образованием сульфонилхлоридов⁴⁹⁹; с эфирами сульфоновой кислоты, сопровождаясь стереоспецифическим образованием сульфоксидов⁵⁰⁰; с дисульфидами, при этом получают сульфиды⁵⁰¹; с SO_2 с образованием солей сульфоновой кислоты⁵⁰², которые можно гидролизовать до сульфоновой кислоты или обработать галогенами и получить сульфонилгалогениды⁵⁰³.

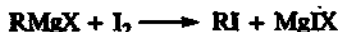


OS III, 771; IV, 667; VI, 533, 979.

Г. Галоген как электрофил

12-31

Галоген-де-металлирование



⁴⁹⁶ Ochiai, M.; Yamamoto, S.; Sato, K. *Chem. Commun.* 1999, 1363.

⁴⁹⁷ См. Wardell, J. L.; Paterson, E. S. в Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 2, Wiley, NY, 1985, pp. 316–323; Wardell, J. L. в Patai, S. *The Chemistry of the Thiol Group*, pt. 1, Wiley, NY, 1974, pp. 211–215; Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*, Academic Press, NY, 1988, pp. 135–142.

⁴⁹⁸ Larock, R. C. *Organomercury Compounds in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1985, pp. 210–216.

⁴⁹⁹ Bhattacharya, S. N.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M. *J. Chem. Soc. C* 1968, 1265. Аналогичные реакции с литийорганическими соединениями: Hamada, T.; Yonemitsu, O. *Synthesis* 1986, 852.

⁵⁰⁰ Harpp, D. N.; Vines, S. M.; Montillier, J. P.; Chan, T. H. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 3987.

⁵⁰¹ См. Negishi, E. *Organometallics in Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1980, pp. 243–247.

⁵⁰² См. Kitching, W.; Fong, C. W. *Organomet. Chem. Rev. Sect. A* 1970, 5, 281.

⁵⁰³ Asinger, F.; Laue, P.; Fell, B.; Gubelt, C. *Chem. Ber.* 1967, 100, 1696.

При взаимодействии реактивов Гриньяра с галогенами образуются алкилгалогениды. Эта реакция удобна для получения иодпроизводных из соответствующих хлор- или бромсодержащих соединений. Для получения хлоридов реакция не годится, поскольку реагенты RMgBr и RMgI образуют с Cl_2 преимущественно RBr и RI (соответственно)⁵⁰⁴.

Большинство металлоорганических соединений, как алкильных, так и арильных, тоже взаимодействуют с галогенами, давая алкил- или арилгалогениды⁵⁰⁵. Реакцию можно использовать для превращения ацетиленид-ионов в 1-галогеналкины⁵⁰⁶. Тетрафторбораты винилиодония превращали в винилфториды при нагревании⁵⁰⁷. Подобным образом из винилтрифторборатов получали винилиодиды действием NaI и хлорамин-Т в водном растворе TGF ⁵⁰⁸. Реакция алкена с $\text{CuO} \cdot \text{BF}_4$ и иодом и триэтилсианом дает 2-иодалкан⁵⁰⁹. Винилпиркониевые реагенты взаимодействуют с I_2 с образованием соответствующих винилиодидов⁵¹⁰.

Енолят-анионы можно превратить в соответствующие винилфосфаты, последующая реакция с дигалогенидами трифенилфосфина ведет к винилгалогенидам⁵¹¹.

Триалкилбораны быстро взаимодействуют с молекулярным иодом⁵¹² или бромом⁵¹³ в присутствии NaOMe в метаноле, а также с FeCl_3 или другими реагентами⁵¹⁴ с образованием алкилиодидов, алкилбромидов или алкилхлоридов соответственно. В сочетании с гидроборированием (реакция 15-16) рассматриваемая реакция служит косвенным путем присоединения HBr , HI или HCl по двойной связи с образованием продуктов присоединения против правила Марковникова (см. реакцию 15-1). Под действием алкилиодида и воздуха наблюдается свободнорадикальный процесс превращения триалкилборанов в алкилиодиды⁵¹⁵.

⁵⁰⁴ Zakharkin, L. I.; Gavrilenko, V. V.; Paley, B. A. *J. Organomet. Chem.* 1970, 21, 269.

⁵⁰⁵ См. Abraham, M. H.; Grellier, P. L. в Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 2, Wiley, NY, pp. 72-105; Larock, R. C. *Organomercury Compounds in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1985, pp. 158-178; Makarova, L. G. *Organomet. React.* 1970, 1, 119, pp. 325-348.

⁵⁰⁶ См. Delavarenne, S. Y.; Viehe, H. G. в Viehe, H. G. *Acetylenes*, Marcel Dekker, NY, 1969, pp. 665-688. Список реагентов со ссылками см. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 655-656. Усовершенствованный способ см. в Brandsma, L.; Verkruijsse, H. D. *Synthesis* 1990, 984.

⁵⁰⁷ Okuyama, T.; Fujita, M.; Gronheid, R.; Lodder, G. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 5125.

⁵⁰⁸ Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 1417.

⁵⁰⁹ Campos, P. J.; Garcia, B.; Rodriguez, M. A. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 6111.

⁵¹⁰ Zhang, D.; Ready, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12088.

⁵¹¹ Kamei, K.; Maeda, N.; Tatsuoka, T. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 229.

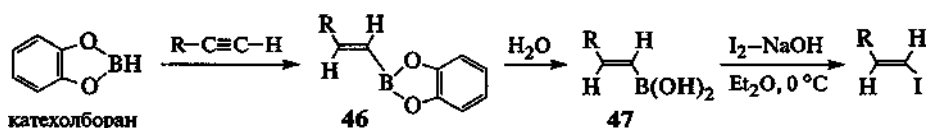
⁵¹² Brown, H. C.; Rathke, M. W.; Rogic, M. M.; De Lue, N. R. *Tetrahedron* 1988, 44, 2751.

⁵¹³ Brown, H. C.; Lane, C. F. *Tetrahedron* 1988, 44, 2763; Brown, H. C.; Lane, C. F.; De Lue, N. R. *Tetrahedron* 1988, 44, 2273. Также см. Nelson, D. J.; Soundararajan, R. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 340.

⁵¹⁴ Nelson, D. J.; Soundararajan, R. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 5664. Другие реагенты см. в Jigajinni, V. B.; Brown, H. C.; De Lue, N. R. *Tetrahedron* 1988, 44, 2785.

⁵¹⁵ Suzuki, A.; Nozawa, S.; Harada, M.; Itoh, M.; Brown, H. C.; Midland, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1508; Brown, H. C.; Midland, M. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1972, 11, 692, pp. 699-700; Brown, H. C. *Boranes in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, NY, 1972, pp. 442-446.

транс-1-Алкенилбороновые кислоты (47), полученные гидроборированием алкинов с терминальной тройной связью катехолбораном (46)⁵¹⁶ (реакция 15-16) и последующим гидролизом, взаимодействуют с иодом в присутствии NaOH при 0 °C в эфирных растворителях с образованием *транс*-винилиодилов⁵¹⁷.



Обработка ICl также дает винилиодид⁵¹⁸. Реакция позволяет косвенным способом присоединить HI к терминальной связи против правила Марковникова, но ее нельзя применить к алкенилбороновым кислотам, полученным из алкинов с интернальной тройной связью. Однако алкенилбороновые кислоты, полученные как из терминальных, так и из интегральных алкинов, взаимодействуют с молекулярным бромом (необходимо использовать 2 мол. экв. Br₂), а затем с основанием, образуя соответствующие винилбромиды, но в этом случае процесс сопровождается обращением конфигурации, поэтому продуктом является *цис*-винилбромид⁵¹⁹. При обработке мягким окисляющим агентом и NaBr или NaI алкенилбороновые кислоты также образуют винилбромиды или винилиодиды соответственно⁵²⁰. Обработка 47 (полученного из терминальных алкинов) действием Cl₂ дает винилхлорид с обращением конфигурации⁵²¹. Винилбораны можно превратить в соответствующие винилгалогениды действием N-хлорсукцинимиды (ХСИ) или N-бромсукцинимиды (БСИ)⁵²². Винилгалогениды можно получить также из винилсиланов⁵²³ и из винильных реагентов меди. Последние при взаимодействии с I₂ дают иодиды⁵²⁴, а с ХСИ или БСИ при -45 °C образуют хлориды или бромиды⁵²⁵. Реакция арилалкина с HInCl₂/BEt₃, а затем с I₂ приводит к взаимному (*Z*)-расположению арильной группы и атома иода в винилиодиде⁵²⁶. Борные кислоты можно фторировать в реакциях, промотируемых трифлатом Ag(I)⁵²⁷.

⁵¹⁶ См. Kabalka, G. W. *Org. Prep. Proced. Int.* 1977, 9, 131.

⁵¹⁷ Brown, H. C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N.; Subrahmanyam, C.; Somayaji, V.; Bhat, N. G. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 6075. См. также Kabalka, G. W.; Gooch, E. E.; Hsu, H. C. *Synth. Commun.* 1981, 11, 247.

⁵¹⁸ Stewart, S. K.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3929.

⁵¹⁹ Brown, H. C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 6456. См. также Brown, H. C.; Bhat, N. G. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 21.

⁵²⁰ См. Kabalka, G. W.; Sastry, K. A. R.; Knapp, F. F.; Srivastava, P. C. *Synth. Commun.* 1983, 13, 1027.

⁵²¹ Kunda, S. A.; Smith, T. L.; Hylarides, M. D.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 279.

⁵²² Hoshi, M.; Shirakawa, K. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 2595.

⁵²³ См. Chou, S. P.; Kuo, H.; Wang, C.; Tsai, C.; Sun, C. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 868.

⁵²⁴ Normant, J. F.; Chaiez, G.; Chuit, C.; Villieras, J. *J. Organomet. Chem.* 1974, 77, 269; *Synthesis* 1974, 803.

⁵²⁵ Westmijze, H.; Meijer, J.; Vermeer, P. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1977, 96, 168; Levy, A. B.; Talley, P.; Dunford, J. A. *Tetrahedron Lett.* 1977, 3545.

⁵²⁶ Takami, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* 2002, 4, 2993.

⁵²⁷ Furuya, T.; Ritter, T. *Org. Lett.* 2009, 11, 2860.

Реакция литиевых енолятов сложных эфиров с I_2 или CX_4 обсуждалась ранее (12-5).

Сообщалось о превращении терминальных алкинов в 1-иод-1-алкины с использованием NaI в электрохимических условиях⁵²⁸. 1-Бром-1-алкины были превращены в 1-иод-1-алкины действием CuI ⁵²⁹. 1-Триалкилдисилилалкины превращали в соответствующие 1-бромалкины реакцией с BCl_3 и AgF ⁵³⁰. Терминальные алкины реагируют с (диацетоксиид)-бензолом, KI и CuI с образованием 1-иодалкинов⁵³¹. Для превращения терминальных алкинов в 1-хлоралкины была использована трихлоризотионированная кислота (1,3,5-трихлоргексагидро-1,3,5-триазин-2,4,6-трион)⁵³².

Было бы невероятно, если бы все превращения металлоорганических соединений в алкилгалогениды происходили по одному и тому же механизму⁵³³. Довольно часто реакция происходит с обращением конфигурации (см. разд. 12.1), что указывает на механизм S_E2 (с тыла), тогда как в других случаях наблюдается сохранение конфигурации⁵³⁴, что свидетельствует о механизме S_E2 (с фронта) или S_Ei . Кроме того, известны случаи полного изменения конфигурации, что вместе с другими фактами указывает на свободнорадикальный механизм^{534,535}.

OS I, 125, 325, 326; III, 774, 813; V, 921; VI, 709; VII, 290; VIII, 586; IX, 573. См. также OS II, 150.

Д. Азот как электрофил

12-32 Превращение металлоорганических соединений в амины Амино-де-металлирование



Существует несколько методов превращения алкил- или ариллитиевых соединений в первичные амины⁵³⁶. К двум наиболее важным методам относятся обработка исходных соединений производными гидросиламина и обработка определенными азидами⁵³⁷. В первом из этих методов RLi вводят во взаимодействие с метоксиамином и метиллитием в эфире при $-78^\circ C$, в результате образуется RNH_2 ⁵³⁸. В случае применения реактивов

⁵²⁸ Nishiguchi, I.; Kanbe, O.; Itoh, K.; Maekawa, H. *Synlett* 2000, 89.

⁵²⁹ Abe, H.; Suzuki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1999, 72, 787.

⁵³⁰ Lee, T.; Kang, H. R.; Kim, S.; Kim, S. *Tetrahedron* 2006, 62, 4081.

⁵³¹ Yan, J.; Li, J.; Cheng, D. *Synlett* 2007, 2442.

⁵³² Vilhelmsen, M. H.; Andersson, A. S.; Nielsen, M. B. *Synthesis* 2009, 1469.

⁵³³ См. Abraham, M. H.; Grellier, P. L. в Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Metal Bond*, Vol. 2, Wiley, NY, p. 72; Abraham, M. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H., Eds., Vol. 12; Elsevier, NY, 1973, pp. 135-177; Jensen, F. R.; Rickborn, B. *Electrophilic Substitution of Organomercurials*, McGraw-Hill, NY, 1968, pp. 75-97.

⁵³⁴ См. Jensen, F. R.; Gale, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 148.

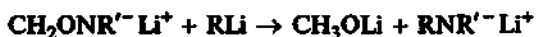
⁵³⁵ См. de Ryck, P. H.; Verdonck, L.; Van der Kelen, G. P. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1985, 94, 621.

⁵³⁶ См. Erdik, E.; Ay, M. *Chem. Rev.* 1989, 89, 1947.

⁵³⁷ См. Genet, J. P.; Mallart, S.; Greck, C.; Piveteau, E. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 2359.

⁵³⁸ Beak, P.; Kokko, B. J. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 2822; Colvin, E. W.; Kirby, G. W.; Wilson, A. C. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3835; Boche, G.; Bernheim, M.; Schrott, W. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 5399; Boche, G.; Schrott, W. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 5403.

Гриньяра с алифатическими галогенидами выходы невысоки. Используя N-замещенные метоксиамины ($\text{CH}_3\text{ONHR}'$), с помощью этой реакции можно получать вторичные амины⁵³⁹. Имеются указания⁵⁴⁰ на то, что механизм реакции включает прямое замещение метоксигруппы OCH_3 группой R в интермедиате $\text{CH}_2\text{ONR}'^-$,

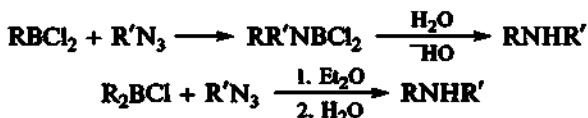


Из азидов наиболее часто применяется тозилазид (TsN_3)⁵⁴¹. Первоначально обычно образуется RN_3 , но он легко восстанавливается до амина (реакция 19-51). Для некоторых азидов, таких как азидометилфенилсульфид (PhSCH_2N_3), группа при N_3 является плохой уходящей группой, поэтому первоначально образующийся триазен (в данном случае $\text{ArNHN}=\text{NCH}_2\text{SPh}$ из ArMgX) можно гидролизовать до амина⁵⁴².

При взаимодействии борорганических соединений со смесью водного аммиака NH_3 и NaOCl образуются первичные амины⁵⁴³:



Вполне вероятно, что истинным реагентом является хлорамин (NH_2Cl). Реакция происходит также при использовании самого хлорамина⁵⁴⁴, гидросиламин-О-сульфокислоты в диглиме⁵⁴⁵ и триметилсилилазида⁵⁴⁶. Поскольку бораны можно получить гидроборированием алкенов (реакция 15-16), этот процесс можно рассматривать как косвенный метод присоединения аммиака по двойной связи против правила Марковникова. Вторичные амины можно получить⁵⁴⁷ обработкой алкил-, арилдихлорборанов или диалкилхлорборанов алкил- или арилазидами.



Использование оптически активного R^*BCl приводит к вторичным аминам практически 100%-й оптической чистоты⁵⁴⁸. Триацетаты арилсвинца (ArPb(OAc)_3) образуют вторичные амины (ArNHR') при действии первичных ароматических аминов ($\text{Ar}'\text{NH}_2$) и Cu(OAc)_2 ⁵⁴⁹.

⁵³⁹ Kokko, B. J.; Beak, P. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 561.

⁵⁴⁰ Beak, P.; Basha, A.; Kokko, B.; Loo, D. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6016.

⁵⁴¹ Spagnolo, P.; Zanirato, P.; Gronowitz, S. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3177; Reed, J. N.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 3795; Mori, S.; Aoyama, T.; Shiomi, T. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 429.

⁵⁴² Trost, B. M.; Pearson, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 2483; 1983, 105, 1054.

⁵⁴³ Kabalka, G. W.; Wang, Z.; Goudgaon, N. M. *Synth. Commun.* 1989, 19, 2409. См.

Kabalka, G. W.; Wang, Z. *Organometallics* 1989, 8, 1093; *Synth. Commun.* 1990, 20, 231.

⁵⁴⁴ Brown, H. C.; Heydkamp, W. R.; Breuer, E.; Murphy, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 3565.

⁵⁴⁵ Brown, H. C.; Kim, K.; Srebnik, M.; Singaram, B. *Tetrahedron* 1987, 43, 4071. См.

Brown, H. C.; Kim, K.; Cole, T. E.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 106, 6761.

⁵⁴⁶ Kabalka, G. W.; Goudgaon, N. M.; Liang, Y. *Synth. Commun.* 1988, 18, 1363.

⁵⁴⁷ Carboni, B.; Vaultier, M.; Courgeon, T.; Carrie, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1989, 844.

⁵⁴⁸ Brown, H. C.; Salunkhe, A. M.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1170.

⁵⁴⁹ Barton, D. H. R.; Donnelly, D. M. X.; Finet, J.; Guiry, P. J. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1377.

При обработке диалкилкупратами лития вторичные амины превращаются в третичные: $R_2CuLi + NHR \rightarrow RNR'$ ⁵⁵⁰. Эту реакцию используют также для превращения первичных аминов во вторичные, но в этом случае выходы значительно ниже⁵⁵¹.

Терминальные алкины взаимодействуют с хлордифенилфосфином (Ph_2PCl) и никелевым катализатором с образованием 1-дифенилфосфин-алкина ($R-C\equiv C-PPh_2$)⁵⁵². В аналогичной реакции могут быть использованы алкинилгалогениды. Обработка метилкарбаматов бис(триметилсилил)амидом калия и CuI , а затем двумя эквивалентами 1-бромфенилацетилена приводит к N-замещенному алкину $Ph-C\equiv C-N(CO_2Me)R$ ⁵⁵³.

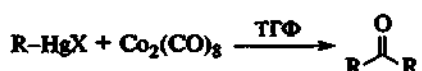
Реакция металл-катализируемого аминирования чрезвычайно важна для методологии органического синтеза. В типичных реакциях амин сочетается с алкил-, винил- или арилгалогенидами (или с соединениями с другими уходящими группами) в присутствии переходного металла, обычно палладия. Предположительно аминирование идет через стадию образования переходного металлоорганического соединения. Аминирование ароматических соединений затрагивается при обсуждении реакции 13-5 (в гл. 13). Алифатические и винильные субстраты рассмотрены в этой главе. Сообщалось о превращении винилтрифлата в енамин путем взаимодействия с пирролом в присутствии Pd -катализатора⁵⁵⁴.

OS VI, 943.

Е. Углерод как электрофил

12-33 Превращение металлоорганических соединений в кетоны, альдегиды, сложные эфиры или амиды

Ацил-де-металлирование и т. д.



Симметричные кетоны⁵⁵⁵ можно получить с хорошим выходом реакцией ртутьорганических галогенидов⁵⁵⁶ с октакарбонилем дикобальта в ТТФ⁵⁵⁷ или с карбонилем никеля в ДМФА либо в некоторых других растворителях⁵⁵⁸. Радикал может быть алкильным или арильным. Однако,

⁵⁵⁰ Yamamoto, H.; Maruoka, K. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 2739.

⁵⁵¹ Merkushev, E. B. *Synthesis* 1988, 923.

⁵⁵² Beletskaya, I. P.; Affanasiev, V. V.; Kazankova, M. A.; Efimova, I. V. *Org. Lett.* 2003, 5, 4309.

⁵⁵³ Dunetz, J. R.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* 2003, 5, 4011.

⁵⁵⁴ Movassaghi, M.; Ondrus, A. E. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 8638.

⁵⁵⁵ См. Narayana, C.; Periasamy, M. *Syntheses* 1985, 253; Gulevich, Yu. V.; Bumagin, N. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.* 1988, 57, 299.

⁵⁵⁶ См. Larock, R. C. *Organomercury Compounds in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1985; Larock, R. C. *Tetrahedron* 1982, 38, 1713; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1978, 17, 27.

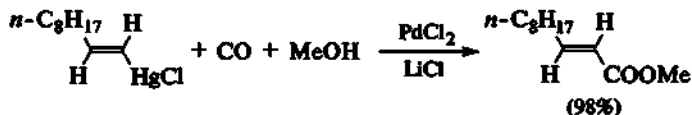
⁵⁵⁷ Seyferth, D.; Spohn, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 3037.

⁵⁵⁸ Ryu, I.; Ryang, M.; Rhee, I.; Omura, H.; Murai, S.; Sonoda, N. *Synth. Commun.* 1984, 14, 1175 и ссылки, приведенные там же. Другой метод: Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* 1989, 2049.

когда R является алкильной группой, реакция с $\text{CO}_2(\text{CO})_8$ может сопровождаться перегруппировкой, хотя в реакции с $\text{Ni}(\text{CO})_4$ таких перегруппировок не наблюдалось⁵⁵⁹. При обработке винилмеркурггалогенидов монооксидом углерода в присутствии родиевого катализатора с высокими выходами образуются дивинилкетоны (используются в циклизации Назарова, см. реакцию 15-20)⁵⁵⁹. Более общий случай синтеза несимметричных кетонов заключается в обработке тетраалкилстаннанов (R_4Sn) галогенидом $\text{R}'\text{X}$ (где R' = арильная, винильная, бензильная группа) и монооксидом углерода в присутствии комплексного катализатора Pd ⁵⁶⁰. В подобных реакциях используются реактивы Гриньяра, $\text{Fe}(\text{CO})_5$ и алкилгалогениды⁵⁶¹.

Реактивы Гриньяра взаимодействуют с муравьиной кислотой, при этом альдегиды образуются с хорошими выходами. Для реакции требуется два моля RMgX ; первый моль реагента взаимодействует с HCOOH с образованием иона HCOO^- , который реагирует со вторым молем и дает RCHO ⁵⁶². Алкиллитиевые реагенты и реактивы Гриньяра взаимодействуют с CO с образованием симметричных кетонов⁵⁶³. Интересен вариант реакции с CO_2 литийорганического соединения с последующей обработкой различными литийорганическими реагентами, что приводит к несимметричным кетонам⁵⁶⁴. При обработке винилсиланов дихлорметилметилловым эфиром и TiCl_4 при -90°C можно получить α, β -ненасыщенные альдегиды⁵⁶⁵.

α, β -Ненасыщенные сложные эфиры можно синтезировать реакцией борных эфиров с CO , PdCl_2 и NaOAc в MeOH ⁵⁶⁶, а также взаимодействием винилмеркурхлоридов с CO при атмосферном давлении в присутствии Pd в качестве катализатора в спирте, выполняющем роль растворителя⁵⁶⁷:



Алкильные и арильные реактивы Гриньяра вступают в аналогичные реакции с $\text{Fe}(\text{CO})_5$ вместо CO ⁵⁶⁸.

⁵⁵⁹ Larock, R. C.; Hershberger, S. S. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 3840.

⁵⁶⁰ Tanaka, M. *Tetrahedron Lett.* 1979, 2601.

⁵⁶¹ Yamashita, M.; Suemitsu, R. *Tetrahedron Lett.* 1978, 761. См. также Vitale, A. A.; Doctorovich, F.; Nudelman, N. S. *J. Organomet. Chem.* 1987, 332, 9.

⁵⁶² Sato, F.; Oguro, K.; Watanabe, H.; Sato, M. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2869. См. Amaratunga, W.; Frechet, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 1143.

⁵⁶³ Trzupek, L. S.; Newirth, T. L.; Kelly, E. G.; Sbarbati, N. E.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 8118.

⁵⁶⁴ Zadel, G.; Breitmaier, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1992, 31, 1035.

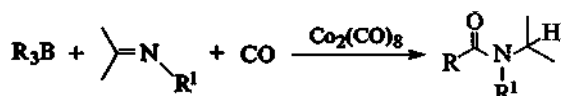
⁵⁶⁵ Yamamoto, K.; Yohitake, J.; Qui, N. T.; Tsuji, J. *Chem. Lett.* 1978, 859.

⁵⁶⁶ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* 1981, 879. См. также Yamashina, N.; Hyuga, S.; Hara, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 6555.

⁵⁶⁷ Larock, R. C. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 3237.

⁵⁶⁸ Yamashita, M.; Suemitsu, R. *Tetrahedron Lett.* 1978, 1477.

При взаимодействии триалкил- или триарилборанов с монооксидом углерода и иминами в присутствии каталитических количеств карбонила кобальта получали амиды⁵⁶⁹:



Другим методом превращения $\text{RM} \rightarrow \text{RCONR}$ является действие формамида (HCONR'_2) на реактивы Гриньяра и литийорганические соединения через интермедиат $\text{RCH}(\text{OM})\text{NR}'_2$, который без выделения обрабатывают PhCHO или Ph_2CO с образованием RCONR'_2 ⁵⁷⁰. Сообщалось о прямом превращении углеводорода в альдегид ($\text{R-H} \rightarrow \text{R-CHO}$) обработкой GaCl_3 и CO ⁵⁷¹.

См. также реакции 10-76, 15-32 и 18-23–18-24.

Карбонилирование арилгалогенидов рассмотрено при обсуждении реакции 13-15.

OS VIII, 97.

12-34

Циано-де-металлирование



Винилкупраты взаимодействуют с ClCN с образованием винилцианидов, хотя использование BrCN и ICN приводит к получению винилгалогенидов⁵⁷². Винилцианиды также были получены по реакции между виниллитиевыми соединениями и фенилцианатом (PhOCN)⁵⁷³. Обработкой натрийтриалкилцианоборатов с цианидом натрия и тетраацетатом свинца с различными выходами получали алкилнитрилы (RCN)⁵⁷⁴. В присутствии комплекса никеля и металлического цинка винилбромиды взаимодействуют с KCN с образованием винилнитрила⁵⁷⁵. К тому же результату приводит реакция винилтрифлатов с LiCN в присутствии катализатора палладия⁵⁷⁶.

Другими примерами электрофильного замещения типа $\text{RM} \rightarrow \text{RC}$ служат реакции, которые обсуждались в рамках нуклеофильного замещения в гл. 10. См. также реакции 16-81–16-85 и 16-99.

OS IX, 548.

⁵⁶⁹ Alper, H.; Amaratunga, S. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3593.

⁵⁷⁰ Screttas, C. G.; Steele, B. R. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 5151.

⁵⁷¹ Oshita, M.; Chatani, N. *Org. Lett.* 2004, 6, 4323.

⁵⁷² Westmijze, H.; Vermeer, P. *Synthesis* 1977, 784.

⁵⁷³ Murray, R. E.; Zweifel, G. *Synthesis* 1980, 150.

⁵⁷⁴ Masuda, Y.; Hoshi, M.; Yamada, T.; Arase, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 398.

⁵⁷⁵ Sakakibara, Y.; Enami, H.; Ogawa, H.; Fujimoto, S.; Kato, H.; Kunitake, K.; Sasaki, K.; Sakai, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1995, 68, 3137.

⁵⁷⁶ Piers, E.; Fleming, F. F. *Can. J. Chem.* 1993, 71, 1867.

Ж. Металл как электрофил

12-35 Переметаллирование с помощью металла

Металло-де-металлирование



Замещение одного металла в металлоорганическом соединении на другой — наиболее удобный способ получения многих металлоорганических соединений. Как правило, новое металлоорганическое соединение RM' можно получать только в тех случаях, когда M' в ряду активности металлов находится *перед* M , в противном случае необходимо искать какие-либо другие пути смещения равновесия. Таким образом, обычно RM — мало-реакционноспособное соединение, а M' — более активный металл, чем M . Чаще всего в качестве реагента RM используют R_2Hg , поскольку алкильные производные ртути⁵⁵⁶ легко синтезировать, а ртуть расположена в самом внизу ряда активности металлов⁵⁷⁷. Этим способом были получены алкильные производные Li, Na, K, Be, Mg, Al, Ga, Zn, Cd, Te, Sn и других металлов. Важное преимущество данного метода перед рассматриваемым в реакции 12-38 состоит в том, что в продуктах гарантировано отсутствие примеси галогенидов. Этот метод можно использовать для выделения твердых алкильных производных натрия и калия⁵⁷⁸. Если металлы расположены близко друг к другу в ряду активности, равновесие не удастся сдвинуть. Например, алкильные соединения висмута невозможно получить из алкильных соединений ртути.

OS V, 1116.

12-36 Переметаллирование с помощью галогенидов металлов

Металло-де-металлирование



В отличие от предыдущей реакции взаимодействие металлоорганических соединений с галогенидами металлов протекает успешно только в тех случаях, когда M' расположен *после* M в ряду активности металлов⁵⁷⁹. Поэтому совокупность обеих реакций является удобным инструментом для получения любых видов металлоорганических соединений. В рассматриваемой реакции наиболее распространенными субстратами служат реактивы Гриньяра и литийорганические соединения⁵⁸⁰.

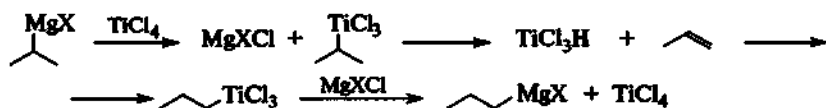
⁵⁷⁷ См. Makarova, L. G. *Organomet. React.* 1970, 1, 119, pp. 190–226; Wardell, J. L. в *Zuckerman, J. J. Inorganic Reactions and Methods*, Vol. 11, VCH, NY, 1988, pp. 31–44.

⁵⁷⁸ См. Pi, R.; Bauer, W.; Brix, B.; Schade, C.; Schleyer, P. v. R. *J. Organomet. Chem.* 1986, 306, C1.

⁵⁷⁹ См. Abraham, M. H.; Grellier, P. L. в *Hartley, F. R.; Patai, S. The Chemistry of the Carbon-Metal Bond*, Vol. 2, Wiley, NY, pp. 25–149; Abraham, M. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H., Eds., Vol. 12; Elsevier, NY, 1973, pp. 39–106; Jensen, F. R.; Rickborn, B. *Electrophilic Substitution of Organomercurials*, McGraw-Hill, NY, 1968, pp. 100–192. Также см. Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1964, 3, 287, 362; *Newer Methods Prep. Org. Chem.* 1968, 5, 238.

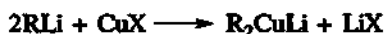
⁵⁸⁰ См. Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*, Academic Press, NY, 1988; Wakefield, B. J. *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Pergamon, Elmsford, NY, 1974.

В присутствии небольших количеств TiCl_4 фрагмент MgX из реактивов Гриньяра⁵⁸¹ может мигрировать в терминальное положение⁵⁸². Предложенный механизм включает стадии замещения металла (реакция 12-36), отщепления—присоединения и замещения металла:



Стадия присоединения аналогична реакциям 15-16 или 15-17 и проходит в соответствии с правилом Марковникова, поэтому положительный титан присоединяется к терминальному углероду. Так, при обработке реактивами Гриньяра соответствующих галогенидов металлов были получены, в частности, алкильные производные Be, Zn⁵⁸³, Cd, Hg, Al, Sn, Pb, Co, Pt и Au⁵⁸⁴. Реакцию используют для получения алкильных производных почти всех непереходных металлов и некоторых переходных металлов. Можно также синтезировать алкильные производные металлоидов и неметаллов, в том числе Si, B⁵⁸⁵, Ge, P, As, Sb, Bi⁵⁸⁶. Реакция между RM и $\text{M}'\text{X}$ является наиболее общим методом получения металлоорганических соединений за исключением алкильных производных щелочных металлов и реактивов Гриньяра⁵⁸⁷. В присутствии катализаторов Ir⁵⁸⁸ или Pd⁵⁸⁹ ароматические соединения реагируют с боранами с образованием соответствующих арилборанов.

Литийдиалкилкупраты можно получить смешиванием 2 мол. экв. RLi с 1 экв. галогенида меди в эфире при низких температурах⁵⁹⁰:



Образование органокупратов такого типа более подробно рассмотрено при обсуждении реакции сочетания органокупратов с алкилгалогенидами (10-58). Другим способом получения органокупратов является

⁵⁸¹ См. Hill, E. A. *Adv. Organomet. Chem.* 1977, 16, 131; *J. Organomet. Chem.* 1975, 91, 123.

⁵⁸² Fell, B.; Asinger, F.; Sulzbach, R. A. *Chem. Ber.* 1970, 103, 3830. См. также Ashby, E. C.; Ainslie, R. D. *J. Organomet. Chem.* 1983, 250, 1.

⁵⁸³ См. Erdik, E. *Tetrahedron* 1987, 43, 2203.

⁵⁸⁴ См. Noltes, J. G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1972, 2151.

⁵⁸⁵ См. Brown, H. C.; Racherla, U. S. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 4311.

⁵⁸⁶ См. Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*, Academic Press, NY, 1988, pp. 149–158; Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 1306–1345.

⁵⁸⁷ См. Mole, T. *Organomet. React.* 1970, 1, 1, pp. 31–43; Larock, R. C. *Organomercury Compounds in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1985, pp. 9–26; Makarova, L. G. *Organomet. React.* 1970, 1, 119, pp. 129–178, 227–240; van Koten, G. в Zuckerman, J. J. *Inorganic Reactions and Methods*, Vol. 11, VCH, NY, 1988, pp. 219–232; Wardell, J. L. в Zuckerman, J. J. *Inorganic Reactions and Methods*, Vol. 11, VCH, NY, 1988, pp. 248–270.

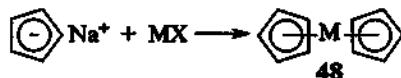
⁵⁸⁸ Chotana, G. A.; Rak, M. A.; Smith III, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10539; Harrison, P.; Morris, J.; Marder, T. B.; Steel, P. G. *Org. Lett.* 2009, 11, 3586.

⁵⁸⁹ Billingsley, K. L.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 5589.

⁵⁹⁰ House, H. O.; Chu, C.; Wilkins, J. M.; Umen, M. J. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 1460. См., однако, Lipshutz, B. H.; Whitney, S.; Kozłowski, J. A.; Breneman, C. M. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4273; Bertz, S. H.; Dabbagh, G. *Tetrahedron* 1989, 45, 425.

растворение алкилмеди в растворе алкиллития. Этим же способом могут быть получены высшие купраты⁵⁹¹.

Метод используется для получения металлоценов (48, см. также т. I, разд. 2.9.2). В частности, так получают металлоцены на основе Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co и Ni⁵⁹². Вместо галогенидов иногда используют нитраты металлов.



В родственной реакции сульфурованные бораны $\text{R}_2\text{B-SSiR}'_2$ при нагревании в вакууме взаимодействуют с реактивами Гриньяра, такими как бромид метилмагния, с образованием β -алкилборанов (например, $\text{R}_2\text{B-Me}$)⁵⁹³.

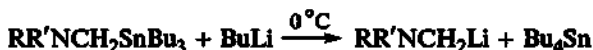
OS I, 231, 550; III, 601; IV, 258, 473, 881; V, 211, 496, 727, 918, 1001; VI, 776, 875, 1033; VII, 236, 290, 524; VIII, 23, 57, 268, 474, 586, 606, 609. См. также OS IV, 476.

12-37 Переметаллирование с помощью металлоорганических соединений

Металло-де-металлирование



Обмен металла такого типа используется гораздо реже, чем реакции 12-35 и 12-36. Рассматриваемый процесс является обратимым, он пригоден в синтетических целях только в тех случаях, когда равновесие можно смещать в нужную сторону. Обычно его применяют для получения литиевых соединений, которые трудно получить другими способами⁵⁹⁴, например для синтеза винил- или алкиллитиевых соединений, как правило, исходя из оловоорганических субстратов. В частности, винил-литий был получен из фениллития и тетравинилолова, α -диметиламино-замещенные литийорганические соединения — из соответствующих оловоорганических реагентов⁵⁹⁵.



С помощью данной реакции из соответствующих ртутьорганических соединений получают 1,3-дилитийпропан⁵⁹⁶ и 1,1-дилитийметиленициклогексан⁵⁹⁷. Как правило, равновесие реакции сдвинуто в сторону образования тех соединений, в которых более электроположительный металл связан с алкильной или арильной группой, представляющей собой

⁵⁹¹ Stack, D. E.; Klein, W. R.; Rieke, R. D. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3063.

⁵⁹² См. Bublitz, D. E.; Rinehart Jr., K. L. *Org. React.* 1969, 17, 1; Birmingham, J. M. *Adv. Organomet. Chem.* 1965, 2, 365, pp. 375.

⁵⁹³ Soderquist, J. A.; DePomar, J. C. J. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3537.

⁵⁹⁴ См. Wardell, J. L. в Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Metal Bond*, Vol. 4, Wiley, NY, pp. 1–157, pp. 81–89; Kauffmann, T. *Top. Curr. Chem.* 1980, 92, 109, pp. 130.

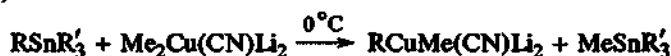
⁵⁹⁵ Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C. J. *Org. Chem.* 1989, 54, 5651.

⁵⁹⁶ Seetz, J. W. F. L.; Schat, G.; Akkerman, O. S.; Bickelhaupt, F. J. *Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 6848.

⁵⁹⁷ Maercker, A.; Dujardin, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1984, 23, 224.

более устойчивый карбанион (см. т. 1, разд. 5.2.1). Реакция протекает с сохранением конфигурации⁵⁹⁸, вероятно, по механизму $S_E i^{599}$.

По этой же реакции получают купраты высшего порядка⁶⁰⁰ (см. реакцию 10-58). Синтез начинают с соединений винилолова⁶⁰¹ (R — винильная группа):



Такие купраты используются *in situ* в реакции 15-25, и эти реагенты (но с Zn вместо Li) могут быть получены другим способом — из α -ацетоксигалогенидов⁶⁰²:



OS V, 452; VI, 815; VIII, 97.

12.3.3. Галоген в качестве уходящей группы

Хотя восстановление алкилгалогенидов может протекать по механизму электрофильного замещения, эта реакция рассматривается в гл. 19 (реакция 19-53).

12-38

Металло-де-галогенирование



Алкилгалогениды непосредственно вступают в реакцию с некоторыми металлами, образуя металлоорганические соединения⁶⁰³. Чаще всего в качестве металлического реагента используют магний, и это, безусловно, наиболее распространенный метод получения реактивов Гриньяра⁶⁰⁴. Реакцию Гриньяра с альдегидами или кетонами обсуждают при рассмотрении реакции 16-24. Активность галогенидов уменьшается в ряду $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$. Реакция может быть применена ко многим алкилгалогенидам, первичным, вторичным и третичным, а также к арилгалогенидам, хотя

⁵⁹⁸ Sawyer, J. S.; Kucerovy, A.; Macdonald, T. L.; McGarvey, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 842.

⁵⁹⁹ Dessy, R. E.; Kaplan, F.; Coe, G. R.; Salinger, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 1191.

⁶⁰⁰ См. Lipshutz, B. H. *Synlett*, 1990, 119. См. также Bertz, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4031; Lipshutz, B. H.; Sharma, S.; Ellsworth, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4032.

⁶⁰¹ Behling, J. R.; Babiak, K. A.; Ng, J. S.; Campbell, A. L.; Moretti, R.; Koerner, M.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 2641.

⁶⁰² Chou, T.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4791.

⁶⁰³ См. Massey, A. G.; Humphries, R. E. *Aldrichimica Acta* 1989, 22, 31; Negishi, E. *Organometallics in Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1980, pp. 30–37.

⁶⁰⁴ См. Raston, C. L.; Salem, G. в Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Carbon—Metal Bond*, Vol. 4, Wiley, NY, 1982, pp. 159–306, 162–175; Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Monometallic substances*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 5–91.

в случае арилхлоридов берут ТГФ или другой растворитель с более высокой температурой кипения вместо обычного эфира или применяют специальные приемы загрузки⁶⁰⁵. Арилиодиды и арилбромиды можно обрабатывать в обычном порядке. Аллильные реактивы Гриньяра также можно получить в обычных условиях (или в ТГФ)⁶⁰⁶, хотя в присутствии избытка галогенида могут образовываться продукты сочетания, характерные для реакции Вюрца (см. 10-56)⁶⁰⁷. Подобно арилхлоридам винилгалогениды требуют более высококипящих растворителей (см. OS IV, 258). Использование антраценмагния (получают из Mg и антрацена в ТГФ)⁶⁰⁸ вместо обычного магния⁶⁰⁹ позволяет синтезировать бензил- и аллилгалогениды, хотя иногда применяют химически активированный магний⁶¹⁰. Алкинильные реактивы Гриньяра, как правило, вообще не удается получить этим методом; для этого применяется реакция 12-22.

Дигалогениды⁶¹¹ можно превратить в реактивы Гриньяра при условии, что атомы галогенов различны и отделены друг от друга по крайней мере тремя атомами углерода. Если атомы галогена одинаковы, можно получить соединения ортофосфата магния [например, $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_4\text{MgBr}$]⁶¹². Замена реактивов Гриньяра на 1,2-дигалогениды (реакция 17-22) приводит к продуктам элиминирования⁶¹³; с 1,1-дигалогенидами реакция редко бывает успешной, хотя с этими субстратами удается получить *gem*-дизамещенные соединения, такие как $\text{CH}_2(\text{MgBr})_2$ ⁶¹⁴. α -Галогензамещенные реактивы Гриньяра и α -галогенлитиевые реагенты можно получить методом, изложенным при обсуждении реакции 12-39⁶¹⁵. Алкилмагнийфториды синтезировали кипячением алкилфторидов с Mg в присутствии соответствующих катализаторов (например, I_2 или EtBr) в ТГФ в течение нескольких дней⁶¹⁶. Были получены азотсодержащие реактивы Гриньяра⁶¹⁷.

На получение реактива Гриньяра обычно влияет наличие других функциональных групп в галогениде. Так, в молекуле могут присутствовать группы, содержащие активный атом водорода (определяется как любой атом водорода, который будет реагировать с реактивом Гриньяра),

⁶⁰⁵ Pearson, D. E.; Cowan, D.; Beckler, J. D. *J. Org. Chem.* 1959, 24, 504.

⁶⁰⁶ См. Benkeser, R. A. *Syntheses* 1971, 347.

⁶⁰⁷ См. Oppolzer, W.; Schneider, P. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3305.

⁶⁰⁸ Bogdanovic, B.; Janke, N.; Kinzelmann, H. *Chem. Ber.* 1990, 123, 1507 и другие статьи этой серии.

⁶⁰⁹ Gallagher, M. J.; Harvey, S.; Raston, C. L.; Sue, R. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 289.

⁶¹⁰ Baker, K. V.; Brown, J. M.; Hughes, N.; Skarnulis, A. J.; Sexton, A. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 698. См. Lai, Y. *Syntheses* 1981, 585.

⁶¹¹ См. Raston, C. L.; Salem, G. в Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Metal Bond*, Vol. 4, Wiley, NY, pp. 187-193; Heaney, H. *Organomet. Chem. Rev.* 1966, 1, 27. Обзор ди-реактивов Гриньяра: Bickelhaupt, F. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1987, 26, 990.

⁶¹² См. Seetz, J. W. F. L.; Hartog, F. A.; Böhlm, H. P.; Blomberg, C.; Akkerman, O. S.; Bickelhaupt, F. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 1497.

⁶¹³ См. van Eikkema Hommes, N. J. R.; Bickelhaupt, F.; Klumpp, G. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1988, 27, 1083.

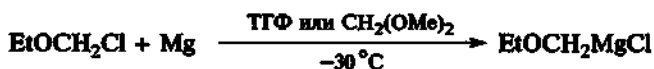
⁶¹⁴ См. Bruin, J. W.; Schat, G.; Akkerman, O. S.; Bickelhaupt, F. *J. Organomet. Chem.* 1985, 288, 13.

⁶¹⁵ См. Chivers, T. *Organomet. Chem. Rev. Sect. A* 1970, 6, 1.

⁶¹⁶ Yu, S. H.; Ashby, E. C. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 2123.

⁶¹⁷ Sugimoto, O.; Yamada, S.; Tanji, K. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 2054.

например OH, NH₂ и COOH, но для того чтобы мог образоваться реактив Гриньяра, эти группы должны быть способны превращаться в соответствующие соли (O⁻, NH⁻, COO⁻). Такие группы, как C=O, C≡N, NO₂, COOR, т. е. которые могут взаимодействовать с реактивами Гриньяра, полностью предотвращают образование солей. Как правило, к функциям, наличие которых в молекуле галогенида не мешает реакции, относятся только двойные и тройные связи (за исключением терминальных тройных связей), а также группы OR и NR₂. Однако β-галогенсодержащие простые эфиры при обработке магнием дают обычно продукты β-элиминирования (см. реакцию 17-24), а α-галогенсодержащие простые эфиры⁶¹⁸ могут образовывать реактивы Гриньяра только при низких температурах в ТГФ или диметоксиметане, например⁶¹⁹:



При комнатной температуре в эфирном растворе такие реагенты немедленно подвергаются α-элиминированию (см. реакцию 12-39).

Поскольку реактивы Гриньяра взаимодействуют с водой (реакция 12-24) и с кислородом (реакция 12-25), их лучше всего получать в азотной атмосфере, не содержащей следов влаги. Реактивы Гриньяра обычно не хранят, а готовят непосредственно перед нужным синтезом. Реактивы Гриньяра можно также готовить в бензоле или толуоле, добавляя третичный амин, образующий комплекс с RMgX⁶²⁰. Этот метод устраняет необходимость применения эфира в качестве растворителя. В случае некоторых первичных алкилгалогенидов можно даже приготовить алкилмагниевые соединения в углеводородных растворителях в отсутствие органического основания⁶²¹. Сообщалось о получении реактивов Гриньяра в порошкообразной форме с помощью реакций комплексообразования с хелатирующим агентом трис-(3,6-диоксагептил)амином [N(CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃)₃]⁶²².

Кроме получения реактивов Гриньяра, наиболее важное применение рассматриваемая реакция находит для превращения алкил- и арилгалогенидов в литийорганические соединения⁶²³; она также была проведена со многими другими металлами, например Na, Be, Zn, Hg, As, Sb и Sn. Для натрия заметным побочным процессом является реакция Вюрца (10-56). В том случае, если реакция между галогенидом и металлом слишком медленная, можно использовать сплав металла с калием или натрием.

⁶¹⁸ См. Peterson, D. J. *Organomet. Chem. Rev. Sect. A* 1972, 7, 295.

⁶¹⁹ См. Castro, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1967, 1533, 1540, 1547.

⁶²⁰ Gitlitz, M. H.; Considine, W. J. *J. Organomet. Chem.* 1970, 23, 291.

⁶²¹ Smith, Jr., W. N. *J. Organomet. Chem.* 1974, 64, 25.

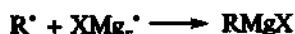
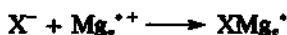
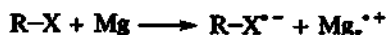
⁶²² Boudin, A.; Cerveau, G.; Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C. *Tetrahedron* 1989, 45, 171.

⁶²³ См. Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*, Academic Press, NY, 1988, pp. 21–32; Wardell, J. L. в Hartley, F. R.; Patai, S. Vol. 4, pp. 1–157, 5–27; Newcomb, M. E. в Zuckerman, J. J. *Inorganic Reactions and Methods*, Vol. 11, VCH, NY, 1988, pp. 3–14. Изучение обмена галоген-литий в углеводородных растворителях см. в Slocum, D. W.; Kusmic, D.; Raber, J. C.; Reinscheld, T. K.; Whitley, P. E. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 4793.

Показательным примером служит получение тетраэтилсвинца из этилбромидов и сплава Pb-Na.

Эффективность процесса зачастую можно повысить, применяя порошкообразный⁶²⁴ или возогнаный⁶²⁵ металл. Это позволяет получать некоторые металлоорганические соединения, которые не удастся получить традиционными способами. Среди металлов, полученных в активированной форме, — Mg⁶²⁶, Ca⁶²⁷, Zn⁶²⁸, Al, Sn, Cd⁶²⁹, Ni, Fe, Ti, Cu⁶³⁰, Pd и Pt⁶³¹.

Механизм образования реактива Гриньяра включает участие свободных радикалов⁶³², что доказано экспериментами ХИДПЯ⁶³³ (см. т. 1, разд. 5.8), а также изучением стереохимии, скорости и продуктов реакции⁶³⁴. Еще одно подтверждение получено после улавливания ловушкой свободных радикалов⁶³⁵. Эксперименты по изучению реакционной способности бромистого метила (MeBr) на поверхности монокристалла магния показали, что образование реактива Гриньяра не идет по одностадийному механизму внедрения⁶³⁶. Был предложен следующий SET-механизм⁶³³:



Дополнительные доказательства в пользу SET-инициированного радикального процесса дает вторая стадия этого механизма⁶³⁷. Частицы $R-X^{\cdot-}$ и $Mg_s^{\cdot+}$ представляют собой ион-радикалы⁶³⁸. Подстрочный индекс «s» означает, что частица связана с поверхностью магния. Известно, что это

⁶²⁴ См. Rieke, R. D. *Science* 1989, 246, 1260.

⁶²⁵ См. Klabunde, K. J. *React. Intermed. (Plenum)* 1980, 1, 37; *Acc. Chem. Res.* 1975, 8, 393; Skell, P. S.; Havel, J. J.; McGlinchey, M. J. *Acc. Chem. Res.* 1973, 6, 97.

⁶²⁶ Ebert, G. W.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4482. См. также Baker, K. V.; Brown, J. M.; Hughes, N.; Skarnulis, A. J.; Sexton, A. J. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 698.

⁶²⁷ Wu, T.; Xiong, H.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5045.

⁶²⁸ Rieke, R. D.; Li, P. T.; Burns, T. P.; Uhm, S. T. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 4323. Также см. Zhu, L.; Wehmeyer, R. M.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1445.

⁶²⁹ Burkhardt, E. R.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 416.

⁶³⁰ Stack, D. E.; Dawson, B. T.; Rieke, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 4672 и ссылки, приведенные там же.

⁶³¹ См. Lai, Y. *Synthesis* 1981, 585; Rieke, R. D. *Acc. Chem. Res.* 1977, 10, 301.

⁶³² См. Blomberg, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1972, 2143.

⁶³³ Bodewitz, H. W. H. J.; Blomberg, C.; Bickelhaupt, F. *Tetrahedron* 1975, 31, 1053. См. также Schaart, B. J.; Blomberg, C.; Akkerman, O. S.; Bickelhaupt, F. *Can. J. Chem.* 1980, 58, 932.

⁶³⁴ См. Rogers, H. R.; Hill, C. L.; Fujiwara, Y.; Rogers, R. J.; Mitchell, H. L.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 217; Barber, J. J.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 239.

⁶³⁵ Root, K. S.; Hill, C. L.; Lawrence, L. M.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 5405.

⁶³⁶ Nuzzo, R. G.; Dubois, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 2881.

⁶³⁷ Hoffmann, R. W.; Brönstrup, M.; Müller, M. *Org. Lett.* 2003, 5, 313.

⁶³⁸ См. Sergeev, G. B.; Zagorsky, V. V.; Badaev, F. Z. *J. Organomet. Chem.* 1983, 243, 123. См., однако, de Souza Barboza, J. C.; Luche, J.; Petrier, C. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 2013.

поверхностная реакция⁶³⁹. Было высказано предположение, что некоторые из радикалов $R^\bullet$ диффундируют с поверхности магния в раствор, а затем возвращаются на поверхность и реагируют с $XMg^\bullet$. Существуют доказательства как за⁶⁴⁰, так и против⁶⁴¹ этой точки зрения. Еще одно предположение состоит в том, что на четвертой стадии, не показанной здесь, $R^\bullet$ восстанавливается действием $Mg^\bullet$ до карбаниона R^- , который в сочетании с MgX^+ дает $RMgX$ ⁶⁴².

Organic Syntheses содержит огромное количество способов получения реактивов Гриньяра, так что перечислять их здесь излишне. Хиральные реактивы Гриньяра встречаются редко вследствие конфигурационной неустойчивости в большинстве случаев, хотя и о них есть сообщения⁶⁴³. Применение этой реакции для получения других металлоорганических соединений можно найти в OS I, 228; II, 184, 517, 607; III, 413, 757; VI, 240; VII, 346; VIII, 505. Получение несольватированного бутилмагний-бромидом описано в OS V, 1141. Методика приготовления высокореакционноспособного (порошкообразного) магния дана в OS VI, 845.

12-39 Замещение галогена металлом из металлоорганического соединения

Металло-де-галогенирование



Реакция обмена между галогенидами и металлоорганическими соединениями наиболее легко идет, когда M — литий, а X — бромид или иодид⁶⁴⁴, хотя было показано, что реакция наблюдается и с магнием⁶⁴⁵. Чаще всего R' = алкил и часто бутил, а R = ароматический радикал⁶⁴⁶. Как правило, алкилгалогениды недостаточно реакционноспособны, в то же время аллил- и бензилгалогениды дают обычно продукты реакции сочетания Вюрца. Естественно, с галогеном сочетается та группа R , для которой RH — более слабая кислота. Несмотря на преобладающее количество реакций с бромидом и иодидами, следует отметить взаимодействие 1-фтороктана с 4–10 экв. порошка лития и 2–4 экв. 4,4'-ди-*трет*-бутилдифенила в тетрагидропиране при 0°C в течение 5 мин, дающее раствор соответствующего

⁶³⁹ Walborsky, H. M.; Topolski, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 3455; Walborsky, H. M.; Zimmermann, C. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 4996; Walborsky, H. M. *Accs. Chem. Res.* 1990, 23, 286.

⁶⁴⁰ Garst, J. F. *Acc. Chem. Res.* 1991, 24, 95; Garst, J. F.; Ungvary, F.; Batlaw, R.; Lawrence, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 5392.

⁶⁴¹ Walborsky, H. M. *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 286.

⁶⁴² de Boer, H. J. R.; Akkerman, O. S.; Bickelhaupt, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1988, 27, 687.

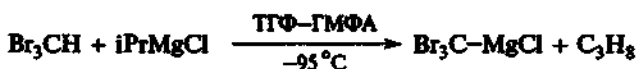
⁶⁴³ См. Hölzer, B.; Hoffmann, R. W. *Chem. Commun.* 2003, 732; Dakternieks, D.; Dunn, K.; Henry, D. J.; Schiesser, C. H.; Tiekink, E. R. *Organometallics* 1999, 18, 3342.

⁶⁴⁴ См. Wardell, J. L. в Zuckerman, J. J. *Inorganic Reactions and Methods*, Vol. 11, VCH, NY, 1988, pp. 107–129; Parham, W. E.; Bradsher, C. K. *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 300.

⁶⁴⁵ См. Tamborski, C.; Moore, G. J. *J. Organomet. Chem.* 1971, 26, 153.

⁶⁴⁶ См. Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5404; Negishi, E.; Swanson, D. R.; Rousset, C. J. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5406.

1-октиллития⁶⁴⁷. Винилгалогениды реагируют с сохранением конфигурации⁶⁴⁸. Реакцию можно использовать для получения α -галогензамещенных литий- и магнийорганических соединений⁶⁴⁹. Например, четыреххлористый углерод вступает во взаимодействие с бутиллитием с образованием трихлорметиллития ($\text{Cl}_3\text{C}-\text{Li}$)⁶⁵⁰. Подобные соединения можно получить также путем обмена водород-металл, например⁶⁵¹:



Это один из примеров реакции 12-22. Однако эти α -галогензамещенные металлоорганические соединения устойчивы (а также конфигурационно стабильны⁶⁵²) только при низких температурах (около -100°C) и только в ТГФ или смесях ТГФ с другими растворителями (например, ГМФА). При обычных температурах они теряют MX (процесс α -элиминирования) и дают карбены (которые затем взаимодействуют далее) или карбеноидные частицы. Исключение составляют α -хлор- α -магнийсульфонаты $[\text{ArSO}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{MgBr}]$, которые устойчивы в растворе при комнатной температуре и даже при кипячении⁶⁵³. Соединения, в которых галоген и переходный металл находятся при одном и том же атоме углерода, могут быть более устойчивыми, чем те же соединения с литием⁶⁵⁴.

Механизм⁶⁵⁵ реакции алкиллитиевых соединений с алкил- и арилиодидами включает в себя образование свободных радикалов⁶⁵⁶.



Доказательством этому служит факт получения продуктов сочетания и диспропорционирования из $\text{R}^\cdot$ и $\text{R}'^\cdot$, а также данные ХИДПЯ^{656, 657}. Однако в вырожденном обмене между PhI и PhLi в качестве интермедиата был обнаружен ат-комплекс $\text{Ph}_2\text{I}^+\text{Li}^-$ ⁶⁵⁸. Существуют также и другие

⁶⁴⁷ Yus, M.; Herrera, R. P.; Guijarro, A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 5025.

⁶⁴⁸ Примеры обмена, где $\text{R}^\cdot$ = винильный радикал, см. Miller, R. B.; McGarvey, G. *Synth. Commun.* 1979, 9, 831; Sugita, T.; Sakabe, Y.; Sasahara, T.; Tsukuda, M.; Ichikawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1984, 57, 2319.

⁶⁴⁹ См. Siegel, H. *Top. Curr. Chem.* 1982, 106, 55; Negishi, E. *Organometallics in Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1980, pp. 136–151; Köbrich, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1972, 11, 473. Также см. Krief, A. *Tetrahedron* 1980, 36, 2531; Normant, H. J. *Organomet. Chem.* 1975, 100, 189.

⁶⁵⁰ Hoeg, D. F.; Lusk, D. I.; Crumbliss, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 4147. См. также Villieras, J.; Tarhouni, R.; Kirschleger, B.; Rambaud, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1985, 825.

⁶⁵¹ Villieras, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1967, 1520.

⁶⁵² Schmidt, A.; Köbrich, G.; Hoffmann, R. W. *Chem. Ber.* 1991, 124, 1253; Hoffmann, R. W.; Bewersdorf, M. *Chem. Ber.* 1991, 124, 1259.

⁶⁵³ Stetter, H.; Steinbeck, K. *Liebigs Ann. Chem.* 1972, 766, 89.

⁶⁵⁴ Kauffmann, T.; Fobker, R.; Wensing, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1988, 27, 943.

⁶⁵⁵ Обзор механизмов см. Bailey, W. F.; Patricia, J. J. *J. Organomet. Chem.* 1988, 352, 1; Beletskaya, I. P.; Artamkina, G. A.; Reutov, O. A. *Russ. Chem. Rev.* 1976, 45, 330.

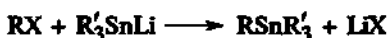
⁶⁵⁶ Ashby, E. C.; Pham, T. N. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 1291. См. также Bailey, W. F.; Patricia, J. J.; Nurmi, T. T.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1861.

⁶⁵⁷ Ward, H. R.; Lawler, R. G.; Loken, H. Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 7359.

⁶⁵⁸ См. Reich, H. J.; Green, D. P.; Phillips, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 3444.

подтверждения того, что не все случаи этой реакции протекают с участием радикалов⁶⁵⁹.

Алкилгалогениды можно превратить в нужные металлоорганические соединения в процессе совершенно иного рода — путем обработки металлоорганическими ионами:



В большинстве случаев доказательства свидетельствуют о свободно-радикальном механизме этой реакции, хотя при определенных условиях конкурирующим процессом может стать S_N2 -механизм⁶⁶⁰. Для получения $RZnBr$ из соответствующего алкилгалогенида был использован электрохимически генерированный цинк⁶⁶¹.

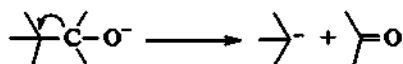
OS VI, 82; VII, 271, 326, 495; VIII, 430. См. также OS VII, 512; VIII, 479.

12.3.4. Углерод в качестве уходящей группы

В реакциях, рассмотренных в этом разделе (с 12-40 по 12-48), разрывается связь углерод—углерод. Субстратом считается та часть молекулы, которая сохраняет электронную пару, поэтому такие реакции рассматриваются как электрофильное замещение. Во всех случаях, за исключением реакции 12-42, входящей группой является водород. Реакции, приведенные в подразделах А и Б, иногда называют *анионным расщеплением*⁶⁶², хотя они и не всегда происходят по механизму, включающему свободные карбанионы (S_E1). В тех случаях, когда карбанион образуется, обеспечение его устойчивости облегчает реакцию.

А. Расщепление с образованием карбонильного соединения

Схема этих реакций имеет вид:



Уходящая группа стабилизирована благодаря тому, что дефицит электронов при ее атоме углерода компенсируется электронной парой кислорода. По отношению к уходящей группе реакция представляет собой элиминирование с образованием связи $\text{C}=\text{O}$. К этому типу реакций относятся классическая ретроальдольная конденсация (реакция 16-34) и расщепление циангидринов (реакция 16-52), но они рассматриваются с точки зрения более важных обратных реакций (см. т. 3, гл. 16). Другие примеры элиминирования с образованием связей $\text{C}=\text{O}$ обсуждаются в реакции 17-32.

⁶⁵⁹ Beak, P.; Allen, D. J.; Lee, W. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 1629.

⁶⁶⁰ См. Ashby, E. C.; Su, W.; Pham, T. N. *Organometallics* 1985, 4, 1493; Alnajjar, M. S.; Kuivila, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 416.

⁶⁶¹ Kurono, N.; Inoue, T.; Tokuda, M. *Tetrahedron* 2005, 61, 11125.

⁶⁶² См. Artamkina, G. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.* 1987, 56, 983.

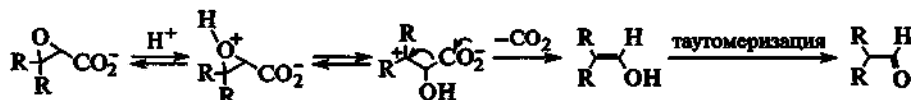
12-40 Декарбоксилирование алифатических карбоновых кислот

Гидро-де-карбоксилирование



Многие карбоновые кислоты успешно поддаются декарбоксилированию либо в свободном виде, либо в виде солей, однако это не распространяется на простые жирные кислоты⁶⁶³. Исключением является уксусная кислота, которая в виде ацетата при нагревании с основанием дает метан с хорошим выходом. Наиболее распространенными субстратами для реакций декарбоксилирования являются производные малоновой кислоты, дающие соответствующие монокарбоновые кислоты. Сообщалось о декарбоксилировании 2-замещенной малоновой кислоты с применением микроволнового излучения⁶⁶⁴. Декарбоксилированию успешно подвергаются те алифатические кислоты, которые содержат определенные функциональные группы, а также двойную или тройную связь в α - или β -положении. Некоторые из этих кислот приведены в табл. 12.2.

Декарбоксилирование ароматических кислот рассмотрено при обсуждении реакции 11-35. При декарбоксилировании α -цианокислот могут образовываться или нитрилы, или карбоновые кислоты — в зависимости от того, гидролизуетесь или нет цианогруппа в ходе реакции. Помимо соединений, перечисленных в табл. 12.2, декарбоксилирование можно провести для α, β -ненасыщенных⁶⁶⁵ и α, β -ацетиленовых кислот. При декарбоксилировании глицидных кислот образуются альдегиды; предложен следующий механизм этого превращения⁶⁶⁶:



Продуктом реакции является енол, который таутомеризуется в альдегид⁶⁶⁷. Это обычная последняя стадия в реакции Дарзана (реакция 16-40).

Декарбоксилирование можно рассматривать как процесс, обратный присоединению карбанионов к диоксиду углерода (см. реакцию 16-82), но в реакции не всегда участвует свободный карбанион⁶⁶⁸. Декарбоксилирование карбоксилат-иона может происходить или по S_E1 -, или по S_E2 -механизму. В первом случае реакции способствует наличие электроноакцепторных групп, стабилизирующих карбанион⁶⁶⁹. Декарбоксилирование удастся ускорить добавлением подходящего краун-эфира, который, по

⁶⁶³ March, J. J. *Chem. Educ.* 1963, 40, 212.

⁶⁶⁴ Zara, C. L.; Jin, T.; Giguere, R. J. *Synth. Commun.* 2000, 30, 2099.

⁶⁶⁵ См. Roy, S. C.; Guin, C.; Maiti, G. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 9253.

⁶⁶⁶ Singh, S. P.; Kagan, J. J. *Org. Chem.* 1970, 35, 2203.

⁶⁶⁷ Shiner, Jr., V. J.; Martin, B. J. *Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 4824.

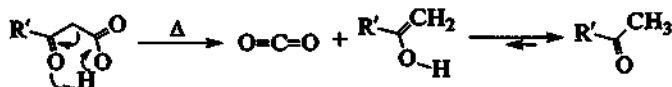
⁶⁶⁸ См. Richardson, W. H.; O'Neal, H. E. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 5, Elsevier, NY, 1972, pp. 447-482; Clark, L. W. в Patai, S. *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, Wiley, NY, 1969, pp. 589-622. См. Dunn, G. E. *Isot. Org. Chem.* 1977, 3, 1.

⁶⁶⁹ См. Buncel, E.; Venkatachalam, T. K.; Menon, B. C. J. *Org. Chem.* 1984, 49, 413.

Таблица 12.2. Примеры кислот, довольно легко подвергающихся декарбоксилированию (сведения о других кислотах приведены в тексте)

Тип кислоты	Продукт декарбоксилирования
$\text{HOOC}-\text{C}(\text{R})_2-\text{COOH}$	$\text{HOOC}-\text{C}(\text{R})_2-\text{H}$
$\text{HOOC}-\text{C}(\text{R})_2-\text{CN}$	$\text{H}-\text{C}(\text{R})_2-\text{CN}$ или $\text{HOOC}-\text{C}(\text{R})_2-\text{H}$
$\text{HOOC}-\text{C}(\text{R})_2-\text{NO}_2$	$\text{O}_2\text{N}-\text{C}(\text{R})_2-\text{H}$
$\text{HOOC}-\text{C}(\text{R})_2-\text{Ar}$	$\text{Ar}-\text{C}(\text{R})_2-\text{H}$
$\text{X}_3\text{C}-\text{COOH}$	$\text{X}_3\text{C}-\text{H}$
$\text{R}'-\text{C}(\text{R})_2-\text{COOH}$	$\text{R}'-\text{C}(\text{R})_2-\text{H}$
$\text{R}'-\text{C}(\text{R})_2-\text{CH}=\text{C}(\text{R})_2-\text{COOH}$	$\text{R}'-\text{C}(\text{R})_2-\text{CH}=\text{C}(\text{R})_2-\text{H}$

существо, удаляет ион металла⁶⁷⁰. Реакции без металлического иона также проводили в газовой фазе⁶⁷¹. Однако некоторые кислоты подвергаются прямому декарбоксилированию, в этих случаях реакция чаще всего идет по циклическому шестицентровому механизму:



В этом случае также образуется енол, который таутомеризуется в конечный продукт. Механизм показан на примере β -кетокислоты⁶⁷², но вполне вероятно, что реакция идет подобным образом и в случаях малоновых кислот, α -цианокислот, α -нитрокислот и β,γ -ненасыщенных кислот⁶⁷³, для которых можно представить подобное шестичленное переходное состояние. Некоторые α,β -ненасыщенные кислоты также декарбоксили-

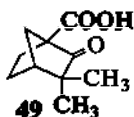
⁶⁷⁰ Hunter, D. H.; Patel, V.; Perry, R. A. *Can. J. Chem.* 1980, 58, 2271 и ссылки, приведенные там же.

⁶⁷¹ Graul, S. T.; Squires, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 607.

⁶⁷² См. Jencks, W. P. *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw-Hill, NY, 1969, pp. 116–120.

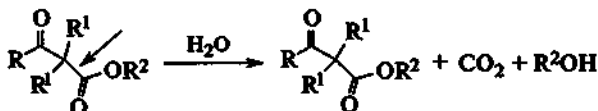
⁶⁷³ Bigley, D. B.; Clarke, M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1982, 1 и ссылки, приведенные там же. Обзор: Smith, G. G.; Kelly, F. W. *Prog. Phys. Org. Chem.* 1971, 8, 75, pp. 150–153.

руются по указанному механизму, предварительно изомеризуясь в β, γ -изомеры⁶⁷⁴.



Существуют доказательства того, что соединение 49 и сходные бициклические β -кетокислоты устойчивы к декарбоксилированию⁶⁷⁵. В подобных соединениях образование шестичленного циклического переходного состояния невозможно по стерическим причинам, а если бы оно и реализовалось, то образование енольного соединения противоречило бы правилу Бредта (см. т. 1, разд. 4.16.3)⁶⁷⁶.

Некоторые карбоновые кислоты, которые не способны образовать шестичленное переходное состояние, все же поддаются декарбоксилированию; в этих случаях реакция предположительно идет по механизму S_E1 или S_E2 ⁶⁷⁷. Дополнительным подтверждением циклического механизма служит тот факт, что скорость реакции мало меняется при переходе от неполярного растворителя к полярному (даже при переходе от бензола к воде⁶⁷⁸), а также то, что реакция не подвержена катализу кислотами⁶⁷⁹. Скорость декарбоксилирования β, γ -ненасыщенных кислот возрастает примерно в 10^5 – 10^6 раз при введении β -метоксигруппы, что указывает на дипольный характер циклического переходного состояния⁶⁸⁰. Константы скорости реакций декарбоксилирования рассчитаны без использования теории барьера⁶⁸¹.



Хотя β -кетокислоты⁶⁸² легко декарбоксилируются, эту реакцию редко используют, поскольку сложные β -кетоефиры, из которых обычно получают β -кетокислоты, сами легко декарбоксилируются при гидролизе⁶⁸³. Процесс заключается в расщеплении связи C–C со стороны карбоксила (показано стрелкой) с образованием кетона, и он осуществляется в кислой,

⁶⁷⁴ Bigley, D. B. *J. Chem. Soc.* 1964, 3897.

⁶⁷⁵ Wasserman, H. H. в *Newman Steric Effects in Organic Chemistry*, Wiley, NY, 1956, p. 352. См. также Buchanan, G. L.; Kean, N. B.; Taylor, R. *Tetrahedron* 1975, 31, 1583.

⁶⁷⁶ Пространственно затрудненные β -кетокислоты декарбоксилируются медленнее: Meier, H.; Wengenroth, H.; Lauer, W.; Krause, V. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5253.

⁶⁷⁷ См. Ferris, J. P.; Miller, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 3522.

⁶⁷⁸ Swain, C. G.; Bader, R. F. W.; Esteve Jr., R. M.; Griffin, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 1951.

⁶⁷⁹ Noyce, D. S.; Metesich, M. A. *J. Org. Chem.* 1967, 32, 3243.

⁶⁸⁰ Bigley, D. B.; Al-Borno, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1982, 15.

⁶⁸¹ Guthrie, J. P.; Peiris, S.; Simkin, M.; Wang, Y. *Can. J. Chem.* 2010, 88, 79.

⁶⁸² См. Oshry, L.; Rosenfeld, S. M. *Org. Prep. Proced. Int.* 1982, 14, 249.

⁶⁸³ Список примеров со ссылками см. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley–VCH, NY, 1999, pp. 1542–1543. См. Yu, Y.; Zhang, Y. *Synth. Commun.* 1999, 29, 243.

нейтральной или слабощелочной среде. В присутствии сильных оснований расщепление происходит с противоположной стороны группы CR_2 (реакция 12-43). При обработке борным ангидридом (B_2O_3) при 150°C сложные β -кетоефиры можно декарбоксилировать, минуя стадию образования свободной кислоты⁶⁸⁴. Алкильная часть сложного эфира (R') превращается в алкен или, если теряет водород из β -положения, в простой эфир ($\text{R}'\text{OR}'$). Другой метод декарбоксилирования сложных β -кетоефиров, малоновых эфиров и сложных α -цианоефиров состоит в нагревании субстрата во влажном ДМСО, содержащем NaCl , Na_3PO_4 или некоторые другие простые соли⁶⁸⁵. В этой реакции свободная кислота, по-видимому, тоже не образуется в качестве промежуточного продукта, но здесь алкильная часть субстрата превращается в соответствующий спирт. Сообщалось о декарбоксилировании α -аминокислоты действием каталитического количества 2-циклогексенона⁶⁸⁶. Последовательная обработка аминокислоты N-бромсукцинимидом при pH 5 и далее NaBH_4 и NiCl_2 ⁶⁸⁷ также приводит к декарбоксилированию. Некоторые реакции проводят фотохимически⁶⁸⁸. О декарбонилировании ацилгалогенидов упомянуто при рассмотрении реакции 14-32. В некоторых случаях при декарбоксилировании можно получать металлоорганические соединения: $\text{RCOOM} \rightarrow \text{RM} + \text{CO}_2$ ⁶⁸⁹. Описано использование медного катализа для декарбоксилирования ацетилен-2-карбоновых кислот в терминальные алкины⁶⁹⁰.

Известны реакции алкилирования и арилирования с декарбоксилированием. В присутствии рутениевого катализатора и В-фенилборината декарбоксилирование эфиров пролина ведет к производным 2-фенилпирролидина⁶⁹¹. В присутствии Pd-катализатора эфиры подвергаются декарбоксилированию и сочетанию алкильной группы при карбониле и кислорода эфирной группы с образованием соответствующего углеводородного фрагмента⁶⁹².

Некоторые реакции декарбоксилирования, описанные в *Organic Syntheses*, сопровождаются гидролизом сложного эфира или нитрила, другие представляют собой чистое декарбоксилирование.

Реакции, сопровождающиеся гидролизом сложного эфира или нитрила: OS I, 290, 451, 523; II, 200, 391; III, 281, 286, 313, 326, 510, 513, 591; IV, 55, 93, 176, 441, 664, 708, 790, 804; V, 76, 288, 572, 687, 989; VI, 615, 781, 873, 932; VII, 50, 210, 319; VIII, 263.

⁶⁸⁴ Lalancette, J. M.; Lachance, A. *Tetrahedron Lett.* 1970, 3903.

⁶⁸⁵ См. Krapcho, A. P. *Synthesis* 1982, 805, 893. О других методах см. Dehmow, E. V.; Kunesch, E. *Synthesis* 1985, 320; Taber, D. F.; Amedio, Jr., J. C.; Gulino, F. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3474.

⁶⁸⁶ Hashimoto, M.; Eda, Y.; Osanai, Y.; Iwai, T.; Aoki, S. *Chem. Lett.* 1986, 893.

⁶⁸⁷ Laval, G.; Golding, B. T. *Synlett* 2003, 542.

⁶⁸⁸ См. Okada, K.; Okubo, K.; Oda, M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 6733.

⁶⁸⁹ См. Deacon, G. B. *Organomet. Chem. Rev. A* 1970, 355; Deacon, G. B.; Faulks, S. J.; Pain, G. N. *Adv. Organomet. Chem.* 1986, 25, 237.

⁶⁹⁰ Kolarovi, A.; Fberov, Z. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 7199.

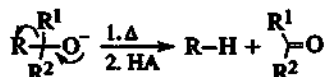
⁶⁹¹ Gribkov, D. V.; Pastine, S. J.; Schnitlich, M.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 11750.

⁶⁹² Waetzig, S. R.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 14860.

Простое декарбоксилирование: OS I, 351, 401, 440, 473, 475; II, 21, 61, 93, 229, 302, 333, 368, 416, 474, 512, 523; III, 213, 425, 495, 705, 733, 783; IV, 234, 254, 278, 337, 555, 560, 597, 630, 731, 857; V, 251, 585; VI, 271, 965; VII, 249, 359; VIII, 235, 444, 536; 75, 195. См. также OS IV, 633.

12-41 Расщепление алкоксидов

Гидро-де-(α -оксидоалкил)-замещение



Расщепление алкоксидов третичных спиртов, по существу, является процессом, обратным присоединению карбанионов к кетонам (реакция 16-24)⁶⁹³. В случае простых неразветвленных алкильных групп, например, алкоксидов триэтилкарбинола, реакция не идет. Расщеплению подвергаются разветвленные алкоксиды, такие как алкоксиды диизопропилнеопентилкарбинола или три-*трет*-бутилкарбинола⁶⁹⁴. Аллильные⁶⁹⁵, бензильные⁶⁹⁶, арильные группы также отщепляются, например алкоксид трифенилкарбинола дает бензол и бензофенон. Исследования в газовой фазе показывают, что расщепление является простым одностадийным процессом с непосредственным образованием карбаниона и кетона⁶⁹⁷. Однако с некоторыми субстратами в растворе было обнаружено значительное количество димеров R-R, что указывает на механизм с участием радикалов⁶⁹⁸. Затрудненные спирты (не алкоксиды) также теряют одну R-группу путем расщепления и также по радикальному механизму⁶⁹⁹. Другим примером служит так называемая *ретроальдольная реакция* (см. реакцию 16-34).

Реакция широко использовалась для изучения механизмов (см. разд. 12.2).

OS VI, 268.

12-42 Замещение карбоксильной группы ацильной группой

Ацил-де-карбоксилирование



⁶⁹³ Benkeser, R. A.; Siklosi, M. P.; Mozdzen, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 2134.

⁶⁹⁴ Arnett, E. M.; Small, L. E.; McIver Jr., R. T.; Miller, J. S. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 815. См. также Lomas, J. S.; Dubois, J. E. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2067.

⁶⁹⁵ См. Snowden, R. L.; Linder, S. M.; Muller, B. L.; Schulte-Elte, K. H. *Helv. Chim. Acta* 1987, 70, 1858, 1879.

⁶⁹⁶ Partington, S. M.; Watt, C. I. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1988, 983.

⁶⁹⁷ Tumas, W.; Foster, R. F.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 2714; Ibrahim, S.; Watt, C. I. F.; Wilson, J. M.; Moore, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 161.

⁶⁹⁸ Paquette, L. A.; Gilday, J. P.; Maynard, G. D. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5044; Paquette, L. A.; Maynard, G. D. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5054.

⁶⁹⁹ См. Lomas, J. S.; Fain, D.; Briand, S. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1052 и ссылки, приведенные там же.

При обработке α -аминокислот ангидридами в присутствии пиридина происходит замещение карбоксильной группы на ацильную и ацилирование группы NH_2 . Этот процесс получил название *реакции Дакина—Веста*⁷⁰⁰. Ее механизм включает образование оксазолон⁷⁰¹. Иногда реакцию можно провести с карбоновыми кислотами, не содержащими α -аминогруппы. Ряд N-замещенных аминокислот ($\text{RCH}(\text{NHR}')\text{COOH}$) образует соответствующие N-алкилированные продукты.

OS IV, 5; V, 27.

Б. Ацильное расщепление

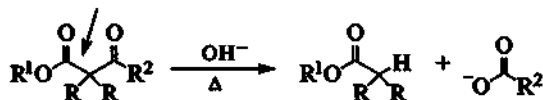
В этих реакциях (с 12-43 по 12-46) карбонильная группа подвергается атаке гидроксид-иона (или амид-иона) с образованием интермедиата, который расщепляется до карбоновой кислоты (или амида). По отношению к уходящей группе это процесс нуклеофильного замещения при карбонильной группе; его тетраэдрический механизм обсуждался в гл. 10.



По отношению к группе R это, конечно, электрофильное замещение. Реакция обычно происходит по механизму $\text{S}_{\text{E}}1$.

12-43 Расщепление сложных β -кетозэфиров и β -дикетонов под действием оснований

Гидро-де-ацилирование

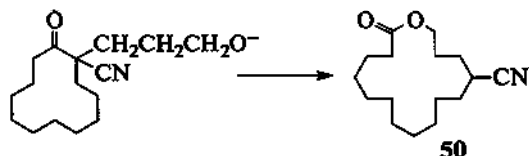


Под действием концентрированных оснований в сложных β -кетозэфирах расщепление происходит со стороны CR_2 -группы (показано стрелкой) в отличие от расщепления под действием кислот, упомянутых выше, поэтому продуктами реакции являются сложный эфир и соль кислоты. Однако применимость реакции ограничена, поскольку даже в щелочной среде декарбоксилирование является побочной реакцией. Подобным образом ведут себя β -дикетоны, дающие кетон и соль карбоновой кислоты. Вместо OH^- можно использовать OEt^- , в этом случае и сложные β -кетозэфиры, и β -дикетоны образуют вместо солей этиловые эфиры соответствующих кислот. Применительно к сложным β -кетозэфирам этот процесс обратен конденсации Ляйзена (реакция 16-85). Подобное внутримолекулярное расщепление циклических α -цианокетонов исполь-

⁷⁰⁰ См. Buchanan, G. L. *Chem. Soc. Rev.* 1988, 17, 91.

⁷⁰¹ Allinger, N. L.; Wang, G. L.; Dewhurst, B. B. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 1730.

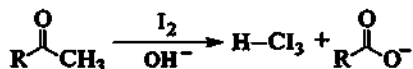
зовалось для осуществления синтеза макроциклических лактонов, таких как 50⁷⁰².



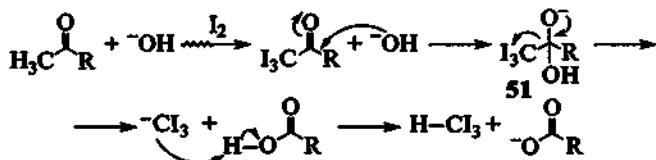
Для расщепления α-цианокетона в качестве основания использовался активированный F⁻ (из KF и краун-эфира)⁷⁰³. В результате обработки цериаммонийнитратом β-дикетоны расщепляются с образованием карбоновой кислоты⁷⁰⁴.

OS II, 266, 531; III, 379; IV, 415, 957; V, 179, 187, 277, 533, 747, 767.

12-44 Галоформная реакция



В ходе *галоформной реакции* метилкетоны (а из альдегидов — только ацетальдегид) расщепляются под действием галогена и основания⁷⁰⁵. В качестве галогенов используют бром, хлор или йод. В действительности имеет место комбинация двух реакций. Первая — реакция типа 12-4, в которой метильная группа в щелочных условиях подвергается тригалогенированию, после чего образовавшийся тригалогенкетон атакуется гидроксид-ионом с образованием тетраэдрического интермедиата 51⁷⁰⁶. Группа X₃C⁻ является достаточно хорошей уходящей группой для образования карбоновой кислоты (в отличие от HX₂C⁻ или H₂XC⁻), она быстро реагирует с карбанионом с образованием конечного продукта.



В реакцию вступают также первичные и вторичные метилкарбинолы, поскольку в данных условиях они окисляются до карбонильных соединений. Как и в реакции 12-4, лимитирующей стадией является предварительная енолизация метилкетона⁷⁰⁷. Побочной реакцией является α-галогенирова-

⁷⁰² Milenkov, B.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* 1987, 70, 308. Аналогичный метод получения лактамов рассмотрен в Wälichli, R.; Bienz, S.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 484.

⁷⁰³ Beletskaya, I. P.; Gulyukina, N. S.; Borodkin, V. S.; Solov'yanov, A. A.; Reutov, O. A. *Doklady Akad. Nauk SSSR* 1984, 276, 202. См. также Mignani, G.; Morel, D.; Grass, F. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 5505.

⁷⁰⁴ Zhang, Y.; Jiao, J.; Flowers II, R. A. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 4516.

⁷⁰⁵ См. Chakrabarty, S. K. в Trahanovsky, W. S. *Oxidation in Organic Chemistry*, pt. C, Academic Press, NY, 1978, pp. 343–370.

⁷⁰⁶ См. Guthrie, J. P.; Cossar, J. *Can. J. Chem.* 1986, 64, 1250; Zucco, C.; Lima, C. F.; Rezende, M. C.; Vianna, J. F.; Nome, F. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 5356.

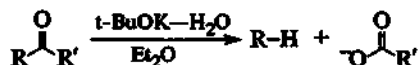
⁷⁰⁷ Pocker, Y. *Chem. Ind. (London)* 1959, 1383.

ние неметильной группы R. Иногда эти группы тоже отщепляются⁷⁰⁸. Под действием F₂ реакция не идет, но кетоны вида RCOCF₃ (где R = алкил или арил) дают фтороформ и RCOO⁻ при обработке основанием⁷⁰⁹. Соотношение констант скорости расщепления X₃CCOPh для разных галогенов (X = F, Cl, Br) 1 : 5,3 × 10¹⁰ : 2,2 × 10¹³ свидетельствует о том, что группа CF₃⁻ отщепляется гораздо медленнее, чем другие⁷¹⁰. Прежде галоформную реакцию часто использовали как тест на содержание метилкарбинолов и метилкетонов. В качестве реагента чаще всего применяли иод, поскольку образующийся иодоформ (CHI₃) — легко идентифицируемое твердое вещество желтого цвета. Реакцию часто используют в синтетических целях. Метилкетоны (RCOCH₃) можно превратить непосредственно в метиловые эфиры (RCOOCH₃) электрохимической реакцией⁷¹¹. Трифторметилкетоны превращали в этиловые эфиры действием NaNH в водном ДМФА с последующей реакцией с бромэтаном⁷¹².

OS I, 526; II, 428; III, 302; IV, 345; V, 8. См. также OS VI, 618.

12-45 Расщепление неенолизуемых кетонов

Гидро-де-ацилирование



Как правило, обычные кетоны гораздо труднее расщепить, чем тригалогенкетонны или β-дикетонны, поскольку промежуточно образующиеся карбанионы в последнем случае более устойчивы, чем простые карбанионы. Однако неенолизуемые кетоны удается расщепить под действием смеси t-BuOK—H₂O в соотношении 10:3 в таких апротонных растворителях, как эфир, ДМСО, 1,2-диметоксиэтан (глим)⁷¹³ или под действием твердого t-BuOK в отсутствии растворителя⁷¹⁴. В случае монозамещенных диарилкетонов предпочтительно отщепляется та арильная группа, которая уходит в виде более устойчивого карбаниона. Исключения составляют арильные группы, замещенные в орто-положении, которые отщепляются легче других благодаря стерическому эффекту (ослабление напряжения)^{714, 715}. В некоторых случаях циклические кетоны можно расщепить действием основания, даже если они способны к енолизации⁷¹⁶.

OS VI, 625. См. также OS VII, 297.

⁷⁰⁸ Levine, R.; Stephens, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 1642.

⁷⁰⁹ См. Hudlicky, M. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds*, 2nd ed., Ellis Horwood, Chichester, 1976, pp. 276–278.

⁷¹⁰ Guthrie, J. P.; Cossar, J. *Can. J. Chem.* 1990, 68, 1640.

⁷¹¹ Nikishin, G. I.; Elinson, M. N.; Makhova, I. V. *Tetrahedron* 1991, 47, 895.

⁷¹² Delgado, A.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 2789.

⁷¹³ Gassman, P. G.; Lumb, J. T.; Zalar, F. V. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 946.

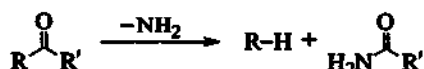
⁷¹⁴ March, J.; Plankl, W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1977, 460.

⁷¹⁵ Davies, D. G.; Derenberg, M.; Hodge, P. *J. Chem. Soc. C* 1971, 455.

⁷¹⁶ См. Hoffman, T. D.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 1009.

12-46 Реакция Халлера–Бауэра

Гидро-де-ацилирование



Расщепление кетонов под действием амида натрия получило название *реакции Халлера–Бауэра*⁷¹⁷. Она полностью аналогична предыдущей реакции 12-45 и, как правило, применяется только к неенолизуемым кетонам — чаще всего к кетонам вида ArCOCR_3 , которые дают соединения R_3CCONH_2 , трудно доступные другими методами. Однако в эту реакцию вводили и многие другие кетоны, правда бензофенон практически не подвергается реакции. Было показано, что конфигурация оптически активной группы R в ходе реакции сохраняется⁷¹⁸. Группа NH_2 теряет протон от тетраэдрического интермедиата 52 до того, как отщепляется R^{719} .

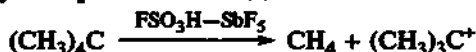


Расширение области применения этого процесса расщепления включает реакции α -нитрокетонов ($\text{O}=\text{C}-\text{CHRNNO}_2$) с неразбавленным первичным амином с получением соответствующего амида ($\text{O}=\text{C}-\text{NHR}'$)⁷²⁰.

OS V, 384, 1074.

В. Прочие реакции расщепления

12-47 Расщепление алканов

Гидро-де-*трет*-бутилирование и т. д.

Связи C—C в алканах можно расщепить под действием суперкислот (см. т. 1, разд. 5.1.2). Например, неопентан в $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5$ расщепляется до метана и *трет*-бутил-катиона. Конкурирующей реакцией является расщепление связи C—H (см. реакцию 12-1); например, при расщеплении неопентана может получиться H_2 и *трет*-пентил-катион (образующийся за счет перегруппировки первоначально возникающего неопентил-катиона). Как правило, реакционная способность уменьшается в следующем ряду: третичный C—H > C—C > вторичный C—H >> первичный C—H, хотя в таких затрудненных соединениях, как три-*трет*-бутилметан, стерические эффекты сказываются на смещении последовательности в пользу расщепления по связи C—C. Механизм реакции подобен механизмам для

⁷¹⁷ См. Gilday, J. P.; Paquette, L. A. *Org. Prep. Proced. Int.* 1990, 22, 167.

⁷¹⁸ Paquette, L. A.; Gilday, J. P. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4972; Paquette, L. A.; Ra, C. S. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4978.

⁷¹⁹ Bunnett, J. F.; Hrutford, B. F. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 4152.

⁷²⁰ Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D. *Tetrahedron* 2003, 59, 1143.

реакций 12-1 и 12-20 и включает атаку H^+ по связи C—C с образованием пентавалентного катиона.

При каталитическом гидрировании неактивированные связи C—C редко разрываются (т. е. $R-R' + H_2 \rightarrow RH + R'H$), но при гидрировании замещенных адамантанов в присутствии катализатора $Ni-Al_2O_3$ при температуре около $250^\circ C$ отщепляются метильные и этильные группы⁷²¹. Некоторые связи C—C расщепляются под действием щелочных металлов⁷²².

Связи C—C производных 2-аллил-2-арилмалоната в присутствии никелевого катализатора расщепляются с потерей аллильной группы, что приводит к 2-арилмалонату⁷²³.

12-48

Децианирование или гидро-де-цианирование



Цианогруппу в алкилнитрилах можно удалить⁷²⁴ под действием металлического натрия либо в жидком аммиаке⁷²⁵, либо в присутствии трис(ацетил-ацетонато)железа(III) $[Fe(acac)_3]$ ⁷²⁶ или с меньшим выходом в присутствии титаноцена. Методы взаимно дополняют друг друга. Их можно использовать для децианирования различного рода нитрилов, однако с использованием натрия в жидком NH_3 реакция дает высокие выходы с R = три-тил, бензил, фенил, третичный алкил, но низкие выходы (от 35 до 50%) при R = первичный или вторичный алкил. При использовании же системы $Na-Fe(acac)_3$ первичные и вторичные алкилнитрилы децианируются с высокими выходами. Как известно, натрий в жидком аммиаке является источником сольватированных электронов, и реакция может происходить через образование свободного радикала $R^\cdot$, восстанавливающегося затем до карбаниона R^- , который отрывает протон от растворителя и дает RH . Механизм реакции с использованием $Fe(acac)_3$, по-видимому, иной. Другой метод⁷²⁷, одинаково приемлемый для первичных, вторичных или третичных алкилов, включает применение металлического калия и краун-эфира — дициклогексано-18-краун-6 в толуоле⁷²⁸.

α -Аминонитрилы $[RCH(CN)NR'_2]$ и α -амидонитрилы $[RCH(CN)NHCOR']$ можно децианировать с высоким выходом под действием $NaBH_4$ ⁷²⁹.

⁷²¹ Grubmüller, P.; Schleyer, P. v. R.; McKervey, M. A. *Tetrahedron Lett.* 1979, 181.

⁷²² См. Grovenstein, Jr., E.; Bhatti, A. M.; Quest, D. E.; Sengupta, D.; VanDerveer, D. J. *Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 6290.

⁷²³ Necas, D.; Tursky, M.; Kotora, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10222.

⁷²⁴ Список методов со ссылками: Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, p. 75.

⁷²⁵ Birch, A. J.; Hutchinson, E. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1972, 1546; Yamada, S.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* 1976, 61.

⁷²⁶ Van Tamelen, E. E.; Rudler, H.; Bjorklund, C. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 7113.

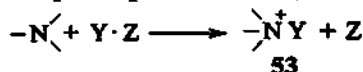
⁷²⁷ См. Berkoff, C. E.; Rivard, D. E.; Kirkpatrick, D.; Ives, J. L. *Synth. Commun.* 1980, 10, 939; Savoia, D.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 3227; Ozawa, F.; Iri, K.; Yamamoto, A. *Chem. Lett.* 1982, 1707.

⁷²⁸ Ohsawa, T.; Kobayashi, T.; Mizuguchi, Y.; Saitoh, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 6103.

⁷²⁹ Fabre, C.; HadjAli Salem, M.; Welvert, Z. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1975, 178. Также см. Ogura, K.; Shimamura, Y.; Fujita, M. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2920.

12.3.5. Электрофильное замещение у атома азота

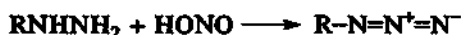
В большинстве реакций, рассматриваемых в данном разделе, электрофил связывается с неподеленной электронной парой атома азота. Электрофилом может служить свободный положительный ион или положительная частица, относящаяся к группе, которая отрывается в ходе атаки или сразу после нее:



Дальнейшее превращение 53 зависит от природы заместителя Y и других групп, связанных с азотом.

12-49 Превращение производных гидразина в ази́ды

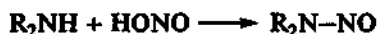
Гидразин—азид-трансформация



При обработке монозамещенных гидразинов азотистой кислотой образуются ази́ды. Реакция в точности соответствует образованию алифатических диазосоединений, которое упоминалось при рассмотрении реакции 13-19. Среди других реагентов, используемых для этого превращения, упоминаются тетраоксид азота (N_2O_4)⁷³⁰ и нитрозилтетрафторборат (NOBF_4)⁷³¹.
OS III, 710; IV, 819; V, 157.

12-50 N-нитрозирование

N-нитрозо-де-гидрирование



При обработке вторичных аминов (как правило, получаемых из нитрита натрия и минеральной кислоты)⁷³² азотистой кислотой образуются N-нитрозосоединения (также называемые нитрозоаминами)⁷³³. В реакцию вступают диалкил-, диарил-, алкилариламины и даже моно-N-замещенные амиды: $\text{RCONHR}' + \text{HONO} \rightarrow \text{RCON}(\text{NO})\text{R}'$ ⁷³⁴. Третичные амины также подвергаются N-нитрозированию, но при этом одна группа отщепляется и продуктом реакции является нитрозопроизводное вторичного амина⁷³⁵. Отщепляющаяся группа превращается в альдегидную или кетонную. Для реакции использовались и другие реагенты, например NOCl (он оказывается удобным для аминов или амидов, нерастворимых в водном

⁷³⁰ Kim, Y. H.; Kim, K.; Shim, S. B. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4749.

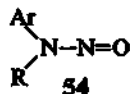
⁷³¹ Pozsgay, V.; Jennings, H. J. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 5091.

⁷³² См. Zolfigol, M. A. *Synth. Commun.* 1999, 29, 905; Zolfigol, M. A.; Ghaemi, E.; Madrikian, E.; Kiany-Burazjani, M. *Synth. Commun.* 2000, 30, 2057.

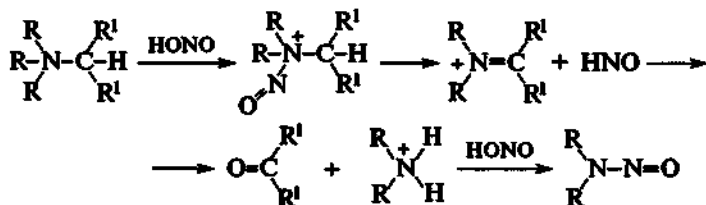
⁷³³ См. Williams, D. L. H. *Nitrosation*, Cambridge University Press, Cambridge, 1988, pp. 95–109; Kostyukovskii, Ya. L.; Melamed, D. B. *Russ. Chem. Rev.* 1988, 57, 350; Saavedra, J. E. *Org. Prep. Proced. Int.* 1987, 19, 83; Challis, B. C.; Challis, J. A. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of the Functional Groups Supplement F*, pt. 2, Wiley, NY, 1982, pp. 1151–1223. Также см. Zyranov, G. V.; Rudkevich, D. M. *Org. Lett.* 2003, 5, 1253.

⁷³⁴ Castro, A.; Iglesias, E.; Leis, J. R.; Peña, M. E.; Tato, J. V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1986, 1725.
⁷³⁵ Hein, G. E. J. *Chem. Educ.* 1963, 40, 181. См. также Verardo, G.; Giumanini, A. G.; Strazzolini, P. *Tetrahedron* 1990, 46, 4303.

растворе кислоты, или для N-нитрозосоединений с высокой реакционной способностью). N-нитрозосоединения можно получить в щелочном растворе действием на вторичные амины газообразных N_2O_3 , N_2O_4 ⁷³⁶, алкилнитритов⁷³⁷, а в водных или органических растворителях действием $BrCH_2NO_2$ ⁷³⁸. Вторичные амины превращаются в N-нитрозосоединение с H_5IO_6 на влажном кремнеземе⁷³⁹.



Механизм нитрозирования, в сущности, подобен механизму реакции 13–19 до момента образования соединения 54. Поскольку эта молекула не может потерять протон, она устойчива, и реакция заканчивается на стадии ее образования. Атакующим агентом может быть любая частица из упомянутых при рассмотрении реакции 13–19. Для нитрозирования третичных аминов предложен следующий механизм⁷⁴⁰:



В пользу этого механизма свидетельствуют два факта: то, что продукт — закись азота (получается по реакции $2\text{HNO} \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{N}_2\text{O}$), а также то, что хинуклидин, в котором азот является узловым и потому не может участвовать в процессе элиминирования, в эту реакцию не вступает. Третичные амины также превращали в нитрозоамины под действием $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$ ⁷⁴¹ и N_2O_4 ⁷⁴².

Амины и амиды подвергаются N-нитрованию⁷⁴³ под действием азотной кислоты⁷⁴⁴ или NO_2^+ ⁷⁴⁵, а при помощи солей диазония ароматические

⁷³⁶ Challis, B. C.; Kyrtopoulos, S. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 299.

⁷³⁷ Casado, J.; Castro, A.; Lorenzo, F. M.; Meijide, F. *Monatsh. Chem.* 1986, 117, 335.

⁷³⁸ Challis, B. C.; Yousaf, T. I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 1598.

⁷³⁹ Zolfigol, M. A.; Choghamarani, A. G.; Shivini, F.; Keypour, H.; Salehzadeh, S. *Synth. Commun.* 2001, 31, 359. См. Zolfigol, M. A.; Bagherzadeh, M.; Choghamarani, A. G.; Keypour, H.; Salehzadeh, S. *Synth. Commun.* 2001, 31, 1161.

⁷⁴⁰ Gowenlock, B. G.; Hutchison, R. J.; Little, J.; Pfab, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1979, 1110. См. также Loepky, R. N.; Outram, J. R.; Tomasik, W.; Faulconer, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4271.

⁷⁴¹ Boyer, J. H.; Pillai, T. P.; Ramakrishnan, V. T. *Synthesis* 1985, 677.

⁷⁴² Boyer, J. H.; Kumar, G.; Pillai, T. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1986, 1751.

⁷⁴³ См. Bottaro, J. C.; Schmitt, R. J.; Bedford, C. D. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2292; Suri, S. C.; Chapman, R. D. *Synthesis* 1988, 743; Carvalho, E.; Iley, J.; Norberto, F.; Rosa, E. *J. Chem. Res. (S)* 1989, 260.

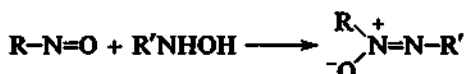
⁷⁴⁴ Cherednichenko, L. V.; Dmitrieva, L. G.; Kuznetsov, L. L.; Gidasov, B. V. *J. Org. Chem. USSR* 1976, 12, 2101, 2105.

⁷⁴⁵ Andreev, S. A.; Lededev, B. A.; Tselinskii, I. V. *J. Org. Chem. USSR* 1980, 16, 1166, 1170, 1175, 1179.

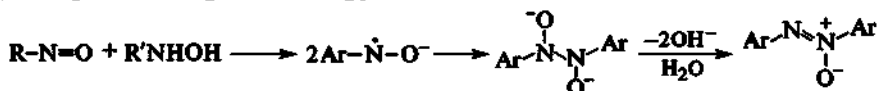
амины можно превратить в триазены. Первичные алифатические амины также превращают в триазены, действуя на них солями диазония, содержащими электроноакцепторные группы⁷⁴⁶. Процесс С-нитрозирования обсуждается в реакциях 11-3 и 12-8.

OS I, 177, 399, 417; II, 163, 211, 290, 460, 461, 462, 464 (см. также V, 842); III, 106, 244; IV, 718, 780, 943; V, 336, 650, 797, 839, 962; VI, 542, 981. См. также OS III, 711.

12-51 Превращение нитрозосоединений в азоксисоединения



Конденсация нитрозосоединения с гидроксиламином аналогична реакции 13-24. В результате получаются азоксисоединения⁷⁴⁷. Положение кислорода в конечном продукте определяется природой групп R, а не тем, какая из групп R пришла из одного или другого исходного соединения. Обе группы, R и R', могут быть алкильными или арильными, но в случае двух разных арильных групп получается смесь азоксисоединений (ArNONAr , ArNONAr' и Ar'NONAr')⁷⁴⁸, причем несимметричный продукт, по-видимому, должен образовываться в наименьшем количестве. Это можно объяснить тем, что самой реакции предшествует установление равновесия между исходными соединениями ($\text{ArNO} + \text{Ar'NHON} \rightarrow \text{Ar'NO} + \text{ArNHON}$)⁷⁴⁹. Механизм реакции был изучен в присутствии основания⁷⁵⁰. В этих условиях оба реагента превращаются в анион-радикалы, которые затем рекомбинируют:



Наличие анион-радикалов было определено методом ЭПР⁷⁵¹. Предлагаемый механизм согласуется со следующим результатом: если в реакции сочетания нитрозобензола и фенилгидроксилamina использовать реагенты, меченные ¹⁸O и ¹⁵N, в продукте реакции два атома азота и два атома кислорода становятся эквивалентными⁷⁵². Сочетанием нитрозосоединения с N,N-диброамином можно получить⁷⁵³ несимметричные азоксисоединения. Взаимодействие ароматических нитрозосоединений с соединениями

⁷⁴⁶ См. Vaughan, K.; Stevens, M. F. G. *Chem. Soc. Rev.* 1978, 7, 377.

⁷⁴⁷ Boyer, J. H. в Feuer, H. *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, pt. 1, Wiley, NY, 1969, pp. 278-283.

⁷⁴⁸ См. Ogata, Y.; Tsuchida, M.; Takagi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 3397.

⁷⁴⁹ Knight, G. T.; Saville, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1973, 1550.

⁷⁵⁰ Обсуждение действия этого механизма в отсутствие основания см. в Becker, A. R.; Sternson, L. A. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1708. См. также Pizzolatti, M. G.; Yunes, R. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1990, 759.

⁷⁵¹ Russell, G. A.; Geels, E. J.; Smentowski, F. J.; Chang, K.; Reynolds, J.; Kaupp, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 3821.

⁷⁵² Oae, S.; Fukumoto, T.; Yamagami, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1963, 36, 728.

⁷⁵³ Zawalski, R. C.; Kovacic, P. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 2130. Также см. Moriarty, R. M.; Hopkins, T. E.; Prakash, I.; Vaid, B. K.; Vaid, R. K. *Synth. Commun.* 1990, 20, 2353.

арилиминодимагния $[\text{ArN}(\text{MgBr})_2]$ приводит к симметричным и несимметричным азо- и азоксисоединениям⁷⁵⁴.

12-52 N-Галогенирование

N-Галоген-де-гидрирование



Под действием гипохлорита или гипобромита натрия первичные амины превращаются в N-галоген- или N,N-дигалогенамины. Вторичные амины можно превратить во вторичные N-галогенамины. Подобные реакции можно провести с незамещенными и N-замещенными амидами и с сульфонидами. В случае незамещенных амидов N-галогенированный продукт редко удастся выделить, так как он обычно перегруппировывается (см. т. 4, реакцию 18-13), однако N-галоген-N-алкиламиды и N-галогенимиды вполне устойчивы. Указанным способом получают такие важные реагенты, как N-бромсукцинимид и N-хлорсукцинимид. N-Галогенирование также было осуществлено с помощью других реагентов (например, бромитом натрия $(\text{NaBrO}_2)^{755}$, трибромидом бензилтриметиламмония $(\text{PhCH}_2\text{NMe}_3^+\text{Br}_3^-)^{756}$, NaCl с оксоном⁷⁵⁷ и N-хлорсукцинимидом)⁷⁵⁸. Эффективным методом получения N-галогенаминов является использование гипогалогенидов натрия в *трет*-бутаноле с уксусной кислотой⁷⁵⁹. Действием трихлорциануровой кислоты амиды подвергаются N-хлорированию⁷⁶⁰. Механизмы этих реакций⁷⁶¹ включают атаку положительным галогеном и, по-видимому, аналогичны механизмам реакций 13-19 и 12-50⁷⁶². N-Фторирование можно провести путем прямой обработки аминов⁷⁶³ или амидов⁷⁶⁴ молекулярным фтором. N-Алкил-N-фториамиды $(\text{RRN}(\text{F})\text{COR}')$ при фторировании расщепляются до N,N-дифториамидов $(\text{RNF}_2)^{764,765}$. Трихлоризоциануриновая кислота превращает первичный амин в N,N-дихлорамины⁷⁶⁶.

OS III, 159; IV, 104, 157; V, 208, 663, 909; VI, 968; VII, 223; VIII, 167, 427.

⁷⁵⁴ Okubo, M.; Matsuo, K.; Yamauchi, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1989, 62, 915 и другие статьи этой серии.

⁷⁵⁵ Kajigacshi, S.; Nakagawa, T.; Fujisaki, S. *Chem. Lett.* 1984, 2045.

⁷⁵⁶ Kajigacshi, S.; Murakawa, K.; Asano, K.; Fujisaki, S.; Kakinami, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1989, 1702.

⁷⁵⁷ Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O.; Tadjout, A. *Synlett* 2000, 813.

⁷⁵⁸ См. Guillemin, J.; Denis, J. N. *Synthesis* 1985, 1131.

⁷⁵⁹ Zhong, Y.-L.; Zhou, H.; Gauthier, D. R.; Lee, J.; Askin, D.; Dolling, U. H.; Volante, R. P. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 1099.

⁷⁶⁰ De Luca, L.; Giacomelli, G.; Nieddu, G. *Synlett* 2005, 223.

⁷⁶¹ См. Matte, D.; Solastiouk, B.; Merlin, A.; Deglise, X. *Can. J. Chem.* 1989, 67, 786.

⁷⁶² См. Thomm, E. W. C. W.; Wayman, M. *Can. J. Chem.* 1969, 47, 3289; Higuchi, T.; Husain, A.; Pitman, I. H. *J. Chem. Soc. B* 1969, 626.

⁷⁶³ Sharts, C. M. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 1008.

⁷⁶⁴ Grakauskas, V.; Baum, K. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 2840; 1970, 35, 1545.

⁷⁶⁵ См. Barton, D. H. R.; Hesse, R. H.; Klose, T. R.; Pechet, M. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 97.

⁷⁶⁶ DeLuca, L.; Giacomelli, G. *Synlett* 2004, 2180.

12-53 Взаимодействие аминов с монооксидом углерода или диоксидом углерода

N-Формилирование или N-формил-де-гидрирование и т. д.



При реакции аминов с монооксидом углерода можно получить продукты трех типов в зависимости от природы используемого катализатора.

- 1) В присутствии самых различных катализаторов (например, $\text{Cu}(\text{CN})_2$, $\text{Me}_3\text{N}-\text{H}_2\text{Se}$, комплексов родия или рутения) первичные и вторичные амины взаимодействуют с CO, давая N-замещенные или N,N-дизамещенные формамиды соответственно⁷⁶⁷. Первичные ароматические амины взаимодействуют с формиадом аммония с образованием формамида⁷⁶⁸. Третичные амины взаимодействуют с CO и палладием в качестве катализатора с образованием амида⁷⁶⁹.
- 2) При обработке первичных аминов (или аммиака) монооксидом углерода CO⁷⁷⁰ в присутствии селена⁷⁷¹ или серы⁷⁷² можно получить симметрично замещенные мочевины. В реакцию вступают как алкил-, так и ариламины. То же самое можно сделать со вторичными аминами при участии $\text{Pd}(\text{OAc})_2-\text{I}_2-\text{K}_2\text{CO}_3$ ⁷⁷³. Симметричную мочевины получают при взаимодействии первичных ароматических аминов со сложными β-кетоефирами в присутствии катализатора $\text{Mo}-\text{ZrO}_2$ ⁷⁷⁴. Обработка вторичного амина нитробензолом, селеном и оксидом углерода приводит к образованию несимметричной мочевины⁷⁷⁵.
- 3) В присутствии такого катализатора, как PdCl_2 , первичные амины дают изоцианаты⁷⁷⁶. Изоцианаты можно также получить при взаимодействии CO с азидами ($\text{RN}_3 + \text{CO} \rightarrow \text{RNCO}$ ⁷⁷⁷) или с ароматическими нитрозо- или нитросоединениями в присутствии комплекса родия в качестве катализатора⁷⁷⁸. Первичные амины взаимодействуют с ди-*трет*-бутил-трикарбонатом с образованием изоцианатов⁷⁷⁹.

Лактамы превращаются в соответствующие N-хлорлактамиды под действием $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ на влажном оксиде алюминия глиноземе в дихлорметане⁷⁸⁰:

⁷⁶⁷ См. Bitsi, G.; Jenner, G. *J. Organomet. Chem.* 1987, 330, 429.

⁷⁶⁸ Reddy, P. G.; Kumar, D. K.; Baskaran, S. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 9149.

⁷⁶⁹ Troisi, L.; Granito, C.; Rosato, F.; Videtta, V. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 371; Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chemistry: Eur. J.* 2010, 16, 9750.

⁷⁷⁰ Sm. Gabriele, B.; Salerno, G.; Mancuso, R.; Costa, M. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4741.

⁷⁷¹ Sonoda, N.; Yasuhara, T.; Kondo, K.; Ikeda, T.; Tsutsumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 6344.

⁷⁷² Franz, R. A.; Applegath, F.; Morriss, F. V.; Baiocchi, F.; Bolze, C. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 3309.

⁷⁷³ Pri-Bar, I.; Alper, H. *Can. J. Chem.* 1990, 68, 1544.

⁷⁷⁴ Reddy, B. M.; Reddy, V. R. *Synth. Commun.* 1999, 29, 2789.

⁷⁷⁵ Yang, Y.; Lu, S. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4845.

⁷⁷⁶ Stern, E. W.; Spector, M. L. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 596.

⁷⁷⁷ Bennett, R. P.; Hardy, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 3295.

⁷⁷⁸ Unverferth, K.; Tietz, H.; Schwetlick, K. *J. Prakt. Chem.* 1985, 327, 932. См. также Kunin, A. J.; Noirot, M. D.; Gladfelter, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 2739.

⁷⁷⁹ Peerlings, H. W. I.; Meijer, E. W. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1021.

⁷⁸⁰ Larionov, O. V.; Kozhushkov, S. I.; de Meijere, A. *Synthesis* 2003, 1916.

При помощи аналогичной реакции из циклических аминов были получены макроциклические лактамы⁷⁸¹ (см. также реакцию 16-22). Внутримолекулярное карбонилирование также приводит к лактамам⁷⁸².

Продукт реакции четвертого типа — карбамат ($\text{RNHCOOR}'$) — можно получить из первичных или вторичных аминов при обработке их CO , O_2 и спиртом $\text{R}'\text{OH}$ в присутствии катализатора⁷⁸³. К образованию карбамата приводит реакция первичных аминов с диметилкарбонатом в сверхкритическом CO_2 (см. т. 1, разд. 9.4.2)⁷⁸⁴. Также карбаматы можно получить из нитрозосоединений действием CO , $\text{R}'\text{OH}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ⁷⁸⁵ и из нитросоединений⁷⁸⁶. При обработке аллиламинов ($\text{R}_2\text{C}=\text{CHRCHNR}'_2$) монооксидом углерода в присутствии фосфина палладия в качестве катализатора внедрение CO приводит к образованию β,γ -ненасыщенных амидов ($\text{R}_2\text{C}=\text{CHRCHCONR}'_2$) с хорошими выходами⁷⁸⁷. Силилоксикарбаматы ($\text{RNHCO}_2\text{SiR}'_3$) можно получить взаимодействием первичных аминов с диоксидом углерода и триэтиламиноном с последующей реакцией с тринизопропилсилилтрифлатом и тетрабутиламмонийфторидом⁷⁸⁸.

Диоксид углерода взаимодействует с аминами (ArNH_2) и алкилгалогенидами в условиях электролиза с образованием соответствующего карбамата (ArNHCO_2Et)⁷⁸⁹. К тому же результату приводит взаимодействие вторичных аминов с любым галогенидом и ониевой солью в сверхкритическом CO_2 (см. т. 1, разд. 9.4.2)⁷⁹⁰. N -фенилтиоамины взаимодействуют с CO и палладиевым катализатором с образованием тиокарбамата ($\text{ArSCO}_2\text{NR}'_2$)⁷⁹¹. Из аминов, CO_2 и сурьмы в качестве катализатора были получены производные мочевины⁷⁹².

Азиридины можно превратить в циклические карбаматы (оксазолидиноны) при нагревании с диоксидом углерода и присутствии хромсалена в качестве катализатора⁷⁹³. Реакции азиридинов с LiI с последующей обработкой CO_2 также используются для синтеза оксазолидинонов⁷⁹⁴.

⁷⁸¹ Wang, M. D.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 7018.

⁷⁸² Lu, S.-M.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14776.

⁷⁸³ Feroci, M.; Inesi, A.; Rossi, L. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 963.

⁷⁸⁴ Selva, M.; Tundo, P.; Perosa, A. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1217. Также см. Selva, M.; Tundo, P.; Perosa, A.; Dall'Acqua, F. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2771.

⁷⁸⁵ Alper, H.; Vasapollo, G. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 6411.

⁷⁸⁶ Cenini, S.; Crotti, C.; Pizzotti, M.; Porta, F. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 1243; Reddy, N. P.; Masden, A. M.; El Ali, B.; Alper, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 863.

⁷⁸⁷ Murahashi, S.; Imada, Y.; Nishimura, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 1578.

⁷⁸⁸ Lipshutz, B. H.; Papa, P.; Keith, J. M. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3792.

⁷⁸⁹ Feroci, M.; Casadei, M. A.; Orsini, M.; Palombi, L.; Inesi, A. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 1548.

⁷⁹⁰ Yoshida, M.; Hara, N.; Okuyama, S. *Chem. Commun.* 2000, 151.

⁷⁹¹ Kuniyasu, H.; Hiraiki, H.; Morita, M.; Tanaka, A.; Sugoh, K.; Kurosawa, H. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 7305.

⁷⁹² Nomura, R.; Hasegawa, Y.; Ishimoto, M.; Toyosaki, T.; Matsuda, H. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 7339.

⁷⁹³ Miller, A. W.; Nguyen, S. T. *Org. Lett.* 2004, 6, 2301.

⁷⁹⁴ Hancock, M. T.; Pinhas, A. R. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 5457.

РЕАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕНИЯ. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ И МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

Как отмечалось в разд. 10.6, нуклеофильное замещение при ароматическом атоме углерода идет настолько медленно, что рассмотренные в этой главе реакции маловероятны для ароматических субстратов. Однако известен ряд исключений, которым и посвящена настоящая глава¹. Реакции, в которые вступают ароматические субстраты, можно разделить на пять основных типов: (1) реакции, активируемые электроноакцепторными группами в *орто*- и *пара*-положения к уходящей группе; (2) реакции, катализируемые очень сильными основаниями и протекающие через образование ариновых интермедиатов; (3) реакции, инициируемые донорами электронов; (4) реакции, в которых азот соли диазония замещается нуклеофилом; (5) реакции сочетания, катализируемые переходными металлами — в основном Pd^2 , Cu , Ni и др. В этих реакциях влияние растворителя может быть очень существенным³. Последний тип реакции (5) включен в эту главу по той причине, что в них входит замещение уходящей группы в ароматическом кольце.

13.1. МЕХАНИЗМЫ

Известно четыре главных механизма ароматического нуклеофильного замещения⁴. Каждый из них аналогичен определенному механизму алифатического нуклеофильного замещения, рассмотренному в гл. 10.

13.1.1. Механизм S_NAr^5

Наиболее важный механизм ароматического нуклеофильного замещения состоит из двух стадий: атаки нуклеофильной частицей *инко*-атома углерода ароматического кольца (в данном случае атома углерода, связанного

¹ См. Zoltewicz, J. A. *Top. Curr. Chem.* 1975, 59, 33.

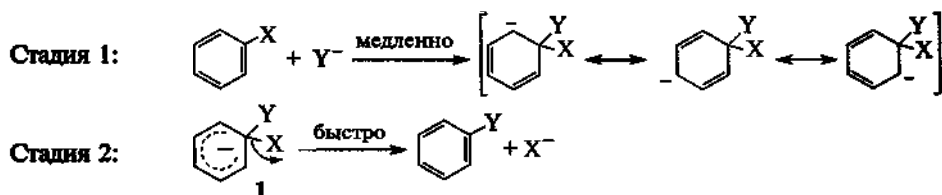
² См. Fairlamb, I. J. S. *Tetrahedron* 2005, 61, 9661.

³ Acevedo, O.; Jorgensen, W. L. *Org. Lett.* 2004, 6, 2881.

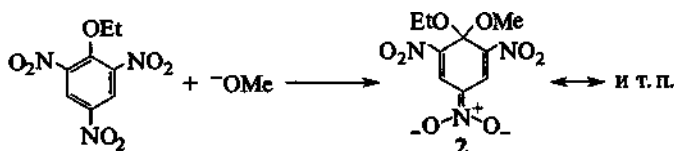
⁴ См. Miller, J. *Aromatic Nucleophilic Substitution*, Elsevier, NY, 1968. В целях ознакомления см. Bernasconi, C. F. *Chimia* 1980, 34, 1; *Acc. Chem. Res.* 1978, 11, 147; Bunnett, J. F. *J. Chem. Educ.* 1974, 51, 312; Ross, S. D. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 13, Elsevier, NY, 1972, pp. 407–431; Buck, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1969, 8, 120; Bunce, E.; Norris, A. R.; Russell, K. E. *Q. Rev. Chem. Soc.* 1968, 22, 123; Bunnett, J. F. *Tetrahedron* 1993, 49, 4477; Zoltewicz, J. A. *Top. Curr. Chem.* 1975, 59, 33.

⁵ См. Barrett, I. C.; Kerr, M. A. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2439.

с уходящей группой) и последующего отщепления (элиминирования) уходящей группы с восстановлением ароматичности кольца.



Первая стадия обычно, но не всегда, определяет скорость реакции. С одной стороны, этот механизм очень напоминает тетраэдрический механизм, рассматриваемый в гл. 16 (т. 3), а с другой стороны, похож на механизм электрофильного ароматического замещения с участием арениониевого иона, обсужденный в разд. 11.1.1. Во всех этих случаях атакующая частица связывается с субстратом с образованием интермедиата (например, 1), от которого затем отщепляется уходящая группа. Это механизм обозначается S_NAr или, по номенклатуре ИЮПАК, $A_N + D_N$ (так же как для тетраэдрического механизма; ср. с $A_E + D_E$ для механизма с участием арениониевого иона). Такой механизм обычно реализуется при наличии активирующих групп в кольце (см. разд. 13.2.1).



Этот механизм подтверждается многими фактами⁶. Вероятно, наиболее веским доказательством было выделение в 1902 г. интермедиата 2 в реакции 2,4,6-тринитрофенола с метоксид-ионом⁷. Интермедиаты такого типа представляют собой устойчивые соли, называемые солями *Мезенгеймера* или *Мезенгеймера—Джексона*⁸; со времени обнаружения многие из них выделены⁹. Строение некоторых интермедиатов было подтверждено данными спектров ЯМР¹⁰ и РСА¹¹. Дополнительное доказательство в пользу

⁶ См. также Wu, Z.; Glaser, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10632; Terrier, F.; Mokhtari, M.; Goumont, T.; Hallé, J.-C.; Buncel, E. *Org. Biomol. Chem.* 2003, 1, 1757.

⁷ Meisenheimer, J. *Liebigs Ann. Chem.* 1902, 323, 205; Jackson, C. L.; см. Jackson, C. L.; Gazzolo, F. H. *Am. Chem. J.* 1900, 23, 376; Jackson, C. L.; Earle, R. B. *Am. Chem. J.* 1903, 29, 89.

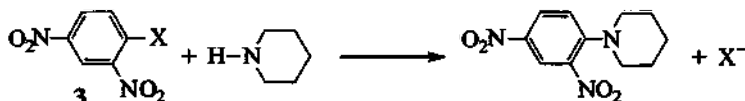
⁸ Для гетероатомных нуклеофилов см. Gallardo, I.; Guirado, G.; Marquet, J. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2548.

⁹ См. Buncel, E.; Crampton, M. R.; Strauss, M. J.; Terrier, F. *Electron Deficient Aromatic- and Heteroaromatic-Base Interactions*, Elsevier, NY, 1984; Illuminati, G.; Stegel, F. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1983, 34, 305; Terrier, F. *Chem. Rev.* 1982, 82, 77; Strauss, M. J. *Acc. Chem. Res.* 1974, 7, 181; Hall, T. N.; Poranski, Jr., C. F. в Feuer, H. *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, pt. 2, Wiley, NY, 1970, pp. 329–384; Foster, R.; Fyfe, C. A. *Rev. Pure Appl. Chem.* 1966, 16, 61.

¹⁰ Crampton, M. R.; Gold, V. *J. Chem. Soc. B* 1966, 893. См. Buncel, E.; Crampton, M. R.; Strauss, M. J.; Terrier, F. *Electron Deficient Aromatic- and Heteroaromatic-Base Interactions*, Elsevier, NY, 1984, pp. 15–133.

¹¹ Destro, R.; Gramaccioli, C. M.; Simonetta, M. *Acta Crystallogr.* 1968, 24, 1369; Ueda, H.; Sakabe, M.; Tanaka, J.; Furusaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1968, 41, 2866; Messmer, G. G.; Palenik, G. J. *Chem. Commun.* 1969, 470.

рассматриваемого механизма получено при изучении влияния природы уходящей группы на реакцию. Если механизм аналогичен описанным в гл. 10 механизмам S_N1 или S_N2 , связь должна разрываться в лимитирующей стадии. В механизме S_NAg эта связь рвется после лимитирующей стадии (имеется в виду, что лимитирующей является первая стадия). Есть некоторые свидетельства того, что этот процесс¹² может сопровождать перенос электрона. А если это так, реакция идет по механизму S_NAg , изменение природы уходящей группы не должно оказывать заметного влияния на скорость реакции. Действительно, в реакции соединения 3 с пиперидином, если $X = Cl, Br, I, SPh$ или n -нитрофеноксигруппа, скорость отличается не более чем в 5 раз¹³. Такого незначительного различия в скорости реакции нельзя было ожидать, если бы связь $Ag-X$ разрывалась в лимитирующей стадии. Конечно, мы не предполагаем, что скорости реакций в случае разных заместителей должны быть одинаковы, поскольку в зависимости от природы X меняется скорость атаки реагентом Y^{14} . Повышение электроотрицательности X вызывает уменьшение электронной плотности у реакционного центра, что приводит к ускорению атаки нуклеофилом. Так, в приведенной ниже реакции при $X = F$ относительная скорость составляла 3300 по сравнению с 1 для $X = I$. Тот факт, что в большинстве реакций ароматического нуклеофильного замещения фтор оказывается наилучшей уходящей группой среди галогенов, служит убедительным доказательством того, что механизм реакции отличается от механизмов S_N1 и S_N2 , при которых фтор до настоящего времени считался самой плохой уходящей группой среди галогенов. Рассмотренный случай является примером влияния элемента (разд. 10.6).



В пользу предложенного механизма также свидетельствует особенность протекания реакций с такими нуклеофилами, как амины, в условиях катализа основаниями. Реакция катализируется основаниями только при наличии довольно плохой уходящей группы (скажем, OR, а не Cl или Br) и только в тех случаях, когда нуклеофилом служит достаточно объемный амин¹⁵. Основания не могут катализировать стадию 1, но при реакции с аминами они могут катализировать стадию 2. Показано, что основной катализ наблюдается в тех случаях, когда аминный фрагмент отщепляется легко, а группа X — с трудом, тогда k_1 велика и лимитирующий является стадия 2. Это служит доказательством в пользу механизма S_NAg , предполагающего наличие двух стадий. Более того, в тех случаях, когда основа-

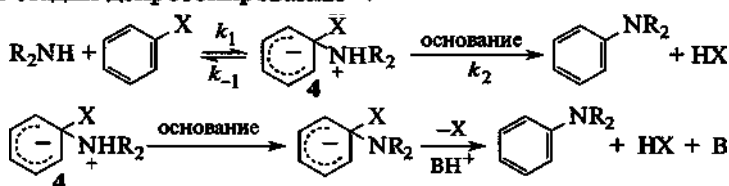
¹² Grossi, L. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5645.

¹³ Bunnett, J. F.; Garbisch, Jr., E. W.; Pruitt, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 385. См. Gandler, J. R.; Setiarahardjo, I. U.; Tufon, C.; Chen, C. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 4169.

¹⁴ См. Fernandez, I.; Frenking, G.; Uggerud, E. *J. Org. Chem.* 2010, 75, 2971.

¹⁵ Chiacchiera, S. M.; Singh, J. O.; Anunziata, J. D.; Silber, J. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1987, 987.

ния действительно являются катализаторами, их каталитическое действие проявляется только при низких концентрациях: график зависимости скорости от концентрации основания показывает, что скорость быстро растет при добавлении малых порций основания до достижения определенной концентрации, после чего дальнейшее добавление основания не оказывает заметного влияния на скорость. Такая зависимость, в основе которой лежит эффект перераспределения (разд. 11.1.1), также служит доказательством в пользу механизма S_NAr . В условиях низкой концентрации основания каждое добавление небольшой порции основания, способствующее повышению скорости стадии 2, приводит к увеличению относительной доли интермедиата, который превращается в продукт, а не претерпевает обратное превращение в реагенты. При высокой концентрации основания процесс фактически обрывается: обратное превращение в реагенты очень незначительно и определяющей скоростью становится стадия 1. Предметом исследования был только катализ основаниями стадии 2. В случае протонных растворителей было сделано два предположения. Первое состоит в том, что стадия 2 в действительности представляет собой две стадии: лимитирующее депротонирование молекулы 4 и последующий быстрый отрыв X, при этом катализ основанием заключается в повышение скорости стадии депротонирования¹⁶.



Согласно другому предположению, лимитирующей стадией является стадия, в которой происходит потеря X под действием BH^+ ¹⁷. Для апротонных растворителей, таких как, например, бензол, были предложены два механизма, оба основанных на кинетических данных. Они отталкиваются от механизма S_NAr , но в одном из них атакующая частица включает две молекулы амина (*димерный механизм*)¹⁸, тогда как в другом постулируется циклическое переходное состояние¹⁹. Дополнительные доказательства S_NAr -механизма были получены²⁰ из изотопных эффектов $^{18}O/^{16}O$ и $^{15}N/^{14}N$.

Первая стадия S_NAr -механизма была изучена для реакции между пикрилхлоридом (а также для некоторых других соединений) и ионами OH^- (реакция 13-1). Были получены спектральные доказательства²¹ существования двух интермедиатов — π -комплекса (см. разд. 11.1.1) и пары радикал-нон-радикал.

¹⁶ Bernasconi, C. F.; de Rossi, R. H.; Schmid, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 4090.

¹⁷ Bunnett, J. F.; Sekiguchi, S.; Smith, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 4865.

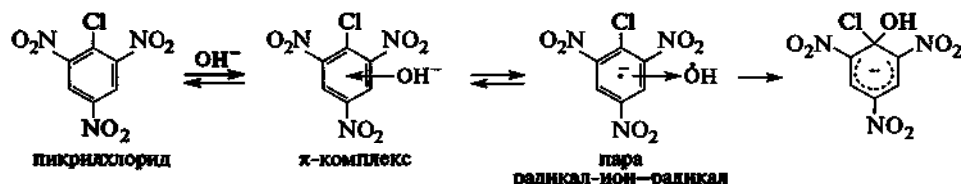
¹⁸ См. Nudelman, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* 1989, 2, 1. См. также Nudelman, N. S.; Montserrat, J. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1990, 1073.

¹⁹ Jain, A. K.; Gupta, V. K.; Kumar, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1990, 11.

²⁰ Ayrey, G.; Wylie, W. A. *J. Chem. Soc. B* 1970, 738.

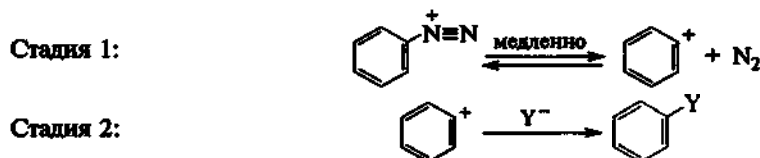
²¹ Bacaloglu, R.; Blaskó, A.; Bunton, C. A.; Dorwin, E.; Ortega, F.; Zucco, C. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 238; Crampton, M. R.; Davis, A. B.; Greenhalgh, C.; Stevens, J. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1989, 675.

В некоторых случаях²² для ароматических субстратов был продемонстрирован нуклеофильный катализ (см. т. 3, разд. 16.1.1), как и тетраэдрический механизм при ацильном атоме углерода. Есть доказательства взаимодействия анионов с π -электронным облаком ароматического соединения²³.



13.1.2. Механизм S_N1

Для галогенидов и сульфонов, даже активных, мономолекулярный механизм S_N1 (обозначение по ИЮПАК: $D_N + A_N$) встречается крайне редко, он подтвержден только для арилтрифлатов, в которых оба *орто*-положения содержат объемистые группы (*трет*-бутил или SiR_3)²⁴. Этот механизм характерен для реакций диазониевых солей^{25, 26}.



Считается, что механизм S_N1 включает образование арил-катиона в качестве интермедиата; среди доказательств в пользу этой точки зрения отметим следующие наблюдения^{27, 28, 29, 30}.

1. Скорость реакции солей диазония описывается уравнением первого порядка и не зависит от концентрации Y .

²² См. Muscio, Jr., O. J.; Rutherford, D. R. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 5194.

²³ Quilfionero, D.; Garau, C.; Rotger, C.; Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 3389.

²⁴ Himeshima, Y.; Kobayashi, H.; Sonoda, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 5286.

²⁵ См. Glaser, R.; Horan, C. J.; Nelson, E. D.; Hall, M. K. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 215.

²⁶ По этому механизму (а также по свободнорадикальному механизму) происходит также замещение арилодониевых солей Ar_2I^+ .

²⁷ См. также Lorand, J. P. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 7337.

²⁸ См. Ambroz, H. B.; Kemp, T. J. *Chem. Soc. Rev.* 1979, 8, 353.

²⁹ Stang, P. J.; Rappoport, Z.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Vinyl Cations*, Academic Press, NY, 1979. См. Hanack, M. *Pure Appl. Chem.* 1984, 56, 1819; Rappoport, Z. *Reactiv. Intermed. (Plenum)* 1983, 3, 427; Ambroz, H. B.; Kemp, T. J. *Chem. Soc. Rev.* 1979, 8, 353. См. также Charton, M. *Mol. Struct. Energ.* 1987, 4, 271; Glaser, R.; Horan, C. J.; Lewis, M.; Zollinger, H. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 902.

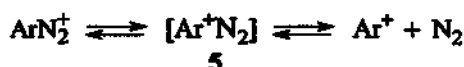
³⁰ См. Zollinger, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1978, 17, 141; Swain, C. G.; Sheats, J. E.; Harbison, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 783, 796; Burri, P.; Wahl, Jr., G. H.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta* 1974, 57, 2099; Richey, Jr., H. G.; Richey, J. M. в Olah, G. A.; Schleyer, P. v. R. *Carbonium Ions*, Vol. 2, Wiley, NY, 1970, pp. 922–931; Miller, J. *Aromatic Nucleophilic Substitution*, Elsevier, NY, 1968, pp. 29–40.

- При добавлении солей галогенида в больших концентрациях продуктом реакции является арилгалогенид, но скорость реакции не зависит от концентрации добавляемой соли.
- Влияние заместителей на скорость согласуется с мономолекулярным расщеплением, которое является скоростьюопределяющим³¹.
- При реакции с субстратом, дейтерированным по *орто*-положению, наблюдаются изотопные эффекты порядка 1,22³². Столь высокие вторичные изотопные эффекты трудно объяснить не иначе как тем, что зарождающийся фенил-катион стабилизирован гиперконъюгацией (см. т. 1, разд. 2.13)³³, которая уменьшается при замене водорода дейтерием.



- Тот факт, что первая стадия представляет собой обратимое расщепление³⁴, подтверждается следующим наблюдением: при проведении реакции с $\text{Ar}^{15}\text{N}^+\equiv\text{N}$ возвращенное исходное вещество содержало не только $\text{Ar}^{15}\text{N}^+\equiv\text{N}$, но и $\text{Ar}^{15}\text{N}^+\equiv\text{N}^{35,36}$. Это могло произойти, только если бы азот отрывался от кольца, а затем снова присоединялся. Дополнительное подтверждение было получено при обработке $\text{PhN}^+\equiv^{15}\text{N}$ немеченым N_2 при различных давлениях. При 300 атм возвращенный продукт потерял около 3% меченого азота, это указывает на обмен между PhN_2^+ и атмосферным N_2^{36} .

Имеются кинетические и другие доказательства³⁷ того, что стадия 1 более сложная и включает в себя две стадии, каждая из которых является обратимой:



Интермедиат 5, который, вероятно, представляет собой тесную ион-молекулярную пару, был уловлен монооксидом углерода³⁸.

³¹ Lewis, E. S.; Miller, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 429.

³² Swain, C. G.; Sheats, J. E.; Gorenstein, D. G.; Harbison, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 791.

³³ См. Apeloig, Y.; Arad, D. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 5285.

³⁴ См. Williams, D. L. H.; Buncel, E. *Isot. Org. Chem.* Vol. 5, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 1980, pp. 147, 212; Zollinger, H. *Pure Appl. Chem.* 1983, 55, 401.

³⁵ Lewis, E. S.; Kotcher, P. G. *Tetrahedron* 1969, 25, 4873; Lewis, E. S.; Holliday, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 426; Tröndlin, F.; Medina, R.; Rüdhardt, C. *Chem. Ber.* 1979, 112, 1835.

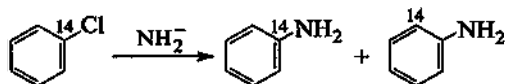
³⁶ Bergstrom, R. G.; Landell, R. G. M.; Wahl, Jr., G. H.; Zollinger, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 3301.

³⁷ Szele, I.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta* 1981, 64, 2728.

³⁸ Ravenscroft, M. D.; Skrabal, P.; Weiss, B.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta* 1988, 71, 515.

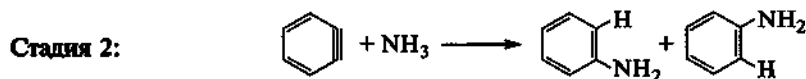
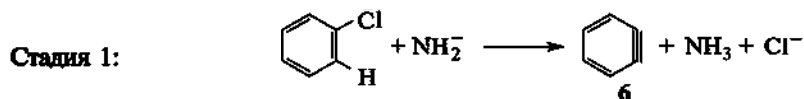
13.1.3. Ариновый механизм³⁹

Некоторые реакции ароматического нуклеофильного замещения сильно отличаются по характеру от реакций, которые идут по механизму S_NAr (или S_N1 -механизму). Речь идет о реакциях замещения арилгалогенидов, не содержащих активирующих групп. Для протекания требуется более сильные основания, чем обычно. Самое интересное заключается в том, что входящая группа не всегда занимает положение, освобождаемое уходящей группой. Это было изящно продемонстрировано реакцией 1-¹⁴С-хлорбензола с амидом калия:



Продукт реакции состоял из почти равных количеств анилина, меченного по положению 1 и по положению 2⁴⁰.

Все эти факты можно объяснить механизмом, включающим элиминирование и последующее присоединение. На стадии 1 подходящее основание элиминирует *орто*-протон с последующей (или одновременной) потерей хлора (уходящая группа) с образованием симметричного интермедиата **6**⁴¹, называемого дегидробензолом⁴² (см. ниже)⁴³.



Симметричный интермедиат **6** может быть атакован молекулой NH_3 по любому из двух положений; этим и объясняется, почему около половины анилина, полученного из радиоактивного хлорбензола, было мечено по положению 2. Тот факт, что положения 1 и 2 мечены неодинаково, является результатом небольшого изотопного эффекта.

Имеются и другие доказательства в пользу рассматриваемого механизма:

1. С арилгалогенидами, имеющими два *орто*-заместителя, реакция не должна была бы происходить и действительно не происходит³⁸.

³⁹ См. Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*, Academic Press, NY, 1967; Gilchrist, T. L. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 1, Wiley, NY, 1983, pp. 383–419; Bryce, M. R.; Vernon, J. M. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1981, 28, 183; Levin, R. H. *React. Intermed. (Wiley)* 1985, 3, 1; Fields, E. K. в McManus, S. P. *Organic Reactive Intermediates*, Academic Press, NY, 1973, pp. 449–508.

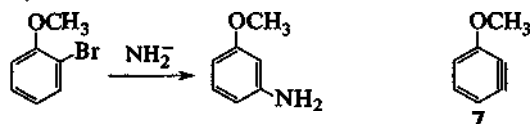
⁴⁰ Roberts, J. D.; Semenov, D. A.; Simmons, H. E.; Carlsmith, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 78, 601.

⁴¹ См. Hess, Jr., B. A. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 2185.

⁴² Wentrup, C. *Austr. J. Chem.* 2010, 63, 979.

⁴³ См. Kitamura, T.; Meng, Z.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 6611; Kawabata, H.; Nishino, T.; Nishiyama, Y.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 4911. Для обнаружения дегидробензолов можно использовать микроволновую спектроскопию: см. Godfrey, P. D. *Austr. J. Chem.* 2010, 63, 1061.

2. Давно известно, что в отдельных случаях ароматическое нуклеофильное замещение осуществляется по другому положению. Такие реакции получили название *кине-замещения*⁴⁴. Примером служит превращение *о*-броманизола в *м*-аминоанизол⁴⁵, который образуется в качестве единственного изомера. Причина того, что в реакции не образуется смесь изомеров 1 : 1, заключается в том, что интермедиат **7** — несимметричный и метоксигруппа направляет входящую группу в *мета*-, а не в *орто*-положение (см. разд. 13.2.1). Однако не все процессы кин-замещения происходят по этому механизму (см. реакцию 13–30). Предпринимались попытки изучить влияние образования замещенных дегидробензолов на скорость реакции⁴⁶.



3. Порядок реакционной способности галогенов $\text{Br} > \text{I} > \text{Cl} > \text{F}$ (в реакции с KNH_2 в жидком NH_3) указывает на то, что механизм $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ здесь не реализуется⁴⁰.

В превращении субстрата в интермедиат **7** скоростьюопределяющей стадией может быть или отрыв протона, или последующая потеря галогенид-иона. Необычный порядок реакционной способности уходящих групп ($\text{Br} > \text{I} > \text{Cl}$) объясняется сменой скоростьюопределяющей стадии. Если уходящей группой является Br или I , скорость реакции определяет удаление протона; порядок скорости для этой стадии $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$. Если же уходящими являются группы Cl или F , лимитирующим становится расщепление связи $\text{C}-\text{X}$ с соответствующим порядком убывающей реакционной способности $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$. Подтверждение последнему факту было продемонстрировано в следующем эксперименте. *м*-Дигалогенбензолы с разными галогенами обрабатывали NH_2^- ⁴⁷. В таких соединениях наиболее кислый водород расположен между двумя атомами галогенов; когда один отрывается, остающийся анион может терять атом галогена. На основе такого сравнительного изучения и характеризуют нуклеофугность уходящей группы. Найденная последовательность следующая: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ ⁴⁸.

Такие частицы, как **6** и **7**, называют *дегидробензолами* (иногда *бензинами*), а в общем виде *аринами*⁴⁹. Механизм с участием этих частиц в качестве интермедиатов известен как *ариновый механизм*, или *механизм с образованием дегидробензола*. Дегидробензолы крайне реакционноспособны. До настоящего времени при обычных условиях⁵⁰ не удалось выделить ни

⁴⁴ См. Suwinski, J.; Swierczek, K. *Tetrahedron* 2001, 57, 1639.

⁴⁵ См. Gilman, H.; Avakian, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1945, 67, 349. Таблицы с множеством таких примеров см. в Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* 1951, 49, 273, p. 385.

⁴⁶ Riggs, J. C.; Ramirez, A.; Cremeens, M. E.; Bashore, C. G.; Candler, J.; Wirtz, M. C.; Coe, J. C.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 3406.

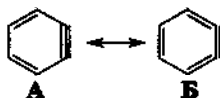
⁴⁷ Bunnett, J. F.; Kearley, Jr., F. J. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 184.

⁴⁸ См. Kalendra, D. M.; Sickles, B. R. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 1594.

⁴⁹ См. Pellissier, H.; Santelli, M. *Tetrahedron* 2003, 59, 701.

⁵⁰ См. Gaviña, F.; Luis, S. V.; Costero, A. M.; Gil, P. *Tetrahedron* 1986, 42, 155.

дегидробензол, ни другие арины, но в аргонной матрице при 8 K⁵¹ был получен устойчивый дегидробензол и сняты его ИК-спектры. Кроме того, определены спектры промежуточно образующихся дегидробензолов; иногда эти соединения можно уловить (например, с помощью реакции Дильса–Альдера, см. реакцию 15–60). Следует отметить, что дополнительная электронная пара не нарушает ароматичности. Ароматический секстет продолжает функционировать как замкнутое кольцо, а два дополнительных электрона просто локализованы на π -орбитали, которая охватывает только два атома углерода. Однако оценки ряда индикаторов ароматичности, включая магнитную восприимчивость анизотропии и возбуждения, ядерно-независимые химические сдвиги, энергию ароматической стабилизации и энергию резонанса валентных связей Полинга, указывают на следующий порядок ароматичности: *o*-дегидробензол > *m*-дегидробензол > *p*-дегидробензол⁵². Относительный порядок по отношению к бензолу зависит от критериев ароматичности⁴⁸. Отмечена настраиваемая реакционная способность *m*-дегидробензола⁵³. Дегидробензол не имеет формальной тройной связи, поскольку в резонансный гибрид дают вклад две канонические формы (А и Б). ИК-спектр, о котором говорилось выше, показывает, что больший вклад вносит А, чем Б. Через образование дегидробензольного интермедиата могут реагировать не только циклы бензольного типа, но и даже неароматические циклы⁵⁴ (разд. 10.6). Конечно, неароматические циклы содержат формальную тройную связь. Если бензиновая частица конденсирована с малым циклом, в реакциях наблюдается регио-селективность, индуцированная напряжением⁵⁵.



13.1.4. Механизм S_{RN}1

В некоторых случаях имеются веские аргументы, указывающие еще на один возможный механизм. Например, при обработке 5-нод-1,2,4-триметилбензола (8) амидом калия KNH₂ в жидком NH₃ образуются соединения 9 и 10 в соотношении 0,63:1. Наличие неактивированного субстрата, сильного основания и возможность кине-замещения наряду с обычным замещением

⁵¹ Chapman, O. L.; Mattes, K.; McIntosh, C. L.; Pacansky, J.; Calder, G. V.; Orr, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 6134. ИК-спектры пиридина, захваченного матрицей, приводятся в Nam, H.; Leroi, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4096. См. Brown, R. D.; Godfrey, P. D.; Rodler, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 1296.

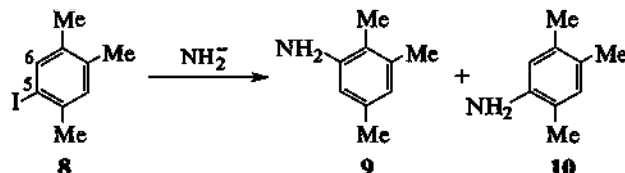
⁵² DeProft, F.; Schleyer, P. v. R.; van Lenthe, J. H.; Stahl, F.; Geerlings, P. *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 3402.

⁵³ Nash, J. J.; Nizzi, K. E.; Adeuya, A.; Yurkovich, M. J.; Cramer, C. J.; Kenttämä, H. I. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5760.

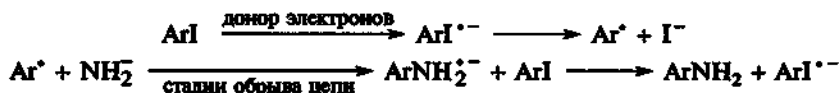
⁵⁴ Обзор по гетероаринам см. в van der Plas, H. C.; Roeterdink, F. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 1, Wiley, NY, 1983, pp. 421–511; Reincke, M. G. *Tetrahedron* 1982, 38, 427; den Hertog, H. J.; van der Plas, H. C. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1971, 40, 121; Kauffmann, T.; Wirthwein, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1971, 10, 20.

⁵⁵ Hamura, T.; Ibusuki, Y.; Sato, K.; Matsumoto, T.; Osamura, Y.; Suzuki, K. *Org. Lett.* 2003, 5, 3551.

должны указывать на ариновый механизм. Если бы это было так, то 6-нод-изомер соединения 8 должен был бы давать 9 и 10 в том же самом соотношении (так как в обоих случаях должен образовываться один и тот же ариновый интермедиат), однако в последнем случае соотношение 9 и 10 составляло 5,9 : 1 (хлор- и бромсодержащие аналоги давали соотношение продуктов 1,46 : 1, что указывает на возможность аринового механизма).



Для объяснения результата с изомерами иодсодержащего субстрата был предложен⁵⁶ радикальный механизм:



Такой механизм назвали $S_{RN}1$ -механизмом⁵⁷, и известно много реакций, которые ему следуют (13-3, 13-4, 13-6 и 13-14). По номенклатуре ИЮПАК процесс обозначается $T + D_N + A_N$ ⁵⁸. Следует отметить, что на последней стадии образуется ион-радикалы $\text{ArI}^{\bullet-}$, что свидетельствует о цепном характере процесса⁵⁹ (см. т. 3, разд. 14.1.1). Для иницирования реакции требуется донор электронов. В приведенном выше примере донором служат сольватированные электроны из KNH_2 в NH_3 . В качестве доказательства было показано, что добавление щелочного металла (продуцирующего сольватированные электроны в жидком аммиаке) полностью подавляет кин-замещение. Еще одним доказательством $S_{RN}1$ -механизма служит тот факт, что добавление веществ, захватывающих радикалы (которые должен подавлять свободнорадикальный процесс), приводит к понижению соотношения продуктов 9 : 10 до 1,46 : 1. Описано много других примеров, когда свободнорадикальный процесс, идущий по механизму $S_{RN}1$, активируется сольватированными электронами и ингибируется ловушками радикалов⁶⁰. Следующим $S_{RN}1$ -доказательством $S_{RN}1$ -механизма является обнаружение среди продуктов указанной выше реакции 1,2,4-триметилбензола, который может легко образовываться

⁵⁶ Kim, J. K.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 7463, 7464.

⁵⁷ См. Rossi, R. A.; de Rossi, R. H. *Aromatic Substitution by the $S_{RN}1$ Mechanism*, American Chemical Society, Washington, 1983; Savéant, J. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1990, 26, 1; Norris, R. K. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement D*, pt. 1, Wiley, NY, 1983, pp. 681–701; Chanon, M.; Tobe, M. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1982, 21, 1; Rossi, R. A. *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 164. См. также Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Palacios, S. M. *Adv. Free Radical Chem. (Greenwich, Conn.)* 1990, 1, 193; Costentin, C.; Hapiot, P.; Médebielle, M.; Savéant, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 4451.

⁵⁸ Символ «T» используется для обозначения переноса электронов.

⁵⁹ Sm. Amatore, C.; Pinson, J.; Savéant, J.; Thiebault, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 6930.

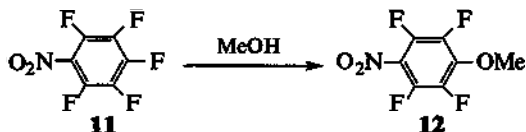
⁶⁰ Bunnett, J. F. *Acc. Chem. Res.* 1978, 11, 413.

при отрыве протона от молекул растворителя NH_3 радикалом $\text{Ar}^\bullet$. Кроме использования сольватированных электронов⁶¹ реакции типа $S_{\text{RN}}1$ можно инициировать фотохимическим⁶², электрохимическим⁶³ и даже термическим путями⁶⁴.

Реакции $S_{\text{RN}}1$ довольно широко распространены. Эффективность реакции прослеживается по энергетическому уровню анион-радикала продукта замещения⁶⁵. В таких процессах не требуется активирующих групп или добавления сильного основания, но отмечено, что в ДМСО арилгалогениды менее реакционноспособны, так как стабильность аниона уменьшается⁶⁶. Реакцию также можно проводить в жидком аммиаке с ультразвуковой активацией (см. т. 1, разд. 7.2)⁶⁷, а также катализировать ионами железа⁶⁸. Алкильные, алкоксильные, арильные и COO^- -группы не препятствуют реакции, в отличие от Me_2N , O^- и NO_2 , которые влияют на реакцию. Кине-замещение не обнаружено.

13.1.5. Прочие механизмы

Не имеется достаточно четких доказательств того, что $S_{\text{N}}2$ -механизм, столь важный для реакций при насыщенном атоме углерода, реализуется с ароматическими субстратами. Гипотетический применительно к ароматическим субстратам процесс типа $S_{\text{N}}2$ иногда называют *одностадийным* механизмом в отличие от *двухстадийного* механизма типа $S_{\text{N}}\text{Ar}$. Примером «чистой» $S_{\text{RN}}2$ -реакции служит превращение 11 $\rightarrow$ 12 в метаноле⁶⁹. Реакции $S_{\text{RN}}1$ и $S_{\text{RN}}2$ рассмотрел в своем обзоре Росси⁷⁰.



Некоторые реакции следуют другим механизмам, в том числе механизму присоединения—отщепления (см. реакцию 13–17), а также новому механизму, характерному для ароматической химии, — восстановительному активированному «полярному» нуклеофильному замещению⁷¹. Реакция

⁶¹ Savéant, J.-M. *Tetrahedron* 1994, 50, 10117.

⁶² См. Cornilisse, J.; de Gunst, G. P.; Havinga, E. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1975, 11, 225; Cornilisse, J. *Pure Appl. Chem.* 1975, 41, 433; Pietra, F. Q. *Rev. Chem. Soc.* 1969, 23, 504, p. 519.

⁶³ См. Savéant, J. *Acc. Chem. Res.* 1980, 13, 323. См. также Alam, N.; Amatore, C.; Combéllas, C.; Thiébaud, A.; Verpeaux, J. N. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 6347.

⁶⁴ Swartz, J. E.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 340 и ссылки, приведенные там же.

⁶⁵ Galli, C.; Gentili, P.; Guarnieri, A. *Gazz. Chim. Ital.* 1995, 125, 409.

⁶⁶ Borosky, G. L.; Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 247.

⁶⁷ Manzo, P. G.; Palacios, S. M.; Alonso, R. A. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 677.

⁶⁸ Galli, C.; Gentili, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1993, 1135.

⁶⁹ Marquet, J.; Jiang, Z.; Gallardo, I.; Batlle, A.; Cayón, E. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 2801. См. также Keegstra, M. A. *Tetrahedron* 1992, 48, 2681.

⁷⁰ Rossi, R. A.; Palacios, S. M. *Tetrahedron* 1993, 49, 4485.

⁷¹ Marquet, J.; Casado, F.; Cervera, M.; Espín, M.; Gallardo, I.; Mir, M.; Niat, M. *Pure Appl. Chem.* 1995, 67, 703.

простого эфира фенола с *p*-динитробензолом в ДМФА проявляет особенности радикального характера, но их нельзя приписать анион-радикалу, и это не $S_{RN}2$ -реакция. Для объяснения этого результата было предложено новое обозначение механизма этого процесса.

13.2. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

13.2.1. Влияние строения субстрата

При рассмотрении электрофильного ароматического замещения (т. 2, гл. 11) одинаковое внимание было уделено влиянию строения субстрата на реакционную способность (активация или дезактивация) и вопросам ориентации. Вопросы ориентации для этих реакций очень важны, так как обычно имеются четыре или пять атомов водорода, и все они могут служить уходящими группами. Однако для реакций ароматического нуклеофильного замещения аспект ориентации не так важен, поскольку в большинстве случаев в молекуле имеется только одна потенциальная уходящая группа, и все внимание будет сфокусировано на реакционной способности одной молекулы по сравнению с другой, а не на сравнении реакционной способности различных положений внутри одной молекулы.

S_NAr -механизм. Ароматическое нуклеофильное замещение, протекающее по механизму S_NAr , ускоряется в присутствии электроноакцепторных групп, особенно в *орто*- или *пара*-положении к уходящей группе⁷² и тормозится в присутствии электронодонорных групп. Такое влияние, конечно, противоположно влиянию тех же групп на электрофильное замещение, а причины аналогичны обсуждавшимся в т. 2, разд. 11.1.1. Скорость реакции зависит от заместителей в бензольном кольце⁷³. Активирующие группы для сильных нуклеофилов включают: 2-нитрогруппу^{74,75}, N^+ , NO или $C=N$, а когда в дополнение к нитрогруппе присутствуют еще SO_2Me , NMe_3 , CF_3 , CN , CHO , COR , CO_2H и SO_3 , то активны и нуклеофилы H , Me или OMe ⁷³. В табл. 13.1 перечислены группы, расположенные в примерном порядке активирующей и дезактивирующей способности⁷³⁻⁷⁶.

Сильное активирующее действие оказывает атом азота в гетероциклических соединениях, особенно в α - и γ -положениях, и еще в большей степени четвертичный атом азота⁷⁷. К примеру, в качестве субстратов часто используют 2- и 4-хлорпиридины. Оксиды гетеро-

⁷² Влияние *мета*-заместителей изучено в меньшей степени, но сообщалось, что и в этом случае электроноакцепторные группы увеличивают скорость: см. Nurgatin, V. V.; Shargin, G. P.; Ginzburg, B. M. *J. Org. Chem. USSR* 1983, 19, 343.

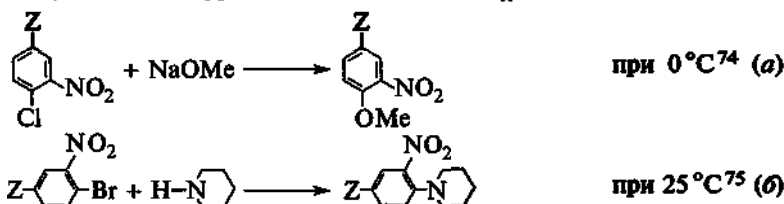
⁷³ См. Miller, J. *Aromatic Nucleophilic Substitution*, Elsevier, NY, 1968, pp. 61-136.

⁷⁴ Обзор реакционной способности азотсодержащих гетероциклов: Illuminati, G. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1964, 3, 285; Shepherd, R. G.; Fedrick, J. L. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1965, 4, 145.

⁷⁵ См. Albini, A.; Pietra, S. *Heterocyclic N-Oxides*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1991, pp. 142-180; Katritzky, A. R.; Lagowski, J. M. *Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides*, Academic Press, NY, 1971, pp. 258-319, 550-553.

⁷⁶ Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* 1951, 49, 273, pp. 308.

⁷⁷ Miller, J.; Parker, A. J. *Aust. J. Chem.* 1958, 11, 302.

Таблица 13.1. Перечень групп, расположенных в приблизительно убывающем порядке активирующей способности в S_NAr -механизме⁷³

Примечания ^б	Группа Z	Относительная скорость реакции ^а	
		(a) H = 1 ⁷³	(б) NH ₂ = 1 ⁷⁸
Активирует обмен галогенов при комнатной температуре	N ₂ ⁺		
Активирует реакцию с сильными нуклеофилами при комнатной температуре	 (гетероцикл)		
Активирует реакции с сильными нуклеофилами при 80–100 °C	NO NO ₂ (гетероцикл)	5,22 · 10 ⁶ 6,73 · 10 ⁵	очень быстро
В присутствии нитрогруппы активирует реакции с сильными нуклеофилами при комнатной температуре	SO ₂ Me NMe ₃ ⁺ CF ₃ CN CHO	3,81 · 10 ⁴ 2,02 · 10 ⁴	
В присутствии нитрогруппы активирует реакции с сильными нуклеофилами при 40–60 °C	COR COOH SO ₃ ⁻ Br Cl I COO ⁻ H F CMe ₃ Me OMe NMe ₂ OH NH ₂	1	6,31 · 10 ⁴ 4,50 · 10 ⁴ 4,36 · 10 ⁴ 2,02 · 10 ⁴ 8,06 · 10 ³ 2,10 · 10 ³ 1,37 · 10 ³ 1,17 · 10 ³ 145 9,77 4,70 1

^а Для реакций (a) скорость измерена относительно H; для (б) — относительно NH₂.^б Комментарии в левой части таблицы взяты из работы Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* 1951, 49, 273, pp. 308.

ароматических аминов легко атакуются нуклеофилом по положениям 2 и 4, но кислород обычно теряется в этих реакциях⁷⁸. Группу N₂⁺ очень редко намеренно используют для активации реакции, но иногда

⁷⁸ Berliner, E.; Monack, L. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 1574.

случается, что при диазотировании таких соединений, как *n*-нитро- или *n*-хлоранилин, группа в *пара*-положении по отношению к диазониевой группе замещается на OH из растворителя или на X из ArN_2^+X^- , к удивлению и разочарованию исследователя, пытающегося заместить диазониевую группу, не затрагивая группу в *пара*-положении. В качестве активирующей группы чаще всего используют нитрогруппу, а наиболее распространенные субстраты — это 2,4-динитро- и 2,4,6-тринитрофенилгалогениды (называемые также пикрилгалогенидами)⁷⁹. Ароматическому нуклеофильному замещению вполне гладко⁸⁰ подвергаются также полифторбензолы (см., например, 11)⁸¹. В реакциях $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ производные бензола, не содержащие активирующих заместителей, как правило, не используются в качестве субстратов, так как два дополнительных электрона в молекуле 1 находятся на разрыхляющей орбитали (т. 1, разд. 2.1). Активирующие группы, оттягивая электронную плотность, способны стабилизировать интермедиаты и следующие за ним переходные состояния. Реакции, идущие по $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -механизму, также ускоряются при координации бензольного кольца с переходными металлами⁸².

Точно так же, как реакции электрофильного замещения следуют уравнению Гаммета с константой σ^+ вместо σ (см. т. 2, разд. 9.3), реакции нуклеофильного замещения можно описать этим уравнением при использовании σ^- вместо σ для электроноакцепторных групп⁸³.

Ариновый механизм. В реакциях, включающих образование ариновых интермедиатов, на положение входящей группы влияют два фактора. Первый фактор связан с направлением образования арина⁸⁴. Если имеются заместители в *орто*- или *пара*-положении к уходящей группе, дальнейший результат однозначен:



⁷⁹ См. de Boer, T. J.; Dirckx, I. P. в Feuer, H. *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, pt. 1, Wiley, NY, 1970, pp. 487–612.

⁸⁰ Фтор существенно активизирует *орто*- и *мета*-положения и слегка дезактивирует *пара*-положение (табл. 13.1): см. Chambers, R. D.; Seabury, N. J.; Williams, D. L. H.; Hughes, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1988, 255.

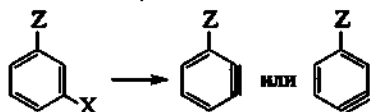
⁸¹ См. Yakobson, G. G.; Vlasov, V. M. *Synthesis* 1976, 652; Kobrina, L. S. *Fluorine Chem. Rev.* 1974, 7, 1.

⁸² См. Balas, L.; Jhurry, D.; Latxague, L.; Grelier, S.; Morel, Y.; Hamdani, M.; Ardoin, N.; Astgus, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1990, 401.

⁸³ См. Bartoli, G.; Todesco, P. E. *Acc. Chem. Res.* 1977, 10, 125; значения σ^- приведены в т. 1, табл. 9.4.

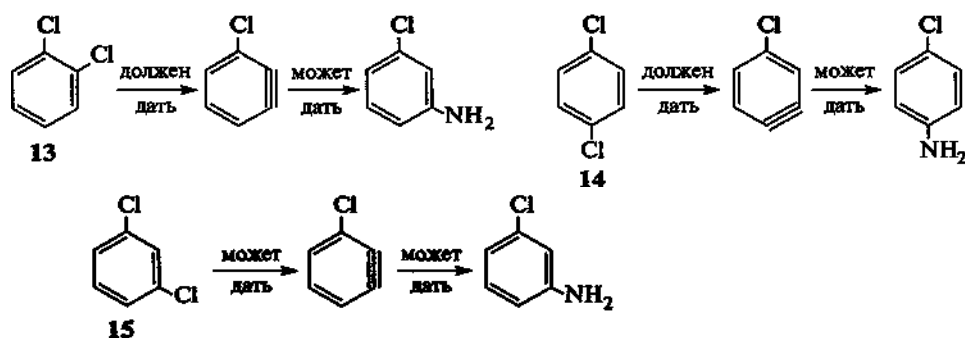
⁸⁴ Из Roberts, J. D.; Vaughan, C. W.; Carlsmith, L. A.; Semenow, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 611. См. Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*, Academic Press, NY, 1973, pp. 134–150.

Но в присутствии *мета*-группы арин может образоваться двумя различными путями:



В таких случаях отщепляется более кислый водород. Поскольку кислотность связана с эффектом поля группы Z, можно заключить, что электроноакцепторные группы Z благоприятствуют отрыву водорода из *орто*-положения, тогда как электронодонорные группы Z способствуют удалению водорода из *пара*-положения. Второй фактор связан с возможностью атаки уже образовавшегося арина по двум положениям. Наиболее выгодное положение нуклеофильной атаки — это положение, обеспечивающее образование более стабильного промежуточного карбаниона, что в свою очередь также зависит от эффекта поля группы Z. В случае *-I*-групп более устойчивым будет карбанион, в котором отрицательный заряд расположен ближе к заместителю.

Изложенные принципы иллюстрируются на примере трех реакций изомерных дихлорбензолов (13–15) с амидами щелочных металлов:



В каждом случае преимущественно образуется предсказанный продукт реакции⁸⁵. С этим прогнозом согласуется образование *м*-аминоанизола, упомянутое в разд. 13.1.3.

13.2.2. Эффект уходящей группы⁸⁶

Как и в реакциях алифатического нуклеофильного замещения, распространенными уходящими группами при ароматическом нуклеофильном замещении являются галогенид, сульфат, сульфонат, NR_3^+ и т. п., но в отличие от алифатических систем в ароматических соединениях уходящими группами часто служат такие заместители, как NO_2 , OR, OAr, SO_2R ⁸⁷ и SR. Как ни странно, особенно хорошей уходящей группой

⁸⁵ Wotiz, J. H.; Huba, F. J. *Org. Chem.* 1959, 24, 595. См. также Biehl, E. R.; Razzuk, A.; Jovanovic, M. V.; Khanapure, S. P. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 5157.

⁸⁶ См. Miller, J. *Aromatic Nucleophilic Substitution*, Elsevier, NY, 1968, pp. 137–179.

⁸⁷ См. Furukawa, N.; Ogawa, S.; Kawai, T.; Oae, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 1839.

является NO_2^{88} . Нуклеофугность уходящих групп примерно соответствует ряду⁸⁹:



Однако этот порядок сильно зависит от природы нуклеофила. Так, при обработке $\text{C}_6\text{Cl}_5\text{OCH}_3$ ионом NH_2^- в качестве главного продукта образуются $\text{C}_6\text{Cl}_5\text{NH}_2$, т. е. предпочтительно замещается одна метоксигруппа, а не один из пяти атомов хлора⁹⁰. Как обычно, гидроксильная группа может быть уходящей, если она превращается в сложноэфирную группу неорганической кислоты. Среди галогенов наиболее сильной уходящей группой является фтор, а остальные близки по реакционной способности. Обычно, но не всегда галогены располагаются в ряд⁹¹: $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$. Для реакций $\text{S}_{\text{N}}1$ порядок способности уходящих групп совершенно отличен от такового для $\text{S}_{\text{N}}2$. Вероятное объяснение этого факта состоит в том, что при механизме $\text{S}_{\text{N}}\text{Ag}$ лимитирующей обычно является первая стадия, которая промотируется группами с сильным I -эффектом. Именно этим можно объяснить, почему фтор и нитрогруппа оказываются такими хорошими уходящими группами, когда реализуется $\text{S}_{\text{N}}\text{Ag}$ -механизм. В то же время фтор — наиболее плохая среди галогенов уходящая группа, когда в реакции $\text{S}_{\text{N}}\text{Ag}$ лимитирующей оказывается вторая стадия или реализуется ариновый механизм. Показано, что в реакциях, проходящих по механизму $\text{S}_{\text{RN}}1$, уходящими группами могут служить четыре галогена, а также SPh , NMe_3^+ и $\text{OPr}(\text{OEt})_2$ ⁶⁰. Единственной важной уходящей группой в реакциях $\text{S}_{\text{N}}1$ является N_2^+ .

13.2.3. Эффект атакующего нуклеофила⁹²

Поскольку проявление нуклеофильной способности зависит от природы субстрата и условий реакции, невозможно построить некий постоянный ряд реакционной способности нуклеофильных агентов, однако в целом приблизительный порядок соответствует последовательности:



Как и в реакциях алифатического нуклеофильного замещения, нуклеофильность зависит от силы основания, и для атакующего атома она возрастает при движении сверху вниз в группе Периодической системы.

⁸⁸ См. Beck, J. R. *Tetrahedron* 1978, 34, 2057. См. также Effenberger, F.; Koch, M.; Streicher, W. *Chem. Ber.* 1991, 24, 163.

⁸⁹ Loudon, J. D.; Shulman, N. J. *Chem. Soc.* 1941, 772; Suhr, H. *Chem. Ber.* 1963, 97, 3268.

⁹⁰ Kobrina, L. S.; Yakobson, G. G. *J. Gen. Chem. USSR* 1963, 33, 3238.

⁹¹ Reinheimer, J. D.; Taylor, R. C.; Rohrbach, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 835; Ross, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 2113; Litvinenko, L. M.; Shpan'ko, L. V.; Korostylev, A. P. *Doklad. Chem.* 1982, 266, 309.

⁹² M. Miller, *J. Aromatic Nucleophilic Substitution*, Elsevier, NY, 1968, pp. 180–233.

⁹³ Из Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* 1951, 49, 273, p. 340; Sauer, J.; Huisgen, R. *Angew. Chem.* 1960, 72, 294, p. 311; Bunnett, J. F. *Annu. Rev. Phys. Chem.* 1963, 14, 271.

Имеются, однако, и вызывающие удивление исключения, например OH^- — более сильное основание, чем AgO^- , но в то же время более слабый нуклеофил⁹⁴. В ряду родственных нуклеофилов, например замещенных анилинов, нуклеофильность действительно коррелирует с силой оснований. Как ни странно, цианид-ион не является нуклеофилом для ароматических систем; исключения составляют соли сульфокислот и специальные случаи реакций Рихтера (13-30) и Розенмунда-Брауна (13-8). Изучение природы нуклеофила продолжается. Так, для определения параметров электрофильности электронодефицитных гетероаренов были измерены константы скорости второго порядка в реакциях викариозного нуклеофильного замещения некоторых карбанионов⁹⁵.

13.3. РЕАКЦИИ

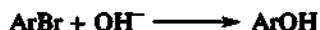
В первой части данного раздела реакции классифицированы по атакующим частицам и все уходящие группы рассматриваются вместе; выделены только водород и N_2^+ , о которых речь пойдет позже. В конце раздела обсуждаются некоторые перегруппировки.

13.3.1. Все уходящие группы за исключением водорода и N_2^+

A. Кислород как нуклеофил

13-1 Гидроксилирование ароматических соединений (замещение на OH-группу)

Гидрокси-де-галогенирование



Прямое гидроксилирование арилгалогенидов с образованием фенолов требует наличия в молекуле субстрата активирующих групп или чрезвычайно жестких условий реакции⁹⁶. В условиях высоких температур наблюдается кинезамещение, что указывает на ариновый механизм⁹⁷. При использовании KOH и Pd -катализатора при 100°C из арилгалогенидов получали фенолы⁹⁸. Образование фенолов также возможно с применением AgNO_3 в условиях микроволнового облучения⁹⁹.

⁹⁴ См. Amatore, C.; Combéllas, C.; Robveille, S.; Savéant, J.; Thiébaud, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 4754 и ссылки, приведенные там же.

⁹⁵ Seeliger, F.; Błażej, S.; Bernhardt, S.; Małkosa, M.; Mayr, H. *Chemistry: European J.* 2008, 14, 6108.

⁹⁶ См. Fyfe, C. A. в Patai, S. *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, pt. 1, Wiley, NY, 1971, pp. 83–124.

⁹⁷ Этот механизм также подтверждается экспериментами с ^{14}C : Bottini, A. T.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 1458; Dalman, G. W.; Neumann, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 1601.

⁹⁸ Anderson, K. W.; Ikawa, T.; Tundel, R. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 10694. См. также Schulz, T.; Torborg, C.; Schöffner, B.; Huang, J.; Zapf, A.; Kadyrov, R.; Börner, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 918; Sergeev, A. G.; Schulz, T.; Torborg, C.; Spannenberg, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 7595.

⁹⁹ Hashemi, M. M.; Akhbari, M. *Synth. Commun.* 2004, 34, 2783.

или с CuI^{100} . Гидрокселирование арилгалогенидов основными солями металлов¹⁰¹ облегчает пероксид водорода. Известны и другие реакции образования фенолов под действием микроволнового облучения¹⁰².

Немного связанные с рассматриваемым превращением реакции включают замещение аминогруппы в нафтиламинах на гидроксильную при обработке бисульфитом¹⁰³. Применимость реакции ограничена; за редким исключением аминогруппа (которая может быть как NH_2 , так и NHR) должна находиться в нафталиновом ядре. Реакция обратима (см. 13-16), и прямую, и обратную реакцию называют *реакцией Бухера*.



Косвенный метод превращения арилгалогенидов в фенолы включает первоначальное превращение субстрата в металлоорганическое соединение с последующим окислением в фенолы. Для превращения арилмагнийгалогенидов в фенолы разработана хорошая методика с использованием триметилбората с последующим окислением пероксидом водорода в уксусной кислоте¹⁰⁴ (см. реакцию 12-31). Из неактивированных арилгалогенидов фенолы удастся получить при обработке бораном и таким металлом, как литий, с последующим окислением щелочным H_2O_2 ¹⁰⁵. Арилбороновые кислоты $[\text{ArB(OH)}_2]$ окисляются водным раствором H_2O_2 с образованием соответствующих фенолов¹⁰⁶. Реакция ароматических соединений с бораном в присутствии Ir-катализатора с последующим окислением водным оксоном дает соответствующий фенол¹⁰⁷. Ариллиитиевые реагенты можно превратить в фенолы при обработке кислородом¹⁰⁸. В похожих методах бистрифторацетаты арилаллия (полученные по реакции 12-23) превращали в фенолы при обработке тетраацетатом свинца, затем трифенилфосфином и разбавленным раствором NaOH ¹⁰⁹. Трифторацетаты диарилаллия также вступают в эту реакцию¹¹⁰.

OS I, 455; II, 451; V, 632. См. также OS V, 918.

¹⁰⁰ Maurer, S.; Liu, W.; Zhang, X.; Jiang, Y.; Ma, D. *Synlett* 2010, 976. См. также Jing, L.; Wei, J.; Zhou, L.; Huang, Z.; Li, Z.; Zhou, X. *Chem. Commun.* 2010, 4767.

¹⁰¹ Cantrell, Jr., W. R.; Bauta, W. E.; Engles, T. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4249.

¹⁰² Kormos, C. M.; Leadbeater, N. E. *Tetrahedron* 2006, 62, 4728.

¹⁰³ См. Seebooth, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1967, 6, 307; Gilbert, E. E. *Sulfonation and Related Reactions*; Wiley, NY, 1965, pp. 166–169.

¹⁰⁴ Hawthorne, M. F. *J. Org. Chem.* 1957, 22, 1001. Другие методы см. в Lewis, N. J.; Gabhe, S. Y. *Aust. J. Chem.* 1978, 31, 2091; Hoffmann, R. W.; Ditrach, K. *Syntheses* 1983, 107.

¹⁰⁵ Pickles, G. M.; Thorpe, F. G. *J. Organomet. Chem.* 1974, 76, C23.

¹⁰⁶ Simon, J.; Salzbrunn, S.; Prakash, G. K. S.; Petasis, N. A.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 633. См. также Xu, J.; Wang, X.; Shao, C.; Su, D.; Cheng, G.; Hu, Y. *Org. Lett.* 2010, 12, 1964.

¹⁰⁷ Maleczka, Jr., R. E.; Shi, F.; Holmes, D.; Smith III, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 7792.

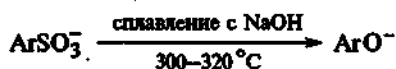
¹⁰⁸ Parker, K. A.; Koziski, K. A. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 674. См. Taddei, M.; Ricci, A. *Synthesis* 1986, 633; Einhorn, J.; Luche, J.; Demerseman, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 1350.

¹⁰⁹ Taylor, E. C.; Altland, H. W.; Danforth, R. H.; McGillivray, G.; McKillop, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 3520.

¹¹⁰ Taylor, E. C.; Altland, H. W.; McKillop, A. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 2351.

13-2 Щелочное сплавление солей сульфокислот

Окси-де-сульфонато-замещение

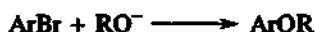


Арилсульфокислоты в виде солей можно превратить в фенолы путем сплавлений со щелочами. Несмотря на чрезвычайно жесткие условия реакция идет с довольно хорошими выходами, за исключением тех случаев, когда субстрат содержит другие группы, которые атакуются щелочью при температуре плавления. В случае наличия в субстрате активирующих групп, реакцию можно провести в более мягких условиях, в то время как присутствие дезактивирующих групп мешает реакции. Механизм неясен, однако образование дегидробензольного интермедиата исключено, поскольку установлено, что кин-замещение в таких реакциях не происходит¹¹¹.

OS I, 175; III, 288.

13-3 Замещение на группы OR или OAr

Алкокси-де-галогенирование



Эта реакция аналогична реакции 13-1 и точно так же требует обычно активированных субстратов^{96, 112}. При использовании неактивированных субстратов преобладают побочные реакции, хотя из неактивированных хлоридов при обработке MeO^- в ГМФА¹¹³ удалось получить арилметилловые эфиры. Эта реакция идет с лучшими выходами, чем 13-1, и используется чаще. Арилхлориды реагируют с фенолами и КОН в условиях микроволнового облучения с образованием диарилловых эфиров¹¹⁴. Фенолят калия вступает во взаимодействие с иодбензолом в ионных жидкостях при 100 °C в присутствии CuCl ¹¹⁵. Хорошим растворителем служит жидкий аммиак. Метоксид натрия реагирует с *o*- и *n*-фторнитробензолами приблизительно в 10⁹ раза быстрее в NH_3 при -70 °C, чем в MeOH ¹¹⁶. Замещение происходит также в реакциях межфазного катализа¹¹⁷. Фенолы реагируют с арилфторидами¹¹⁸ или арилхлоридами¹¹⁹ с образованием диарилловых эфиров. Известна внутримолекулярная версия этой реакции, которую проводят для получения бензофурана¹²⁰. Нагревание арилиоди-

¹¹¹ Buzbee, L. R. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 3289; Oae, S.; Furukawa, N.; Kise, M.; Kawanishi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1966, 39, 1212.

¹¹² См. Gujadhur, R.; Venkataraman, D. *Synth. Commun.* 2001, 31, 2865.

¹¹³ Testaferri, L.; Tiecco, M.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *Tetrahedron* 1983, 39, 193.

¹¹⁴ Rebeiro, G. L.; Khadilkar, B. M. *Synth. Commun.* 2003, 33, 1405.

¹¹⁵ Chauhan, S. M. S.; Jain, N.; Kumar, A.; Srinivas, K. A. *Synth. Commun.* 2003, 33, 3607.

¹¹⁶ Kizner, T. A.; Shteingarts, V. D. *J. Org. Chem., USSR* 1984, 20, 991.

¹¹⁷ Artamanova, N. N.; Seregina, V. F.; Shner, V. F.; Salov, B. V.; Kokhlova, V. M.; Zhdamarova, V. N. *J. Org. Chem., USSR* 1989, 25, 554.

¹¹⁸ См. Agejas, J.; Bueno, A. B. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 5661.

¹¹⁹ Chaouchi, M.; Loupy, A.; Marque, S.; Petit, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 1278.

¹²⁰ Chen, C.-y.; Dormer, P. G. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 6964.

дов с фенолами в ионных жидкостях приводит к образованию эфиров¹²¹. Помимо галогенов, уходящими группами могут быть OR или OH¹²².

В случае ароксидных нуклеофилов протеканию реакции способствуют соли меди¹²³, в присутствии которых активировать субстрат нет необходимости. Этот метод получения диарилловых эфиров называют *синтезом эфиров по Ульману*¹²⁴, который не следует путать с *синтезом диариллов по Ульману* (13-11). Несмотря на присутствие солей меди¹²⁵ порядок реакционной способности типичен для нуклеофильного замещения. Известно, что в катализируемых медью сочетаниях используются как лиганды, так и свободные соли¹²⁶. Поскольку ариолоксимедные(I) реагенты AgOSu реагируют с арилгалогенидами с образованием простых эфиров, было высказано предположение, что они являются интермедиатами в синтезе эфиров по Ульману¹²⁷. Действительно, реакцией ROSu или AgOSu с арилгалогенидами¹²⁸ можно получать эфиры с высокими выходами. Арилгалогениды превращаются в простые ариловые эфиры с алифатическими спиртами в присутствии подходящих солей меди¹²⁹.

Все большее значение приобретает вариант реакции сочетания алкоксидов и арилгалогенидов в присутствии Pd-катализаторов с подходящими лигандами¹³⁰. Роль лиганда в таких реакциях¹³¹ очень важна. Катализируемое палладием внутримолекулярное замещение арилгалогенидов подходящими алкоксидами ведет к образованию дигидробензофуранов¹³². Можно использовать также никелевый катализатор¹³³. Арилиодиды реагируют с фенолами в присутствии K_2CO_3 , CuI и сплава никеля Ренея¹³⁴. Известен Fe-катализ реакций этерификации¹³⁵.

В родственных реакциях иногда в качестве нуклеофилов используют соли кислот ($RCOO^-$)¹³⁶. В окислительных условиях неактивирован-

¹²¹ Luo, Y.; Wu, J. X.; Ren, R. X. *Synlett* 2003, 1734.

¹²² Oae, S.; Kiritani, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1964, 37, 770; 1966, 39, 611.

¹²³ См. Hosseinzadeh, R.; Tajbakhsh, M.; Mohadjerani, M.; Alikarami, M. *Synlett* 2005, 1101.

¹²⁴ Naidu, A. B.; Raghunath, O. R.; Prasad, D. J. C.; Sekar, G. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 1057; Naidu, A. B.; Sekar, G. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 3147. См. Moroz, A. A.; Shvartsberg, M. S. *Russ. Chem. Rev.* 1974, 43, 679; Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. *Synlett* 2003, 2428.

¹²⁵ Weingarten, H. *J. Org. Chem.* 1964, 29, 977, 3624. См. Cai, Q.; Zou, B.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 1276.

¹²⁶ Chang, J. W. W.; Chee, S.; Mak, S.; Buranaprasertsuk, P.; Chavasiri, W.; Chan, P. W. H. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2018.

¹²⁷ Kawaki, T.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1972, 45, 1499.

¹²⁸ Whitesides, G. M.; Sadowski, J. S.; Lilburn, J. J. *Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 2829.

¹²⁹ Lipshutz, B. H.; Unger, J. B.; Taft, B. R. *Org. Lett.* 2007, 9, 1089; Maiti, D.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* 2010, 75, 1791; Maiti, D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 17423; Tlili, A.; Monnier, F.; Taillefer, M. *Chemistry: Eur. J.* 2010, 16, 12299; Zhao, D.; Wu, N.; Zhang, S.; Xi, P.; Su, X.; Lan, J.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 8729.

¹³⁰ Parrish, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2498; Torracca, K. E.; Huang, X.; Parrish, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 10770.

¹³¹ Burgos, C. H.; Barder, T. E.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 4321.

¹³² Kurwabe, S.-i.; Torracca, K. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 12202.

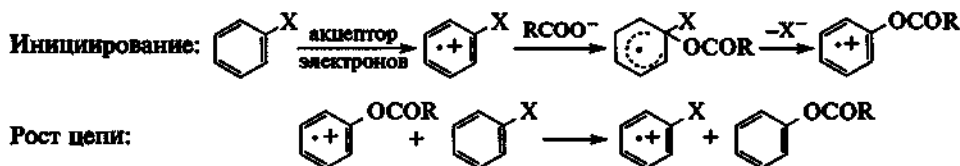
¹³³ Manolikakes, G.; Dastbaravardeh, N.; Knochel, P. *Synlett* 2007, 2077.

¹³⁴ Xu, L.-W.; Xia, C.-G.; Li, J.-W.; Hu, X.-X. *Synlett* 2003, 2071.

¹³⁵ Bistri, O.; Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 586.

¹³⁶ См. Desai, L. V.; Stowers, K. J.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 13285.

ные субстраты превращаются в сложные эфиры с выходами от низких до умеренных¹³⁷. Для этого случая был предложен следующий цепной механизм, называемый $S_{ON}2$ ¹³⁸:

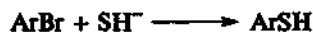


OS I, 219; II, 445; III, 293, 566; V, 926; VI, 150; X, 418.

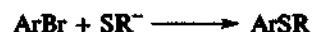
Б. Сера как нуклеофил

13-4 Замещение на группы SH или SR

Меркапто-де-галогенирование



Алкилтио-де-галогенирование



С помощью реакций, аналогичных 13-1 и 13-3¹³⁹, могут быть получены арилтиолы и тиоэфиры. Активированные арилгалогениды обычно дают хорошие выходы, но иногда побочные реакции ухудшают результат. Некоторые реагенты образуют тиолы напрямую. Например, 4-бромнитробензол реагирует с Na_3SPO_3 в кипящем метаноле с образованием 4-нитротииофенола¹⁴⁰.

Диарилсульфиды можно синтезировать с применением SAg^- ¹⁴¹. В случае применения полярных апротонных растворителей (например, ДМФА¹⁴², ДМСО¹⁴³, 1-метил-2-пирролидона¹⁴⁴ или ГМФА¹⁴⁵) в реакцию с SAg^- вступают даже неактивированные арилгалогениды, причем в основном или полностью реализуется механизм нуклеофильного замещения. 2-Иодтиофен непосредственно реагирует с тиофенолом с образованием 2-(фенилтио)тиофена¹⁴⁶.

¹³⁷ Jönsson, L.; Wistrand, L. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3340.

¹³⁸ First proposed by Alder, R. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 1184.

¹³⁹ См. Peach, M. E. в Patai, S. *The Chemistry of the Thiol Group*, pt. 2, Wiley, NY, 1974, pp. 735–744.

¹⁴⁰ Bieniarz, C.; Cornwell, M. J. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 939.

¹⁴¹ См. Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R.; Gómez-Bengoa, E. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 1283.

¹⁴² Testaferri, L.; Tiecco, M.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *Synthesis* 1983, 751.

См. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4289.

¹⁴³ Bradshaw, J. S.; South, J. A.; Hales, R. H. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 2381.

¹⁴⁴ Caruso, A. J.; Colley, A. M.; Bryant, G. L. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 862; Shaw, J. E. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 3728.

¹⁴⁵ Cogolli, P.; Maiolo, F.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Tiecco, M. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 2642.

См. также Testaferri, L.; Tingoli, M.; Tiecco, M. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 3099; Suzuki, H.; Abe, H.; Osuka, A. *Chem. Lett.* 1980, 1363.

¹⁴⁶ Lee, S. B.; Hong, J.-I. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 8439.

Катализируемые металлами реакции арилгалогенидов с тиолами ведут к тиоэфирам. Пожалуй, наиболее часто применяется палладий¹⁴⁷. Используются и Cu-катализаторы¹⁴⁸, активирующие реакции в водных средах¹⁴⁹, а также катализ Ni¹⁵⁰ и In¹⁵¹. Катализируемое медью сочетание известно в двух вариантах — в присутствии лиганда или в свободном виде¹⁵². Арилиодиды реагируют с диалкилдисульфидами в присутствии никелевого катализатора с образованием арилалкилсульфидов¹⁵³. Диарилсульфиды также могут быть получены (с высокими выходами) обработкой неактивированных арилиодидов ArS^- в жидком аммиаке при облучении¹⁵⁴. Вероятно, в этом случае реализуется механизм $S_{\text{RN}}1$. Реакции (с неактивированными галогенидами) можно также проводить электролитически с Ni-катализатором¹⁵⁵. В присутствии Pd-катализатора тиофенолы реагируют с диарилдодониевыми солями ($\text{Ar}_2\text{I}^+\text{BF}_4^-$) с образованием несимметричных диарилсульфидов¹⁵⁶.

С активированными арилгалогенидами реагируют и другие серосодержащие нуклеофилы:



Арилбороновые кислоты $[\text{ArB}(\text{OH})_2]$ вступают во взаимодействие с тиолами и ацетатом меди(II) с образованием соответствующих алкил-арилсульфидов¹⁵⁷. Арилбороновые кислоты также реагируют с N-метил-тиосукцинимидом в присутствии медного катализатора с образованием арилметилсульфидов¹⁵⁸.

Арилсульфоны получали из солей сульфоновых кислот, арилиодидов и CuI¹⁵⁹. Катализируемое палладием арирование сульфенат-анионов ведет к арилсульфоксидам¹⁶⁰. Катализируемая медью реакция NaO_2SMe с арилиодидами приводит к образованию арилметилсульфонов¹⁶¹. Арил-

¹⁴⁷ Fernández-Rodríguez, M. A.; Shen, Q.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2180.

¹⁴⁸ Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; de Vries, J. G.; van Koten, G. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 5625; Zhu, D.; Xu, L.; Wu, F.; Wan, B. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 5781; Feng, Y.-S.; Li, Y.-Y.; Tang, L.; Wu, W.; Xu, H.-J. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 2489; Feng, Y.; Wang, H.; Sun, F.; Li, Y.; Fu, X.; Jin, K. *Tetrahedron* 2009, 65, 9737.

¹⁴⁹ Rout, L.; Saha, P.; Jammi, S.; Punniyamurthy, T. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 640.

¹⁵⁰ Gómez-Benítez, V.; Baldovino-Pantaleón, O.; Herrera-Álvarez, C.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 5059; Yoon, H.-J.; Choi, J.-W.; Kang, H.; Kang, T.; Lee, S.-M.; Jun, B.-H.; Lee, Y.-S. *Synlett* 2010, 2518.

¹⁵¹ Reddy, V. P.; Swapna, K.; Kumar, A. V.; Rama Rao, K. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 3189.

¹⁵² Buranaprasertsuk, P.; Chang, J. W. W.; Chavasiri, W.; Chan, P. W. H. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2023.

¹⁵³ Tankuchi, N. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6904.

¹⁵⁴ Bunnett, J. F.; Creary, X. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 3173, 3611.

¹⁵⁵ Meyer, G.; Troupel, M. *J. Organomet. Chem.* 1988, 354, 249.

¹⁵⁶ Wang, L.; Chen, Z.-C. *Synth. Commun.* 2001, 31, 1227.

¹⁵⁷ Herradua, P. S.; Pendola, K. A.; Guy, R. K. *Org. Lett.* 2000, 2, 2019.

¹⁵⁸ Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* 2002, 4, 4309.

¹⁵⁹ Suzuki, H.; Abe, H. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 6239.

¹⁶⁰ Maitro, G.; Vogel, S.; Prestat, G.; Madec, D.; Poli, G. *Org. Lett.* 2006, 8, 5951.

¹⁶¹ Baskin, J. M.; Wang, Z. *Org. Lett.* 2002, 4, 4423.

сульфоны получали из арилбороновых кислот с использованием Cu-¹⁶² и Pd-катализа¹⁶³.

Таким же путем могут быть получены арилселениды (ArSeAr' и ArSeAr'). Симметричные диарилселениды синтезировали из иодбензола и дифенилдиселенида (PhSeSePh) в присутствии Mg- и Cu-катализаторов¹⁶⁴. Диарилселениды также получали реакцией арилгалогенидов с селенидами олова (ArSeSnR₃) в присутствии медного катализатора¹⁶⁵ или каталитической системы CuS—Fe¹⁶⁶.

Тиоцианаты синтезировали из неактивированных арилгалогенидов, используя нанесенный на уголь тиоцианат меди(I)¹⁶⁷.

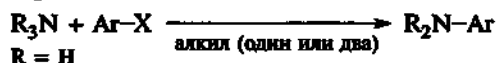
OS I, 220; III, 86, 239, 667; V, 107, 474; VI, 558, 824. См. также OS V, 977.

В. Азот как нуклеофил

13-5 Замещение галогена на группы NH₂, NHR или NR₂

Амино-де-галогенирование

Амидо-де-галогенирование



Активированные арилгалогениды вполне гладко реагируют с аммиаком, с первичными и вторичными аминами с образованием соответствующих ариламинов. С первичными и вторичными аминами результаты обычно получаются лучше, чем с аммиаком; высокой реакционной способностью отличается пиридин. Для получения производных аминов часто используют пикрилхлорид(2,4,6-тринитрохлорбензол). 2-Хлорнитробензол также реагирует с производными анилина при микроволновом облучении¹⁶⁸. Другими уходящими группами в этой реакции могут быть NO₂¹⁶⁹, N₃, OSO₂R, OR, SR, N=NAr (если Ar содержит электроноакцепторную группу)¹⁷⁰ или даже NR₂¹⁷¹. В условиях микроволнового облучения¹⁷² арилтрифлаты непосредственно реагируют со вторичными аминами в растворе N-метилпирролидона. Производные анилина реагируют с акти-

¹⁶² Kar, A.; Sayyed, I. A.; Lo, W. F.; Kaiser, H. M.; Beller, M.; Tse, M. K. *Org. Lett.* 2007, 9, 3405.

¹⁶³ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Parisi, L. M.; Bernini, R. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5608.

¹⁶⁴ Taniguchi, N.; Onami, T. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 915; Taniguchi, N.; Onami, T. *Synlett* 2003, 829.

¹⁶⁵ Beletskaya, I. P.; Sigeev, A. S.; Peregudov, A. S.; Petrovskii, P. V. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7039.

¹⁶⁶ Li, Y.; Wang, H.; Li, X.; Chen, T.; Zhao, D. *Tetrahedron* 2010, 66, 8583.

¹⁶⁷ Clark, J. H.; Jones, C. W.; Duke, C. V. A.; Miller, J. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 81. См. также Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Shubashree, S.; Sadashiv, K. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2951.

¹⁶⁸ Xu, Z.-B.; Lu, Y.; Guo, Z.-R. *Synlett* 2003, 564. См. Li, W.; Yun, L.; Wang, H. *Synth. Commun.* 2002, 32, 2657.

¹⁶⁹ См. Yang, T.; Cho, B. P. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7549.

¹⁷⁰ Kazankov, M. V.; Ginodman, L. G. *J. Org. Chem., USSR* 1975, 11, 451.

¹⁷¹ Sekiguchi, S.; Horie, T.; Suzuki, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 698.

¹⁷² Xu, G.; Wang, Y.-G. *Org. Lett.* 2004, 6, 985.

вированными ароматическими кольцами в присутствии фторида тетрабутиламмония в условиях фотолиза с образованием N,N-диариламинов¹⁷³. Арилирование аминов арилгалогенидами также осуществляют в ионных жидкостях¹⁷⁴ и сверхкритическом CO₂¹⁷⁵. Прямое некаталитическое аминирование 2-хлорпиридина¹⁷⁶ проводили в реакторе непрерывного действия.

Арилгалогениды могут быть превращены в амины при использовании NaNH₂, NaNHR или NaNR₂¹⁷⁷. Диалкиламиды лития также реагируют с арилгалогенидами с образованием N-ариламинов¹⁷⁸. Как правило, в случае применения амидных реагентов реакции идут по ариновому механизму и часто наблюдается кин-замещение (см. разд. 13.1.3, п. 2). Амидные основания обычно приготавливают по реакции амина с литий-органическим реагентом, но можно использовать и другие основания. Реакция амина, арилгалогенида и *трет*-бутоксид калия приводит к образованию N-ариламина¹⁷⁹. Аналогичным способом триариламин удалось получить из AgI и Ar₃N⁺Li⁻, даже не прибегая к активации AgI¹⁸⁰. Арилфториды реагируют в присутствии фторида калия на оксиде алюминия и 18-краун-6 в ДМСО¹⁸¹. Сообщалось о реакции арилфторидов с аминами в присутствии системы карбонат калия — ДМСО при ультразвуковом воздействии¹⁸². Арилхлориды реагируют на основном оксиде алюминия при микроволновом облучении¹⁸³. 2-Фторпиридин вступает во взаимодействие с R₂NBH₃Li с образованием 2-аминоалкилпиридина¹⁸⁴. 2,4-Динитрофторбензол, известный как реагент Сенджера, используют в качестве метки концевой аминогруппы в пептидном или протеиновом синтезе¹⁸⁵.

Реакции аминов с арилгалогенидами можно проводить в мягких условиях при использовании катализа для инициирования или облегчения реакции. Алифатические амины, анилиновые производные¹⁸⁶ и амидные основания¹⁸⁷ сочетаются с арилгалогенидами в присутствии Pd-ката-

¹⁷³ Hertas, I.; Gallardo, I.; Marquet, J. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 279.

¹⁷⁴ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Narsaiah, A. V. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2217.

¹⁷⁵ Smith, C. J.; Tsang, M. W. S.; Holmes, A. B.; Danheiser, R. L.; Tester, J. W. *Org. Biomol. Chem.* 2005, 3, 3767.

¹⁷⁶ Hamper, B. C.; Tesfu, E. *Synlett* 2007, 2257.

¹⁷⁷ См. Heaney, H. *Chem. Rev.* 1962, 62, 81, p. 83.

¹⁷⁸ Tripathy, S.; Le Blanc, R.; Durst, T. *Org. Lett.* 1999, 1, 1973. См. Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 3156.

¹⁷⁹ Shi, L.; Wang, M.; Fan, C.-A.; Zhang, F.-M.; Tu, Y.-Q. *Org. Lett.* 2003, 5, 3515.

¹⁸⁰ Neunhoeffer, O.; Heitmann, P. *Chem. Ber.* 1961, 94, 2511.

¹⁸¹ Smith III, W. J.; Sawyer, J. S. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 299.

¹⁸² Magdolen, P.; Meciárová, M.; Toma, S. *Tetrahedron* 2001, 57, 4781.

¹⁸³ Kidwai, M.; Sapra, P.; Dave, B. *Synth. Commun.* 2000, 30, 4479.

¹⁸⁴ Thomas, S.; Roberts, S.; Pasumansky, L.; Gamsey, S.; Singaram, B. *Org. Lett.* 2003, 5, 3867.

¹⁸⁵ Sanger, F. *The Biochem. J.* 1945, 39, 507.

¹⁸⁶ Ali, M. H.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2560; Kuwano, R.; Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6479; Reddy, Ch. V.; Kingston, J. V.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 3047; Shen, Q.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* 2008, 10, 4109.

¹⁸⁷ Harris, M. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* 2003, 4, 2885. См. Coldham, I.; Leonori, D. *Org. Lett.* 2008, 10, 3923; Shen, Q.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 10028. Обсуждение влияния воды на эту реакцию см. в Dallas, A. S.; Gothelf, K. V. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 3321.

лизатора и подходящего лиганда¹⁸⁸. Изучению природы лигандов, Pd-катализаторов, ровно как и оснований¹⁸⁹, посвящено много работ¹⁹⁰. Не угасает интерес¹⁹¹ к вопросам распознавания механизмов этих реакций, которые называют *кросс-сочетанием Бушвальда–Хартвига*.

Для N-арилирования используют широкий ряд реагентов: нанесенные на полимер Pd-катализаторы¹⁹², фосфиновые лиганды на полимерных носителях в сочетании с Pd-катализатором¹⁹³, полимерно-связанные амины¹⁹⁴. Известно о проведении реакций с участием Pd-катализатора в ионных жидкостях¹⁹⁵. Описано катализируемое палладием аминирование арилгалогенидов при использовании микроволнового облучения¹⁹⁶. Доступны катализаторы аминирования арилгалогенидов в водных средах¹⁹⁷. Катализируемое палладием аминирование арильных субстратов не ограничивается галогенидами. Так, к ариламином¹⁹⁸ приводит реакция с мезилатами. Ариламины с хиральным заместителем при атоме азота могут быть получены при использовании Pd-катализатора и хирального лиганда¹⁹⁹.

Производные анилина были получены по реакции арилхлоридов с силиламинами (Ph_3SiNH_2) при использовании гексаметилдисилазида и Pd-катализатора²⁰⁰. Амины реагируют с $\text{Ph}_2\text{I}^+\text{BF}_4^-$ в присутствии палладиевых²⁰¹ и медных²⁰² катализаторов с образованием N-фениламинов. Реакция 3-бромтиофена с первичным амином в присутствии Pd-катализатора²⁰³ доказывает возможность аминоалкилирования гетероарома-

¹⁸⁸ См. Anderson, K. W.; Tundel, R. E.; Ikawa, T.; Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 6523.

¹⁸⁹ См. Singh, U. K.; Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 14104. Изучение ускорения посредством добавления основания см. в Meyers, C.; Maes, B. U. W.; Loones, K. T. J.; Bal, G.; Lemi re, G. L. F.; Dommissie, R. A. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6010.

¹⁹⁰ Gajare, A. S.; Toyota, K.; Yoshifuji, M.; Ozawa, F. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6504; Huang, X.; Anderson, K. W.; Zim, D.; Jiang, L.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 125, 6653; Singer, R. A.; Tom, N. J.; Frost, H. N.; Simon, W. M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4715; Smith, C. J.; Early, T. R.; Holmes, A. B.; Shute, R. E. *Chem. Commun.* 2004, 1976.

¹⁹¹ См. Strieter, E. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 925; Fors, B. P.; Davis, N. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 5766.

¹⁹² Guin , M.; Hil, K. K. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 7363. См. Inasaki, T.; Ueno, M.; Miyamoto, S.; Kobayashi, S. *Synlett* 2007, 3209.

¹⁹³ Parrish, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 3820.

¹⁹⁴ Weigand, K.; Pelka, S. *Org. Lett.* 2002, 4, 4689.

¹⁹⁵ См. Grasa, G. A.; Vicu, M. S.; Huang, J.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 7729.

¹⁹⁶ Jensen, T. A.; Liang, X.; Tanner, D.; Skjaerbaek, N. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4936; Loones, K. T. J.; Maes, B. U. W.; Rombouts, G.; Hostyn, S.; Dieks, G. *Tetrahedron* 2005, 61, 10338.

¹⁹⁷ Xu, C.; Gong, J.-F.; Wu, Y.-J. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 1619.

¹⁹⁸ So, C. M.; Zhou, Z.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 6402.

¹⁹⁹ Tagashira, J.; Imao, D.; Yamamoto, T.; Ohta, T.; Furukawa, I.; Ito, Y. *Tetrahedron Asymmetry* 2005, 16, 230.

²⁰⁰ Huang, X.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* 2001, 3, 3417.

²⁰¹ Kang, S.-K.; Lee, H.-W.; Choi, W.-K.; Hong, R.-K.; Kim, J.-S. *Synth. Commun.* 1996, 26, 4219. См. Carroll, M. A.; Wood, R. A. *Tetrahedron* 2007, 63, 11349.

²⁰² Kang, S.-K.; Lee, S.-H.; Lee, D. *Synlett* 2000, 1022.

²⁰³ Ogawa, K.; Radke, K. R.; Rothstein, S. D.; Rasmussen, S. C. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 9067.

тических колец. Из 2-галогенпиридинов можно получать 2-аминоалкилпиридины²⁰⁴.

Катализ медью использовался для проведения реакций аминов или производных анилина с арилгалогенидами²⁰⁵. Селективное О-алкилирование наблюдали в реакциях с аминоспиртами²⁰⁶, тогда как N-алкилирование не происходило. Реакции аминирования в водных средах проводили при катализе медью с использованием в качестве лиганда 2-диметиламиноэтанола²⁰⁷. В некоторых случаях источником азота служили аммониевые соли²⁰⁸. В реакции Гольдберга арилбромид реагирует с ацетанилидом в присутствии K_2CO_3 и CuI с образованием N-ацетилдиариламина, который можно гидролизовать до диариламина: $AgBr + Ag'NHAc \rightarrow AgAg'NAC$ ²⁰⁹.

Никелевый катализатор был использован в реакции арилгалогенидов с производными N-алкиланилинов²¹⁰, а также с алифатическими аминами²¹¹. N-Арилирование также происходит с бутиллитием и вторичными аминами при использовании $Ni/C-dppf$ ($dppf$ — дифенилфосфинферроцен)²¹². Внутримолекулярная реакция подходящей аминоалкильной группы с арилхлоридной функцией, катализируемая $Ni(0)$, дает дигидроиндол²¹³. Арилвисмутовый реагент взаимодействует с алифатическими аминами в присутствии ацетата меди(II) с образованием N-ариламинов²¹⁴. Диарилцинк также приводит к N-ариламинам в присутствии Cu -²¹⁵ или Ni -катализатора²¹⁶. Арилгалогениды реагируют с $Zn(NTMS)_2$ в присутствии Pd -катализатора с образованием ариламинов²¹⁷. Известно, что железо катализирует реакции арилирования²¹⁸, а $Mo(CO)_6$ способст-

²⁰⁴ Junckers, T. H. M.; Maes, B. U. W.; Lemi re, G. L. F.; Dommissie, R. *Tetrahedron* 2001, 57, 7027; Basu, B.; Jha, S.; Mridha, N. K.; Bhuiyan, Md. M. H. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7967.

²⁰⁵ Choudary, B. M.; Sridhar, C.; Kantam, M. L.; Venkanna, G. T.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 9948; Shafir, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8742; Wolf, C.; Liu, S.; Mei, X.; August, A. T.; Casimir, M. D. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3270; Jiang, D.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 672; Wang, H.; Li, Y.; Sun, F.; Feng, Y.; Jin, K.; Wang, X. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 8639; Cai, Q.; Zhu, W.; Zhang, H.; Zhang, Y.; Ma, D. *Synthesis* 2005, 496. О реакциях, проводимых без лигандов, см. в Yong, F. F.; Teo, Y.-C. *Synlett* 2010, 3068.

²⁰⁶ Shafir, A.; Lichtor, P. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 3490. Аминирование с использованием водного раствора аммиака: Meng, F.; Zhu, X.; Li, Y.; Xie, J.; Wang, B.; Yao, J.; Wan, Y. *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 6149.

²⁰⁷ Lu, Z.; Twieg, R. J. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 2997.

²⁰⁸ Kim, J.; Chang, S. *Chem. Commun.* 2008, 3052.

²⁰⁹ См. Renger, B. *Synthesis* 1985, 856.

²¹⁰ Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 6054; Lipshutz, B. H.; Ueda, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 4492; Brenner, E.; Schneider, R.; Fort, Y. *Tetrahedron* 2002, 58, 6913; Chen, C.; Yang, L.-M. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 6324.

²¹¹ Manollikakes, G.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 1429; Gao, C.-Y.; Cao, X.; Yang, L.-M. *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 3922.

²¹² Tasler, S.; Lipshutz, B. H. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 1190.

²¹³ Omar-Amrani, R.; Thomas, A.; Brenner, E.; Schneider, R.; Fort, Y. *Org. Lett.* 2003, 5, 2311.

²¹⁴ Fedorov, A. Yu.; Finet, J.-P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2000, 3775.

²¹⁵ Berman, A. M.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 5680.

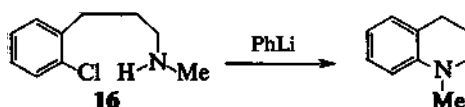
²¹⁶ Berman, A. M.; Johnson, J. S. *Synlett* 2005, 1799.

²¹⁷ Lee, D.-Y.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* 2005, 7, 1169.

²¹⁸ Guo, D.; Huang, H.; Xu, J.; Jiang, H.; Liu, H. *Org. Lett.* 2008, 10, 4513; Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 8862; Correa, A.; Carril, M.; Bolm, C. *Chemistry: European J.* 2008, 14, 10919.

вует протеканию Pd-катализируемой реакции алиламинов и арилгалогенидов²¹⁹.

Внутримолекулярная версия реакции позволяет получать бициклические или полициклические амины²²⁰. Примером служит превращение соединения **16** в тетрагидрохиолин²²¹. По этой методике можно синтезировать амины с большими циклами — 8- или даже 12-членными.



Арилбороновые кислоты реагируют с алифатическими аминами²²² или с водным аммиаком²²³ в присутствии медного катализатора. В аналогичном превращении из арилбороновых кислот были получены N-арилимиды²²⁴. Трифторарилборонаты реагируют с ацетатом Cu(II), а затем с алифатическими аминами с образованием N-фениламинов²²⁵. Первичные ароматические амины (ArNH_2) превращали в диариламины (ArNHPH) обработкой с $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{OAc})_2$ ²²⁶ с применением в качестве катализатора порошка меди²²⁷.

Катализируемые металлами реакции с аммиаком или аминами идут, вероятно, по $S_N\text{Ar}$ -механизму²²⁸. Такие реакции осуществляли для синтеза триариламинов²²⁹. В некоторых случаях реакция идет по S_N1 -механизму (реакция 10-26). В случае азотистых гетероциклических субстратов реализуется еще один механизм — $S_N(\text{ANRORC})$, который включает раскрытие и последующее замыкание ароматического цикла²³⁰.

Разработаны методы косвенного получения ариламинов. Активированные ароматические соединения с высокими выходами напрямую превращаются в N-ариламины под действием гидросилимина в присутствии сильного основания²³¹. Арилгалогениды можно превратить

²¹⁹ Appukkuttan, P.; Axelsson, L.; Van der Eycken, E.; Larhed, M. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 5625.

²²⁰ См. Jordan-Hore, J. A.; Johansson, C. C. C.; Gulias, M.; Beck, E. M.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 16184; Kuwahara, A.; Nakano, K.; Nozaki, K. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 413.

²²¹ См. Bunnett, J. F.; Hrutford, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 1691. См. также Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*, Academic Press, NY, 1973, pp. 150–164.

²²² Chiang, G. C. H.; Olsson, T. *Org. Lett.* 2004, 6, 3079; Lan, J.-B.; Zhang, G.-L.; Yu, X.-Q.; You, J.-S.; Chen, L.; Yan, M.; Xie, R.-G. *Synlett* 2004, 1095.

²²³ Jiang, Z.; Wu, Z.; Wang, L.; Wu, D.; Zhou, X. *Can. J. Chem.* 2010, 88, 964.

²²⁴ Chernick, E. T.; Ahrens, M. J.; Scheidt, K. A.; Wasielewski, M. R. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 1486.

²²⁵ Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* 2003, 5, 4397.

²²⁶ См. Finet, J. *Chem. Rev.* 1989, 89, 1487.

²²⁷ См. Barton, D. H. R.; Yadav-Bhatnagar, N.; Finet, J.; Khamis, J. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 3111.

²²⁸ См. Bethell, D.; Jenkins, I. L.; Quan, P. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 1789; Paine, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 1496.

²²⁹ Gauthier, S.; Fréchet, J. M. J. *Synthesis* 1987, 383.

²³⁰ Название ANRORC дано по первым буквам английского названия: Addition of Nucleophiles, Ring Opening and Ring Closure, т. е. присоединение нуклеофила, раскрытие цикла и замыкание цикла. См. Van der Plas, H. C. *Tetrahedron* 1985, 41, 237; *Acc. Chem. Res.* 1978, 11, 462.

²³¹ См. Chupakhin, O. N.; Postovskii, I. Ya. *Russ. Chem. Rev.* 1976, 45, 454, p. 456.

в соответствующие реактивы Гриньяра (реакция 12-38) и по реакции с аллилазидом с последующим гидролизом получить производные анилина²³². Реакция арильных реактивов Гриньяра с нитроариллами после восстановления с использованием $\text{FeCl}_3/\text{NaBH}_4$ приводит к диариламинам²³³. Арилгалогениды можно превратить в ариллитиевые соединения посредством обмена галоген-литий или водород-литий (реакции 12-38 и 12-39).

Катализ переходным металлом позволяет арилгалогенидам реагировать с азотом амидов или карбаматов с образованием N-ариламидов или N-арилкарбаматов. Амиды реагируют с арилгалогенидами в присутствии Pd-²³⁴ и Cu-катализаторов²³⁵. N-Ариллактамы получают по реакции лактамов с арилгалогенидами в присутствии Pd-катализатора²³⁶. Аналогично реагируют и β -лактамы²³⁷. Реакция 2-оксазолидинонов с ариламидами в присутствии Pd-катализатора дает N-арил-2-оксазолидинон²³⁸. N-Ариламины получают из амидов с использованием системы $\text{PhSi}(\text{OMe})_3/\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{Bu}_4\text{NF}$ ²³⁹. Производные N-Вос-гидразина (BocNHNH_2) превращают в N-фенилпроизводные [$\text{BocN}(\text{Ph})\text{NH}_2$] в реакции с иодбензолом в присутствии каталитических количеств CuI и 10% 1,10-фенантролина²⁴⁰. Из 3-бромтиофена получали 3-амидопроизводное в ходе реакции с амидом и системой CuI -диметилэтилендиамин²⁴¹. Аналогичным образом из 2-иодтиофена, лактама в присутствии медного катализатора был синтезирован N-(2-тиофен)-2-пирролидинон²⁴². Сообщалось о N-арилровании мочевины посредством Cu-катализа²⁴³.

Известно, что катализируемое переходными металлами сочетание первичных или вторичных фосфинов с арилгалогенидами или эфирами сульфокислот приводит к арилфосфинам²⁴⁴. Катализируемое палладием превращение в арилфосфины с применением (триметилсилил)дифенил-

²³² Kabalka, G. W.; Li, G. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 5777.

²³³ Sapountzis, I.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9390.

²³⁴ Kitagawa, O.; Takahashi, M.; Yoshikawa, M.; Taguchi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3676; Fors, B. P.; Dooleweerd, K.; Zeng, Q.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* 2009, 65, 6576. Внутримолекулярная реакция: Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* 1999, 1, 35.

²³⁵ Hosseinzadeh, R.; Tajbakhsh, M.; Mohadjerani, M.; Mehdinejad, H. *Synlett* 2004, 1517.

²³⁶ Browning, R. G.; Badarinarayana, V.; Mahmud, H.; Lovely, C. J. *Tetrahedron* 2004, 60, 359; Deng, W.; Wang, Y.-F.; Zou, Y.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2311. См. также Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7421; Ferraccioli, R.; Carenzi, D.; Rombolà, O.; Catellani, M. *Org. Lett.* 2004, 6, 4759.

²³⁷ См. также Klapars, A.; Parris, S.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3529.

²³⁸ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiani, A.; Zappia, G. *Org. Lett.* 2001, 3, 2539.

²³⁹ Lam, P. Y. S.; Deudon, S.; Hauptman, E.; Clark, C. G. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 2427.

²⁴⁰ Wolter, M.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* 2001, 3, 3803.

²⁴¹ Padwa, A.; Crawford, K. R.; Rashatasakhon, P.; Rose, M. J. *Org. Chem.* 2003, 68, 2609.

²⁴² Kang, S.-K.; Kim, D.-H.; Park, J.-N. *Synlett* 2002, 427.

²⁴³ Nandakumar, M. V. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 1989.

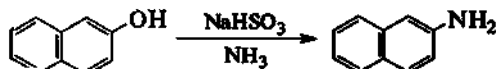
²⁴⁴ Gelpke, A. E. S.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Hiemstra, H. *Chem. Eur. J.* 1999, 5, 2472; Ding, K.; Wang, Y.; Yun, H.; Liu, J.; Wu, Y.; Terada, M.; Okubo, Y.; Milkani, K. *Chem. Eur. J.* 1999, 5, 1734; Vyskocil, S.; Smrcina, M.; Hanus, V.; Polasek, M.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 7738; Martorell, G.; Garcias, X.; Janura, M.; Saá, J. M. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3463; Lipshutz, B. H.; Buzard, D. H.; Yun, C. S. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 201.

фосфина толерантно к большинству функциональных групп (кроме тех, которые легко восстанавливаются, таких как, например, альдегидные, поскольку металлический цинк²⁴⁵ часто используется как сореагент), но в основном применяется для арилиодидов²⁴⁶. Дифенилфосфин реагирует с арилиодидами в присутствии медного катализатора с образованием триарилфосфина²⁴⁷. Арилиодиды также реагируют со вторичными фосфинами в присутствии 5% Pd/C с образованием Р-арилфосфина²⁴⁸. Третичные фосфины можно синтезировать путем обмена арил-арил, как, например, в реакции арилтрифлатов и трифенилфосфина с Pd-катализатором с образованием арилфосфониевой соли ($ArPPh_3$)²⁴⁹. Для этих целей годятся и арилиодиды²⁵⁰.

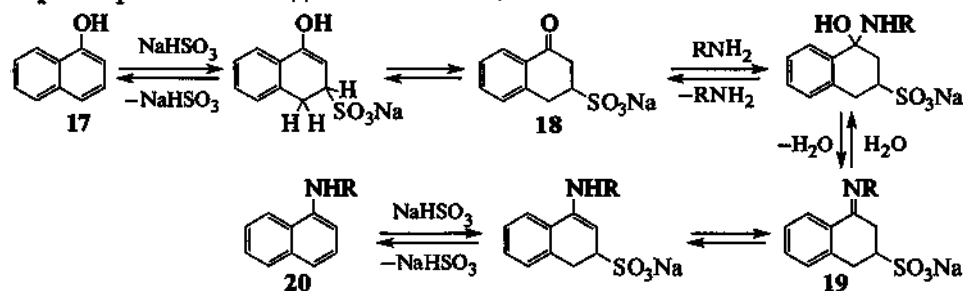
OS I, 544; II 15, 221, 228; III 53, 307, 573; IV, 336, 364; V, 816, 1067; VII, 15. См. также OS III, 664; X, 423.

13-6 Замещение гидроксильной группы на аминогруппу

Амино-де-гидроксилирование



Реакция нафтолов с аммиаком и бисульфитом натрия называется *реакцией Бухерера*. Вместо аммиака можно использовать первичные амины, в этом случае образуются N-замещенные нафтиламины. Первичные нафтиламины можно превратить во вторичные с помощью реакции переаминирования: $ArNH_2 + RNH_2 + NaHSO_3 \rightarrow ArNHR$. Реакция Бухерера относится к реакциям, протекающим по механизму присоединения—отщепления через образование соединений 18 и 19²⁵¹.



Первая стадия состоит в присоединении $NaHSO_3$ к одной из двойных связей кольца, что приводит к енольной форме 17 (или енаминной форме 20), которая изомеризуется в кетоформу 18 (или иминную форму 19). Превращение соединения 18 в 19 (или обратный процесс) служит примером реакции 16-13 (или 16-2). Одним из доказательств в пользу

²⁴⁵ Ager, D. J.; Laneman, S. *Chem. Commun.* 1997, 2359.

²⁴⁶ Tunney, B. H.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748.

²⁴⁷ Van Allen, D.; Venkataraman, D. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4590.

²⁴⁸ Stadler, A.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* 2002, 4, 3541.

²⁴⁹ Kwong, F. Y.; Lai, C. W.; Chan, K. S. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 3537.

²⁵⁰ Marcoux, D.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 590.

²⁵¹ Rieche, A.; Seeboth, H. *Liebigs Ann. Chem.* 1960, 638, 66.

этого механизма явилось выделение соединения 18²⁵². Кроме того, было показано, что аммиак не участвует в скоростьопределяющей стадии, так как при обработке β -нафтола аммиаком и HSO_3^- скорость реакции зависит только от концентрации субстрата и HSO_3^- ²⁵³. При проведении реакции с β -нафтолом интермедиатом является соль 2-кето-4-сульфокислоты, так что в любом случае атом серы бисульфита атакует *мета*-положение по отношению к группам OH или NH_2 ²⁵⁴.

Гидроксильную группу в бензольном кольце можно заместить на аминогруппу путем превращения исходного соединения в арилдиэтилфосфонат и последующей обработке его амидом калия (KNH_2) и металлическим калием в жидком аммиаке; в результате появляется соответствующий первичный ароматический амин²⁵⁵. Механизм второй стадии — $S_{\text{NR}}1$ ²⁵⁶.

OS III, 78.

Г. Галоген как нуклеофил

13-7 Введение галогена

Галоген-де-галогенирование и т. п.



Один галоген²⁵⁷ в ароматическом кольце можно заменить на другой галоген, если цикл активирован. В результате реакции устанавливается равновесие, которое обычно можно сдвинуть в желаемом направлении добавлением избытка галогенид-иона²⁵⁸. Гидроксильную группу в фенолах можно заменить на хлор обработкой PCl_5 или POCl_3 , но только при условии, что цикл активирован. Неактивированные фенолы при обработке POCl_3 дают фосфонаты: $3\text{AgOH} + \text{POCl}_3 \rightarrow (\text{AgO})_3\text{PO}$. Под действием Ph_3PBr_2 ²⁵⁹ (реакция 10-47) даже неактивированные фенолы можно превратить в арилбромиды (из Ph_3PCl_4 соответственно получаются арилхлориды²⁶⁰).

Обмен галогенов привлекателен как метод введения в ароматическое кольцо фтора, поскольку другими путями сделать это труднее по сравнению с остальными галогенами. Так, из активированных арилхлоридов можно получить фториды при обработке KF в ДМФА, ДМСО или диметилсульфоне²⁶¹. Для замены галогена на фтор²⁶² эффективна также реакция арилгалогенидов с $\text{Bu}_4\text{PF}/\text{HF}$.

²⁵² Rieche, A.; Seeboth, H. *Liebigs Ann. Chem.* 1960, 638, 43, 57.

²⁵³ Kozlov, V. V.; Veselovskaia, I. K. *J. Gen. Chem. USSR* 1958, 28, 3359.

²⁵⁴ Rieche, A.; Seeboth, H. *Liebigs Ann. Chem.* 1960, 638, 76.

²⁵⁵ Rossi, R. A.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 3570.

²⁵⁶ См. Scherrer, R. A.; Beatty, H. R. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 1681.

²⁵⁷ Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 671–672.

²⁵⁸ Sauer, J.; Huisgen, R. *Angew. Chem.* 1960, 72, 294, p. 297.

²⁵⁹ Schaefer, J. P.; Higgins, J. *J. Org. Chem.* 1967, 32, 1607.

²⁶⁰ Bay, E.; Bak, D. A.; Timony, P. E.; Leone-Bay, A. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3415.

²⁶¹ Kimura, Y.; Suzuki, H. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1271. См. Dolby-Glover, L. *Chem. Ind. (London)* 1986, 518.

²⁶² Uchibori, Y.; Umeno, M.; Seto, H.; Qian, Z.; Yoshioka, H. *Synlett* 1992, 345.

Обмен галогенов осуществляется также под действием галогенидов меди. В этом случае реакционная способность уходящих групп меняется в следующем порядке: $I > Br > Cl \gg F$, т. е. иодид не может быть получен этим методом; механизм S_NAg , вероятно, в этом случае не реализуется²⁶³. Однако арилиодиды можно получить из бромидов при использовании меди, нанесенной на активированный уголь или Al_2O_3 ²⁶⁴, избытка NaI и Cu в качестве катализатора²⁶⁵ и при обработке избытком KI в присутствии Ni -катализатора²⁶⁶. Интересный метод синтеза хлоридов из арилиодидов заключается в использовании 2 мол. экв. $NiCl_2$ в ДМФА в условиях микроволнового облучения²⁶⁷. Арил- и винилтрифлаты можно превратить в соответствующие бромиды или хлориды в присутствии Pd -катализатора²⁶⁸.

Арилиодиды²⁶⁹ и фториды удается получить из бистрифторацетата арилталлия (см. реакцию 12-23) косвенным путем согласно схемам превращений: $AgH \rightarrow AgI$ и $AgH \rightarrow AgF$. Бистрифторацетат арилталлия реагирует с KI с образованием AgI с высоким выходом²⁷⁰. Триацетаты арилсвинца $[AgPb(OAc)_3]$ можно превратить в арилфториды при обработке эфиром BF_3 ²⁷¹. Иодбензол²⁷² образуется при обработке $PhB(OH)_2$ N -иодсукцинимидом. Арилбороновые кислоты (реакция 12-28) могут быть превращены в соответствующие арилбромиды реакцией с 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоином и 5 мол. % $NaOMe$ ²⁷³. Из 1,3-дигалоген-5,5-диметилгидантоина могут быть получены и другие арилгалогениды.

OS III, 194, 272, 475; V, 142, 478; VIII, 57, 81, 98.

Восстановление фенолов и фенольных эфиров (простых и сложных) обсуждается при рассмотрении реакций 19-38 и 19-35. Реакция $AgX \rightarrow AgH$ рассмотрена в 11-39, однако в зависимости от реагентов и условий она может представлять собой нуклеофильное, свободнорадикальное или электрофильное замещение.

Д. Углерод как нуклеофил²⁷⁴

Образование новой арил-углеродной связи, образуемой между арильными субстратами, было рассмотрено в реакциях 10-57, 10-68, 10-76 и 10-77.

²⁶³ Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O. *J. Chem. Soc.* 1964, 1097, 1108. См. также Clark, J. H.; Jones, C. W.; Duke, C. V. A.; Miller, J. M. *J. Chem. Res. (S)* 1989, 238.

²⁶⁴ Clark, J. H.; Jones, C. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1409.

²⁶⁵ Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 14844.

²⁶⁶ Yang, S. H.; Li, C. S.; Cheng, C. H. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 691.

²⁶⁷ Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E. *Synlett* 2003, 1145.

²⁶⁸ Shen, X.; Hyde, A. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 14076.

²⁶⁹ См. Merkushev, E. B. *Synthesis* 1988, 923; *Russ. Chem. Rev.* 1984, 53, 343.

²⁷⁰ Taylor, E. C.; Kienzie, F.; McKillop, A. *Org. Synth.* VI, 826; Taylor, E. C.; Katz, A. H.; Alvarado, S. I.; McKillop, A. *J. Organomet. Chem.* 1985, 285, C9. См. Ustyanskiy, A. Ya.; Bregadze, V. I. *Russ. Chem. Rev.* 1988, 57, 1054; Taylor, E. C.; Altland, H. W.; McKillop, A. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 2351.

²⁷¹ De Melo, G. V.; Pinhey, J. T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 1065.

²⁷² Thiebes, C.; Prakash, G. K. S.; Petasis, N. A.; Olah, G. A. *Synlett* 1998, 141.

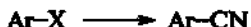
²⁷³ Szumigala, Jr., R. H.; Devine, P. N.; Gauthier, Jr., D. R.; Volante, R. P. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 566.

²⁷⁴ См. Artamkina, G. A.; Kovalenko, S. V.; Beletskaya, I. P.; Reutov, O. A. *Russ. Chem. Rev.* 1990, 59, 750.

13-8 Цианирование ароматических циклов

Циано-де-галогенирование

Циано-де-металлирование



Реакция между арилгалогенидами и цианидом меди носит название реакции Розенмунда—Брауна²⁷⁵. По реакционной способности в этих превращениях галогены выстраиваются в следующий ряд $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$, что указывает на то, что $S_N\text{Ar}$ -механизм здесь не реализуется²⁷⁶. Другие цианиды (например, KCN и NaCN) не реагируют даже с активированными арилгалогенидами, но реакцию можно провести в ионных жидкостях, используя CuCN²⁷⁷. Реакция с CuCN также идет в воде в присутствии катализатора фазового переноса в условиях микроволнового облучения²⁷⁸. Для содействия реакции используют L-пролин²⁷⁹.

Арилгалогениды реагируют с цианидами металлов с образованием нитрилов (арилцианидов). Часто это происходит при катализе другими переходными металлами. Цианиды щелочных металлов превращают арилгалогениды в нитрилы²⁸⁰ в полярных апротонных растворителях в присутствии солей Pd(II)²⁸¹ или комплексов Cu²⁸² или Ni²⁸³. В присутствии Pd-катализатора²⁸⁴ некоторые цианидсодержащие соединения реагируют с арилгалогенидами. Цианиды могут вводиться в катализируемые палладием реакции в виде $\text{Zn}(\text{CN})_2$ ²⁸⁵, CuCN²⁸⁶, смеси цианоборгидрид натрия/катехол²⁸⁷, феррицианида калия²⁸⁸ и KCN²⁸⁹. Для облегчения Pd-катализируемого цианирования²⁹⁰ применяют микроволновое излучение. В реакциях цианирования арилов можно использовать арилтрифлаты и арилгалогениды²⁹¹.

²⁷⁵ См. Ellis, G. P.; Romney-Alexander, T. M. *Chem. Rev.* 1987, 87, 779.

²⁷⁶ См. Connor, J. A.; Leeming, S. W.; Price, R. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1990, 1127.

²⁷⁷ Wu, J. X.; Beck, B.; Ren, R. X. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 387.

²⁷⁸ Arvela, R. K.; Leadbeater, N. W.; Torenlius, H. M.; Tye, H. *Org. Biomol. Chem.* 2003, 1, 1119.

²⁷⁹ Wang, D.; Kuang, L.; Li, Z.; Ding, K. *Synlett* 2008, 69.

²⁸⁰ Список реагентов для превращений арилгалогенидов в цианиды со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1705–1709.

²⁸¹ Takagi, K.; Sasaki, K.; Sakakibara, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1991, 64, 1118.

²⁸² Connor, J. A.; Gibson, D.; Price, R. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1987, 619.

²⁸³ Sakakibara, Y.; Okuda, F.; Shimobayashi, A.; Kirino, K.; Sakai, M.; Uchino, N.; Takagi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, 61, 1985.

²⁸⁴ См. Stazi, F.; Palmisano, G.; Turconi, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 1815; Zhu, Y.-Z.; Cai, C. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 2401.

²⁸⁵ Marcantonio, K. M.; Frey, L. F.; Liu, Y.; Chen, Y.; Strine, J.; Phenix, B.; Wallace, D. J.; Chen, C.-y. *Org. Lett.* 2004, 6, 3723. См. Erker, T.; Nemeš, S. *Synthesis* 2004, 23.

²⁸⁶ Sakamoto, T.; Ohsawa, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 2323.

²⁸⁷ Jiang, B.; Kan, Y.; Zhang, A. *Tetrahedron* 2001, 57, 1581.

²⁸⁸ Mariampillai, B.; Alliot, J.; Li, M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 15372; Weissman, S. A.; Zewge, D.; Chen, C. J. *Org. Chem.* 2005, 70, 1508; Schareina, T.; Zapf, A.; Mägerlein, W.; Müller, N.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 1087; Velmathi, S.; Leadbeater, N. E. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 4693.

²⁸⁹ Yang, C.; Williams, J. M. *Org. Lett.* 2004, 6, 2837.

²⁹⁰ Chobanian, H. R.; Fors, B. P.; Lin, L. S. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 3303.

²⁹¹ Zhu, Y.-Z.; Cai, C. *Synth. Commun.* 2008, 38, 2753; Yeung, P. Y.; So, C. M.; Lau, C.-P.; Kwong, F. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 8918.

Бензилтиоцианаты реагируют с бороновыми кислотами с образованием арилцианидидов в «свободных от цианидов» реакциях, катализируемых комплексами палладия в присутствии ионов Cu(I) ²⁹². В реакции цианирования обычно используется катализ солями меди²⁹³. Арилбромиды реагируют с Ni(CN)_2 в условиях микроволнового облучения с образованием ArCN ²⁹⁴. Никелевые комплексы также катализируют реакции трифлатов с KCN с образованием нитрилов²⁹⁵. Арилнитрилы²⁹⁶ образуются в ходе катализируемого иридием борилировании аренов.

В арсенале химиков есть и альтернативные методики. В некоторых из них используют избыток водного KCN с последующим фотолизом образующегося комплексного иона $[\text{ArPt(CN)}_3]$ в присутствии избытка KCN ²⁹⁷. Ацетаты арилталлия реагируют с Cu(CN)_2 или CuCN с образованием арилнитрилов²⁹⁸. Выходы этих реакций колеблются от почти нулевых до 90 или 100%.

В других методиках металлы не используются. Например, к нитрилам²⁹⁹ приходят через превращение ароматических соединений в соответствующие иминиевые соли с участием оксихлорида фосфора и ДМФА с последующей реакцией с молекулярным иодом в водном аммиаке. Косвенный метод получения арилнитрилов включает реакцию ароматического кольца с *трет*-бутиллитием, особенно при наличии направляющей группы (см. реакцию 13-17), и последующим взаимодействием с PhOCN (фенилцианатом)³⁰⁰. Ароматические эфиры (ArOR)³⁰¹ можно превратить в ArCN фотохимическим путем.

OS III, 212, 631.

13-9 Сочетание арил- и алкилметаллоорганических соединений с функционализированными арилами

Арил-де-галогенирование и т. п.



Несимметричные диарилы можно получить с использованием переходных металлов разными способами³⁰² (см. также реакцию 13-11). Кроме того, можно провести некатализируемое сочетание арилгалогенидов и металлированных арилов (в частности, ариллитиевых реагентов), а также циклизацию литийорганических реагентов в ароматические соединения³⁰³.

²⁹² Zhang, Z.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* 2006, 8, 4331.

²⁹³ Cristau, H.-J.; Ouali, A.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Chemistry: European J.* 2005, 11, 2483.

²⁹⁴ Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9122.

²⁹⁵ Chambers, M. R. I.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1989, 1365; Takagi, K.; Sakakibara, Y. *Chem. Lett.* 1989, 1957.

²⁹⁶ Liskey, C. W.; Liao, X.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 11389.

²⁹⁷ Taylor, E. C.; Altland, H. W.; McKillop, A. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 2351.

²⁹⁸ Uemura, S.; Ikeda, Y.; Ichikawa, K. *Tetrahedron* 1972, 28, 3025.

²⁹⁹ Ushijima, S.; Togo, H. *Synlett* 2010, 1067; Ushijima, S.; Togo, H. *Synlett* 2010, 1562.

³⁰⁰ Sato, N. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 6403.

³⁰¹ Letsinger, R. L.; Colb, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 3665.

³⁰² Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* 2007, 107, 174.

³⁰³ Cm. Clayden, J.; Kenworthy, M. N. *Synthesis* 2004, 1721.

Некатализируемые реакции сочетания ариллитиевых реагентов и арилгалогенидов могут идти через хорошо известный ариновый маршрут, однако возможен и альтернативный путь по механизму присоединения—отщепления, если заместители облегчают инициируемое хелатированием нуклеофильное замещение³⁰⁴. Такие некатализируемые сочетания часто идут региоселективно и с высокими выходами³⁰⁴. 2-Бромпиридин реагирует с пирролидином при 130 °С в условиях микроволнового облучения с образованием 2-(2-пирролидино)пиридина³⁰⁵. Арилиодиды подвергаются гомосочетанию с образованием диариллов при нагревании с триэтиламином в ионной жидкости³⁰⁶, а алкилбромиды сочетаются с пирролидином при нагревании в ионной жидкости³⁰⁷.

С точки зрения синтетической важности особое значение имеют палладий-катализируемые реакции сочетания, в ходе которых можно получать диарилы. Арилгалогениды подвергаются гомосочетанию с образованием диариллов с Pd-³⁰⁸ или Ni-катализаторами³⁰⁹. Арилиодиды сочетаются с образованием симметричных дифенилов с палладиевым катализатором³¹⁰, а гомосочетание арилтрифлатов в присутствии Pd-катализатора происходит в условиях электролиза³¹¹. Создан регенерируемый палладиевый катализатор для реакций в ионных жидкостях³¹². Иногда растворителем служит полиэтиленгликоль³¹³.

В присутствии Pd-катализатора с арилгалогенидами сочетаются производные тиофена³¹⁴, пиррола³¹⁵, азолов³¹⁶, хинолина³¹⁷ и индолизина³¹⁸. Из галогендиариллов также получают конденсированные полициклические ароматические соединения³¹⁹. Производные триметилсилилпиридина сочетаются с арилгалогенидами в присутствии Pd-катализатора³²⁰. В родственной реакции, катализируемой палладием, арилкарбоновые кислоты с арилиодидами претерпевают декарбоксилированное сочетание³²¹. Палла-

³⁰⁴ См. Becht, J.-M.; Gissot, A.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Chem. Eur. J.* 2003, 9, 3209.

³⁰⁵ Narayan, S.; Seelhammer, T.; Gawley, R. E. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 757.

³⁰⁶ Park, S. B.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 5515.

³⁰⁷ Jorapur, Y. R.; Lee, C.-H.; Chi, D. Y. *Org. Lett.* 2005, 7, 1231.

³⁰⁸ Silveira, P. B.; Lando, V. R.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2327; Kuroboshi, M.; Waki, Y.; Tanaka, H. *Synlett* 2002, 637. См. также Venkatraman, S.; Li, C.-J. *Org. Lett.* 1999, 1, 1133.

³⁰⁹ Leadbeater, N. E.; Resouly, S. M. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4243.

³¹⁰ Penalva, V.; Hassan, J.; Lavenot, L.; Gozzi, C.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2559.

³¹¹ de Franca, K. W. R.; Navarro, M.; Léonel, É.; Durandetti, M.; Nédélec, J.-Y. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1838.

³¹² Wang, R.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 426.

³¹³ Wang, L.; Zhang, Y.; Liu, L.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1284.

³¹⁴ Glover, B.; Harvey, K. A.; Liu, B.; Sharp, M. J.; Tymoschenko, M. F. *Org. Lett.* 2003, 5, 301.

³¹⁵ См. Rieth, R. D.; Mankand, N. P.; Calimano, E.; Sadighi, J. P. *Org. Lett.* 2004, 6, 3981.

³¹⁶ Sezen, B.; Sames, D. *Org. Lett.* 2003, 5, 3607.

³¹⁷ Quintin, J.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 3547.

³¹⁸ Park, C.-H.; Ryabova, V.; Seregin, I. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* 2004, 6, 1159.

³¹⁹ Liu, Z.; Zhang, X.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 15716.

³²⁰ Napier, S.; Marcuccio, S. M.; Tye, H.; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 6314. См. также Denmark, S. E.; Smith, R. C.; Chang, W.-T. T.; Muhuhi, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 3104.

³²¹ Wang, Z.; Ding, Q.; He, X.; Wu, J. *Tetrahedron* 2009, 65, 4635.

дневые катализаторы часто применяют в сочетании с другими соединениями металлов или в виде комплексов. Арилгерманиевые соединения сочетаются с арилоидидами при использовании фторида тетрабутиламмония и палладиевого катализатора³²². Известно гомосочетание трифенилвисмута³²³, так же как и сочетание арилвисмутовых реагентов с солями иодония³²⁴ и соединениями арилолово³²⁵ в присутствии соединений или комплексов Pd³²⁶. Для катализируемого палладием превращения хлоридов в диарилы были использованы специальные арилвисмутовые реагенты³²⁷. Сочетание арилгалоген—арилолово было проведено в ионной жидкости³²⁸. Арилгалогениды реагируют с пентадиеном и $\text{Cr}_2\text{ZrC}_{12}$ в присутствии Pd-катализатора с образованием пентафенилциклопентадиена³²⁹. Было описано гомосочетание иодида арилцинка с участием Pd-катализатора³³⁰. В родственной реакции арилсульфонилхлориды реагируют с AgSnBu_3 в присутствии Pd- и Cu-катализаторов³³¹.

Арилтрифлаты (галогениды, Hal — галоген) сочетаются с AgZnHal в присутствии Ni-катализатора³³². Описана реакция типа гомосочетания с PhSnBu_3 при обработке 10% CuCl_2 , 0,5 экв. I_2 при нагревании в ДМФА с образованием дифенила³³³. Аналогичное сочетание было осуществлено с арилтеллуровым соединением³³⁴. Катализируемое Co(II) кросс-сочетание арилмедных соединений с арилгалогенидами приводит к соответствующим диарилам³³⁵. Известны реакции гомосочетания пиридилбромидов с использованием NiBr_2 , которые проводят в электролитических условиях. Соединение алкилмарганца RMnCl^{336} и $\text{Ph}_3\text{In}^{337}$ реагируют с арилгалогенидами или арилтрифлатами с образованием аренов. Арилгалогениды также реагируют с фенолами с образованием диариллов при катализе Rh³³⁸. Соли диарилиодония реагируют с PhPb(OAc)_3 с Pd-катализатором, приводя к диарилам³³⁹. Сочетание триалкилвисмутовых соединений с арил-

322 Nakamura, T.; Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* 2002, 4, 3165.

323 Ohe, T.; Tanaka, T.; Kuroda, M.; Cho, C. S.; Ohe, K.; Uemura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1999, 72, 1851.

324 Kang, S.-K.; Ryu, H.-C.; Kim, J.-W. *Synth. Commun.* 2001, 31, 1021.

325 Wang, J.; Scott, A. I. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 3247; Kim, Y. M.; Yu, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1696.

326 Rao, M. L. N.; Yamazaki, O.; Shimada, S.; Tanaka, T.; Suzuki, Y.; Tanaka, M. *Org. Lett.* 2001, 3, 4103.

327 Yamazaki, O.; Tanaka, T.; Shimada, S.; Suzuki, Y.; Tanaka, M. *Synlett* 2004, 1921.

328 Grasa, G. A.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* 2001, 3, 119.

329 Dyker, G.; Heiermann, J.; Miura, M.; Inoh, J.-I.; Pivsa-Ast, S.; Satoh, T.; Nomura, M. *Chem. Eur. J.* 2000, 6, 3426.

330 С участием XCl: Hossain, K. M.; Kameyama, T.; Shibata, T.; Takagi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2001, 74, 2415. См. также Venkatraman, S.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4831.

331 Dubbaka, S. R.; Vogel, P. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 15292.

332 Chen, C. *Synlett* 2000, 1491. См. Walla, P.; Kappe, C. O. *Chem. Commun.* 2004, 564.

333 Kang, S.-K.; Baik, T.-G.; Jiao, X. H.; Lee, Y.-T. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2383.

334 Kang, S.-K.; Lee, S.-W.; Kim, M.-S.; Kwon, H. S. *Synth. Commun.* 2001, 31, 1721.

335 Korn, T. J.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 2947.

336 Cahiez, G.; Luart, D.; Lecomte, F. *Org. Lett.* 2004, 6, 4395.

337 Perez, L.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 4155.

338 Bedford, R. B.; Limmert, M. E. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 8669.

339 Kang, S.-K.; Choi, S.-C.; Baik, T.-G. *Synth. Commun.* 1999, 29, 2493.

галогенидами ведет к аренам в присутствии Pd-катализатора³⁴⁰. Известно кросс-сочетание бензилиндиевого соединения и арилгалогенидов в присутствии Pd-катализатора³⁴¹.

Реактивы Гриньяра сочетаются с арилгалогенидами и без Pd-катализатора по ариновому механизму³⁴², однако известны и катализируемые металлами реакции. Часто реакции проводят с участием Fe³⁴³, Ni³⁴⁴, Co³⁴⁵ и Ti³⁴⁶, но наиболее важны реакции, катализируемые палладием³⁴⁷. Арильные реактивы Гриньяра реагируют с трифлатами арилтриметиламмония в присутствии Pd-катализатора с образованием в качестве продуктов соответствующих диариллов³⁴⁸. Арилмагнийгалогениды сочетаются с арилтозилами в присутствии Pd-катализатора с образованием несимметричных диариллов³⁴⁹, а также вступают во взаимодействие с галогенпиридинами с образованием арилированных пиридинов³⁵⁰. Арильные реактивы Гриньяра с солями арилиодония приводят к диарилам при использовании ZnCl₂ и Pd-катализатора³⁵¹.

Реакция сочетания реактива Гриньяра (RMgX), взятого в избытке, с метоксисодержащими ароматическими соединениями, содержащими несколько алкоксильных групп, происходит с замещением MeO на R³⁵². Арилсульфоны сочетаются с арильными реактивами Гриньяра в присутствии никелевого катализатора³⁵³.

Несимметричные динафталены были синтезированы фотохимической реакцией нафтилиодидов с нафтолят-ионом, идущей по S_{RN}1-механизму³⁵⁴. Метилловый эфир хлоруксусной кислоты сочетается с арилиодидами в условиях электролиза в присутствии Ni-катализатора³⁵⁵. Несимметричные диарилы получали из двух арилиодидов с использованием катализа CuI и микроволнового облучения³⁵⁶.

Металлированные алкильные соединения могут вступать в реакции с арилами с образованием продуктов сочетания. Алкилгалогениды³⁵⁷

³⁴⁰ Gagnon, A.; Duplessis, M.; Alsabeh, P.; Barabé, F. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 3604.

³⁴¹ Chupak, L. S.; Wolkowski, J. P.; Chantigny, Y. A. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 1388.

³⁴² Du, C. F.; Hart, H.; Ng, K. D. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3162.

³⁴³ Cahiez, G.; Chaboche, C.; Mahuteau-Betzer, F.; Ahr, M. *Org. Lett.* 2005, 7, 1943.

³⁴⁴ Yoshikai, N.; Mashima, H.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 17978.

³⁴⁵ Korn, T. J.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Synlett* 2003, 1892.

³⁴⁶ Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron* 2000, 56, 9601.

³⁴⁷ Manabe, K.; Ishikawa, S. *Synthesis* 2008, 2645.

³⁴⁸ Reeves, J. T.; Fandrick, D. R.; Tan, Z.; Song, J. J.; Lee, H.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* 2010, 12, 4388.

³⁴⁹ Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 8704.

³⁵⁰ Bonnet, V.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 5717.

³⁵¹ Wang, L.; Chen, Z.-C. *Synth. Commun.* 2000, 30, 3607.

³⁵² Kojima, T.; Ohishi, T.; Yamamoto, I.; Matsuoka, T.; Kotsuki, H. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1709.

³⁵³ Clayden, J.; Cooney, J. J. A.; Julia, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1995, 7.

³⁵⁴ Beugelmans, R.; Bois-Choussy, M.; Tang, Q. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 1705. См.

Pierini, A. B.; Baumgartner, M. T.; Rossi, R. A. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 3429.

³⁵⁵ Durandetti, M.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 1748.

³⁵⁶ He, H.; Wu, Y.-J. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3445.

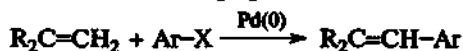
³⁵⁷ Обзор реакций сочетания с использованием различных металлов см. в Terao, J.; Kambe, N. *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1545.

сочетаются с арилгалогенидами с использованием катализируемого Ni восстановительного кросс-сочетания³⁵⁸. Оловоорганические соединения, способные реагировать с алкилгалогенидами и металлическим цинком, сочетаются с арилгалогенидами при использовании Pd-катализатора³⁵⁹. Специальные алкилиндиевые комплексы применяли с Pd-катализатором для получения аренов³⁶⁰. Реакции сочетания также проводят с комплексами железа³⁶¹. Триарилвисмутовые соединения сочетаются с арилбромидами в присутствии Pd-катализатора³⁶². Литийорганические реагенты сочетаются с арилбромидами в присутствии Ni-катализатора³⁶³, как и арилцинковые соединения³⁶⁴. Литиевый енолят эфира сочетается с арилгалогенидами в присутствии Pd-катализатора³⁶⁵. Другие кетоны могут сочетаться с арилтрифлатами в присутствии Pd-катализатора с хорошей энантиоселективностью³⁶⁶.

OS VI, 916; VIII, 430, 586; X, 9, 448.

13-10 Арилирование и алкилирование алкенов

Алкилирование или алкил-де-гидрирование и т. п.



Арилирование алкенов³⁶⁷ — важная реакция, использующая «арилпалладиевый реагент», обычно генерируемый *in situ* из арилгалогенида или другого подходящего функционализированного ароматического соединения и палладиевого катализатора³⁶⁸. Катализируемое палладием сочетание арил—алкен известно как реакция Хека³⁶⁹. Мизороки³⁷⁰ ранее описал сочетание нодбензола со стиролом с образованием стильбена в метаноле при 120 °C в присутствии ацетата калия и хлорида палладия в качестве катализатора, поэтому иногда можно встретить другое название реакции — реакция Мизороки—Хека. Реакция лучше идет для арилиодидов, однако существуют условия для проведения ее с арилбромидами и хлоридами³⁷¹.

³⁵⁸ Everson, D. A.; Shrestha, R.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 920.

³⁵⁹ Hama, T.; Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 4976.

³⁶⁰ Shenglof, M.; Gelman, D.; Heymer, B.; Schumann, H.; Molander, G. A.; Blum, J. *Synthesis* 2003, 302.

³⁶¹ Sherry, B. D.; Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1500.

³⁶² Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Jadhav, D. N. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 2707.

³⁶³ Jhaveri, S. B.; Carter, K. R. *Chemistry: European J.* 2008, 14, 685.

³⁶⁴ Wang, L.; Wang, Z.-X. *Org. Lett.* 2007, 9, 4335.

³⁶⁵ Moradi, W. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7996.

³⁶⁶ Liao, X.; Weng, Z.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 195.

³⁶⁷ См. Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Academic Press, NY, 1985, pp. 179–321; Ryabov, A. D. *Synthesis* 1985, 233; Heck, R. F. *Org. React.* 1982, 27, 345; Moritani, I.; Fujiwara, Y. *Synthesis* 1973, 524. См. Cabri, W.; Candiani, I. *Accs. Chem. Res.* 1995, 28, 2.

³⁶⁸ См. Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* 1979, 12, 146; Kozhevnikov, I. V. *Russ. Chem. Rev.* 1983, 52, 138. См. также Spencer, A. J. *Organomet. Chem.* 1983, 258, 101; Andersson, C.; Karabelas, K.; Hallberg, A.; Andersson, C. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3891; Larock, R. C.; Johnson, P. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 1368.

³⁶⁹ См. Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* 2005, 61, 11771.

³⁷⁰ Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn* 1971, 4, 581.

³⁷¹ См. Litke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 4176.

Можно также использовать соли арилдiazония (см. реакции 13-25 и 13-26)³⁷². Активированные ароматические соединения сочетаются легко³⁷³, тогда как неактивированные часто требуют специальных условий. Реакцию Хека можно проводить с гетероциклическими соединениями³⁷⁴, в том числе с галогенсодержащими³⁷⁵. Крайне важное значение имеет внутримолекулярная реакция Хека³⁷⁶, в частности с участием кремнийсодержащих соединений³⁷⁷. С арилгалогенидами можно сочетать другие нуклеофилы³⁷⁸.

Реакция Хека вариативна: ее можно проводить в отсутствие фосфиновых катализаторов³⁷⁹, без галогенидов³⁸⁰ и без оснований³⁸¹. Постоянно появляются сообщения о новых палладиевых каталитических системах³⁸², нанесенных на полимеры³⁸³ и на силикагель³⁸⁴; регенерируемых катализаторах³⁸⁵ и др. Значительное количество работ посвящено изучению и подбору подходящих лигандов³⁸⁶. Прилагаются усилия для создания гомогенных катализаторов для реакции Хека³⁸⁷. Реакцию Хека можно проводить в водных средах³⁸⁸, перфторированных растворителях³⁸⁹,

³⁷² Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* 2006, 106, 4622.

³⁷³ Myers, A. G.; Tanaka, D.; Mannion, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 11250.

³⁷⁴ Пиридины: Draper, T. L.; Bailey, T. R. *Synlett* 1995, 157.

³⁷⁵ Cm. Park, S. B.; Alper, H. *Org. Lett.* 2003, 5, 3209. См. также Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* 2004, 104, 2285.

³⁷⁶ Cm. Firmansjah, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 11340. См. также Echavarren, A. M.; Gómez-Lor, B.; González, J. J.; de Frutos, Ó. *Synlett* 2003, 585.

³⁷⁷ Mayasundari, A.; Young, D. G. *J. Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 203.

³⁷⁸ Cm. обзор: Prim, D.; Campagne, J.-M.; Joseph, D.; Andrioletti, B. *Tetrahedron* 2002, 58, 2041.

³⁷⁹ Consorti, C. S.; Zanini, M. L.; Leal, S.; Ebeling, G.; Dupont, J. *Org. Lett.* 2003, 5, 983; Senra, J. D.; Malta, L. F. B.; de Souza, A. L. F.; Medeiros, M. E.; Aguiar, L. C. S.; Antunes, O. A. C. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8153.

³⁸⁰ Hirabayashi, K.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 7893.

³⁸¹ Ruan, J.; Li, X.; Saidi, O.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 2424; Martinez, R.; Voica, F.; Genet, J.-P.; Darses, S. *Org. Lett.* 2007, 9, 3213.

³⁸² Selvakumar, K.; Zapf, A.; Beller, M. *Org. Lett.* 2002, 4, 3031; Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2191. Об использовании наночастиц палладия см. Caló, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Lacra, S.; Cioffi, N. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 2929. См. Lindh, J.; Enquist, P.-A.; Pilotti, A.; Nilsson, P.; Larhed, M. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 7957, а также Seki, M. *Synthesis* 2006, 2975.

³⁸³ Kim, J.-H.; Kim, J. W.; Shokouhimehr, M.; Lee, Y.-S. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 6714.

³⁸⁴ Polshettiwar, V.; Molnár, Á. *Tetrahedron* 2007, 63, 6949.

³⁸⁵ Karimi, B.; Enders, D. *Org. Lett.* 2006, 8, 1237; Ambulgekar, G. V.; Bhanage, B. M.; Samant, S. D. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 2483; Papp, A.; Galbács, G.; Molnár, Á. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 7725; Li, H.; Wang, L.; Li, P. *Synthesis* 2007, 1635.

³⁸⁶ Cm. Qadir, M.; Möchel, T.; Hül, K. K. *Tetrahedron* 2000, 56, 7975. См. также Tani, M.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 1221; Yang, D.; Chen, Y.-C.; Zhu, N.-Y. *Org. Lett.* 2004, 6, 1577; Eberhard, M. R. *Org. Lett.* 2004, 6, 2125; Liu, J.; Li, S.; Xie, H.; Zhang, S.; Lin, Y.; Xu, J.; Cao, J. *Synlett* 2005, 1885; Schultz, T.; Pfaltz, A. *Synthesis* 2005, 1005; Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Tarassoli, A.; Fereidoonzhad, M. *Tetrahedron* 2010, 66, 2415.

³⁸⁷ Nair, D.; Scarpello, J. T.; White, L. S.; dos Santos, L. M. F.; Vankelecom, I. F. J.; Livingston, A. G. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8219.

³⁸⁸ Cm. Botella, L.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4360; Zhang, Z.; Zha, Z.; Gan, C.; Pan, C.; Zhou, Y.; Wang, Z.; Zhou, M.-M. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 4339; Bhattacharya, S.; Srivastava, A.; Sengupta, S. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 3557.

³⁸⁹ Moineau, J.; Pozzi, G.; Quici, S.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7683.

в полиэтиленгликоле³⁹⁰, в неразбавленном хлориде трикаприлметиламмония³⁹¹ и сверхкритическом CO₂ (см. т. 1, разд. 9.4.2)³⁹². Известны реакции Хека на твердых подложках³⁹³, включая монтморилюнитную смолу³⁹⁴, на стеклянных шариках³⁹⁵ и силиконах³⁹⁶ и в условиях микроволнового облучения³⁹⁷. Микроволновое облучение применяли для реакции Хека в водной фазе³⁹⁸. Описана некаталитическая реакция, использующая сверхкритическую воду³⁹⁹. Было изучено влияние высоких давлений⁴⁰⁰. При проведении реакции Хека в ионных жидкостях⁴⁰¹ важную роль играет природа галогенида⁴⁰². Установлено, что ионные жидкости способствуют протеканию реакции Хека⁴⁰³.

Этилен — наиболее активный из алкенов, но наличие заместителей снижает уровень его реакционной способности. Сочетание обычно идет по менее замещенной стороне двойной связи⁴⁰⁴. В отличие от реакций азосочетания (реакция 13-26), в реакциях Хека могут принимать участие не только активированные соединения. В реакцию Хека вступают как электронодефицитные алкены (например, акрилаты)⁴⁰⁵, так и обогащенные электронами алкены⁴⁰⁶. Субстратом может быть неактивированный алкен⁴⁰⁷, алкен может содержать различные функциональные группы (например, эфирную, сложноэфирную⁴⁰⁸, эфирную енольную⁴⁰⁹, енамин-

³⁹⁰ Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, Ch.; Sultana, S. S.; Reddy, N. R. *Org. Lett.* 2002, 4, 4399.

³⁹¹ Perosa, A.; Tundo, P.; Selva, M.; Zinovyev, S.; Testa, A. *Org. Biomol. Chem.* 2004, 2, 2249.

³⁹² Early, T. R.; Gordon, R. S.; Carroll, M. A.; Holmes, A. B.; Shute, R. E.; McConvey, I. F. *Chem. Commun.* 2001, 1966. См. Kayaki, Y.; Noguchi, Y.; Ikariya, T. *Chem. Commun.* 2000, 2240.

³⁹³ Franzén, R. *Can. J. Chem.* 2000, 78, 457.

³⁹⁴ Ramchandani, R. K.; Uphade, B. S.; Vinod, M. P.; Wakharkar, R. D.; Choudhary, V. R.; Sudalai, A. *Chem. Commun.* 1997, 2071.

³⁹⁵ Tonks, L.; Anson, M. S.; Hellgardt, K.; Mirza, A. R.; Thompson, D. F.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 4319.

³⁹⁶ Anson, M. S.; Mirza, A. R.; Tonks, L.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7147.

³⁹⁷ Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 1786; Leadbeater, N. E.; Williams, V. A.; Barnard, T. M.; Collins, Jr., M. J. *Synlett* 2006, 2953; Declercq, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Synlett* 2006, 3029; Zhu, M.; Song, Y.; Cao, Y. *Synthesis* 2007, 853; Du, L.-H.; Wang, Y.-G. *Synth. Commun.* 2007, 37, 217. См. Nilsson, P.; Gold, H.; Larhed, M.; Hallberg, A. *Synthesis* 2002, 1611.

³⁹⁸ Wang, J.-X.; Liu, Z.; Hu, Y.; Wei, B.; Bai, L. *Synth. Commun.* 2002, 32, 1607.

³⁹⁹ Zhang, R.; Sato, O.; Zhao, F.; Sato, M.; Ikushima, Y. *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 1501.

⁴⁰⁰ Buback, M.; Perkovic, T.; Redlich, S.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 2375.

⁴⁰¹ Hagiwara, H.; Sugawara, Y.; Isobe, K.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Org. Lett.* 2004, 6, 2325; Handy, S. T. *Synlett* 2006, 3176; Jung, J.-Y.; Taher, A.; Kim, H.-J.; Ahn, W.-S.; Jin, M.-J. *Synlett* 2009, 39; Zhou, L.; Wang, L. *Synthesis* 2006, 2653; Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Azadi, R. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 2197; Cárdenas, J. C.; Fadini, L.; Sierra, C. A. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 6867.

⁴⁰² Handy, S. T.; Okello, M. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8395.

⁴⁰³ Mo, J.; Xu, L.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 751.

⁴⁰⁴ Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 6707; 1971, 93, 6896.

⁴⁰⁵ Xu, Y.-H.; Lu, J.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 1372.

⁴⁰⁶ Mo, J.; Xiao, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 4152.

⁴⁰⁷ Yokota, T.; Tani, M.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1476.

⁴⁰⁸ Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 9582.

⁴⁰⁹ Battace, A.; Zair, T.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 459; Andappan, M. M. S.; Nilsson, P.; von Schenck, H.; Larhed, M. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5212. Обзор по эфирам енола см. в Daves, Jr., G. D. *Adv. Met. Org. Chem.* 1991, 2, 59.

ную⁴¹⁰, карбоксильную, фенольную или цианогруппу)⁴¹¹. Арилгалогенид или арилтрифлат можно сочетать с диенами⁴¹², алленами⁴¹³, аллилацетатами⁴¹⁴, аллилсиланами⁴¹⁵, аллиламинами⁴¹⁶, сложными винилфосфоновыми эфирами⁴¹⁷ и терминальными алкинами⁴¹⁸. Соли арилиодония можно сочетать с сопряженными алкенами по типу реакции Хека с использованием Pd-катализатора⁴¹⁹. Была описана реакция двойного сочетания, приводящая к диарильным ароматическим соединениям⁴²⁰. Известна реакция с иминами, подобная реакции Хека⁴²¹.

При проведении сочетания несимметричных алкенов очень важен контроль региохимии. Определенной степени региоселективности добиваются при использовании алкенов, содержащих вспомогательные координирующие группы⁴²², а также специальных лигандов и акрилатов или стиролов в качестве субстратов⁴²³. Существенную роль в реакции Хека играет эффект соседней группы⁴²⁴. Полагают, что региоселективность определяется не только стерическими эффектами⁴²⁵, но и электронными⁴²⁶. Было показано, что пространственные затруднения благоприятствуют 1,2-селективности, а управлением электронными эффектами можно достигать 1,2- или 2,1-селективности⁴²⁷. В палладий-органических интермедиатах, полученных из *o*-галогензамещенных диариллов, наблюдалась 1,4-миграция палладия между *o*- и *o'*-положениями диариллов⁴²⁸. В некоторых случаях миграция двойной связи представляет собой проблему, причем условия реакции играют существенную роль в подобных процессах⁴²⁹. Сообщалось, что во внутримолекулярной реак-

⁴¹⁰ Liu, Z.; Xu, D.; Tang, W.; Xu, L.; Mo, J.; Xiao, J. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2756.

⁴¹¹ См. Daves, Jr., G. D.; Hallberg, A. *Chem. Rev.* 1989, 89, 1433.

⁴¹² Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 1989.

⁴¹³ Chang, H.-M.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1767.

⁴¹⁴ Mariampillai, B.; Herse, C.; Lautens, M. *Org. Lett.* 2005, 7, 4745.

⁴¹⁵ Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8445.

⁴¹⁶ Olofsson, K.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 7235; Wu, J.; Marcoux, J.-F.; Davies, I. W.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 159.

⁴¹⁷ Kabalka, G. W.; Guchhait, S. K.; Naravane, A. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4685.

⁴¹⁸ Kundu, N. G.; Pal, M.; Mahanty, J. S.; Dasgupta, S. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992, 41. См. также Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Academic Press, NY, 1985, pp. 299–306.

⁴¹⁹ Xia, M.; Chen, Z. C. *Synth. Commun.* 2000, 30, 1281.

⁴²⁰ Handy, S. T.; Wilson, T.; Muth, A. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 8496.

⁴²¹ Li, Z.; Fu, Y.; Zhang, S.-L.; Guo, Q.-X.; Liu, L. *Chemistry: Asian J.* 2010, 5, 1475.

⁴²² Nilsson, P.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8217 и более ранние ссылки в работе.

⁴²³ Ludwig, M.; Strömberg, S.; Svensson, M.; Åkermark, B. *Organometallics* 1999, 18, 970.

⁴²⁴ Oestreich, M. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 783.

⁴²⁵ Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, 2nd ed., University Science Books, Mill Valley, CA, 1987; Cornils, B.; Herrmann, A. W. (Eds.), *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Wiley, NY, 1996; Vol. 2; Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* 1979, 12, 146.

⁴²⁶ Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* 1995, 28, 2.

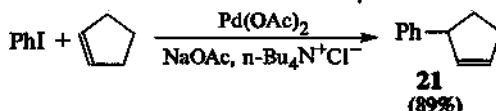
⁴²⁷ von Schenck, H.; Åkermark, B.; Svensson, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3503.

⁴²⁸ Campo, M. A.; Zhang, H.; Yao, T.; Ibdah, A.; McCulla, R. D.; Huang, Q.; Zhao, J.; Jenks, W. S.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 6298.

⁴²⁹ Fall, Y.; Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, M. *Synthesis* 2007, 1683.

ции Хека в сверхкритическом CO_2 может происходить изомеризация двойной связи (см. т. 1, разд. 9.4.2)⁴³⁰.

Катализируемые палладием реакции обычно стереоспецифичны⁴³¹, они дают продукты ожидаемого *син*-присоединения и последующего *син*-элиминирования⁴³². Поскольку продукты реакции образуются на стадии элиминирования, в реакциях с участием подходящих субстратов может происходить миграция двойной связи, приводящая к аллильным перегруппировкам (как в реакции между цикlopентеном с иодбензолом с образованием соединения **21**)⁴³³. Известны асимметрические реакции Хека⁴³⁴, включая внутримолекулярные⁴³⁵. Дигидрофураны реагируют с арилтрифлатами в присутствии палладиевого катализатора с хиральным лигандом с образованием 5-фенил-3,4-дигидрофурана с хорошей энантиоселективностью⁴³⁶. Аналогичная реакция известна для N-карбамоилдигидропиirroла⁴³⁷.



В большинстве случаев реализуется механизм присоединения—отщепления (присоединение ArPdX с последующим элиминированием HPdX)⁴³⁸. В общепринятом механизме реакции⁴³⁹, который показан ниже⁴⁴⁰, перед присоединением к алкену в ходе окислительного присоединения арилгалогенида к комплексу Pd(0) образуется четырехкоординационный арил— Pd(II) -интермедиат (палладоцикл)^{441,442}. При этом предполагается, что расщепление димерного комплексного предшественника, восстановление

⁴³⁰ Shezad, N.; Clifford, A. A.; Rayner, C. M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 323.

⁴³¹ Su, Y.; Jiao, N. *Org. Lett.* 2009, 11, 2980.

⁴³² Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 6707; Masllorens, J.; Moreno-Mañas, M.; Pla-Quintana, A.; Plexats, R.; Roglans, A. *Synthesis* 2002, 1903. См. Tan, Z.; Negishi, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 762.

⁴³³ Larock, R. C.; Baker, B. E. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 905. См. также Larock, R. C.; Gong, W. H.; Baker, B. E. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2603.

⁴³⁴ Wu, W.-Q.; Peng, Q.; Dong, D.-X.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 9717.

⁴³⁵ Lapierre, A. J. B.; Geib, S. J.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 494. См. Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* 2002, 102, 2945.

⁴³⁶ Gilbertson, S. R.; Xie, D.; Fu, Z. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 7240; Gilbertson, S. R.; Fu, Z. *Org. Lett.* 2001, 3, 161; Hennessy, A. J.; Connolly, D. J.; Malone, Y. M.; Bulry, P. J. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 7757.

⁴³⁷ Servino, E. A.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* 2000, 2, 3039.

⁴³⁸ Heck, R. F.; Nolley, Jr., J. P. *J. Org. Chem.* 1972, 3720; Henriksen, S. T.; Norrby, P.-O.; Kaukoranta, P.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 10414.

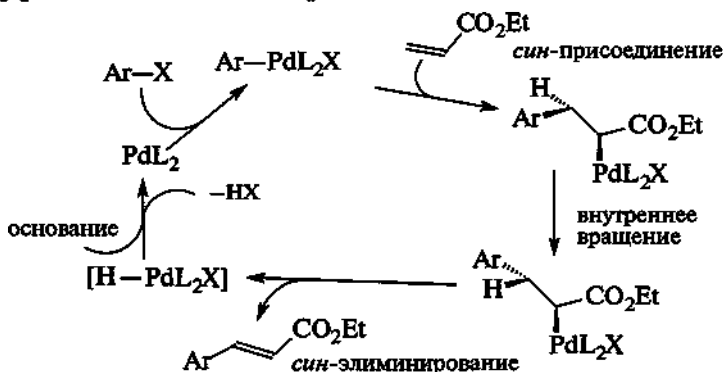
⁴³⁹ Heck, R. F. *Comprehensive Organic Synthesis* Vol. 4, Trost, B. M.; Fleming, I. (Eds.) Pergamon, Oxford, NY, 1991, p. 833; de Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1994, 33, 2379; Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* 1995, 28, 2; Crisp, G. T. *Chem. Soc. Rev.* 1998, 27, 427.

⁴⁴⁰ См. Diederich, F.; Stang, P. J. (Eds.) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 1998; Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Academic Press, NY, 1985.

⁴⁴¹ Masselot, D.; Charmant, J. P. H.; Gallagher, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 694.

⁴⁴² См. Amatore, C.; Godin, B.; Jutand, A.; Lemaître, F. *Chemistry: European J.* 2007, 13, 2002.

Pd^{2+} и присоединение диссоциированного лиганда приводят к образованию эффективного катализатора⁴⁴³.



Предположительно, в механизме могут принимать участие σ -алкильные палладиевые интермедиаты⁴⁴⁴. Получены данные о кинетике реакции в безводных условиях⁴⁴⁵, согласно которым реакция имеет первый порядок по отношению к алкену, однако, если в каталитический цикл⁴⁴⁵ не включена лимитирующая стадия, может наблюдаться аномальная кинетика. Механизм предполагает стадию отщепления протона и проявление эффекта заместителя на этой стадии⁴⁴⁵. Изучение механизма было проведено для катализируемой палладием реакции декарбоксилирования алкенов с арилкарбоновыми кислотами⁴⁴⁶. Были изучены кинетика и механизм реакции Хека с образованием палладоцикла⁴⁴⁷. Исследован механизм асимметрической реакции Хека⁴⁴⁸.

Эта реакция может быть осуществлена при катализе и другими переходными металлами. Известна реакция Хека, катализируемая родием⁴⁴⁹, а также варианты с применением Co-⁴⁵⁰, Ru-⁴⁵¹ и Ni-катализаторов⁴⁵². Описано катализируемое железом арилирование алкенов⁴⁵³ и сочетание винильных тетрагидридов германия с арилгалогенидами с Pd-катализатором⁴⁵⁴. Арилхлориды сочетаются с сопряженными эфирами при ис-

⁴⁴³ Rosner, T.; Pfaltz, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 4621.

⁴⁴⁴ Похожая работа: Kalyani, D.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 2150.

⁴⁴⁵ García-Cuadrado, D.; de Mendoza, P.; Braga, A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 6880.

⁴⁴⁶ Tanaka, D.; Romeril, S. P.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10323.

⁴⁴⁷ Consorti, C. S.; Flores, F. R.; Dupont, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 12054.

⁴⁴⁸ Hii, K. K.; Claridge, T. D. W.; Brown, J. M.; Smith, A.; Deeth, R. J. *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 3043.

⁴⁴⁹ Kurahashi, T.; Shinokubo, H.; Osuka, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 6336.

⁴⁵⁰ Zhou, P.; Li, Y.; Sun, P.; Zhou, J.; Bao, J. *Chem. Commun.* 2007, 1418; Amatore, M.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 989.

⁴⁵¹ Matsuura, Y.; Tamura, M.; Kochi, T.; Sato, M.; Chatani, N.; Kakiuchi, F. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 9858.

⁴⁵² Inamoto, K.; Kuroda, J.; Danjo, T.; Sakamoto, T. *Synlett* 2005, 1624; Denmark, S. E.; Butler, C. R. *Chem. Commun.* 2009, 20.

⁴⁵³ Wen, J.; Zhang, J.; Chen, S.-Y.; Li, J.; Yu, X.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 8897; Liu, W.; Cao, H.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 2004.

⁴⁵⁴ Torres, N. M.; Lavis, J. M.; Maleczka, Jr., R. E. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 4407.

пользовании $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в атмосфере O_2 и CO ⁴⁵⁵. Арилгалогениды сочетаются с производными алленилолова ($\text{C}=\text{C}=\text{C}-\text{SnR}_3$)⁴⁵⁶. Дивинилиндинхлорид $[(\text{CH}_2=\text{CH})_2\text{InCl}]$ реагирует с арилиодидами в водном ТГФ с Pd-катализатором с образованием производных стирола⁴⁵⁷. Триалкенилиндиниевые реагенты реагируют аналогично с арилгалогенидами в присутствии палладиевого катализатора⁴⁵⁸. Арицинкхлориды (ArZnCl) сочетаются с винилхлоридами при использовании Pd-катализатора⁴⁵⁹, а винилинковые соединения — с арилиодидами⁴⁶⁰. В катализируемых кобальтом реакциях первичные алкилгалогениды сочетаются с ариалкенами в присутствии триметилсилилмагнийхлорида с образованием замещенных алкенов ($\text{R}'-\text{CH}=\text{CHAr}$)⁴⁶¹.

Винилтрифторборат калия можно сочетать с арилгалогенидами по реакции, подобной реакции Хека⁴⁶². Реакция арилтрифторборатов с винилгалогенидами в присутствии Pd-катализатора также ведет к ариалкенам⁴⁶³. В схожих условиях алкилтрифторбораты реагируют с арилгалогенидами в присутствии Pd- или Rh-катализатора⁴⁶⁴.

Несмотря на аналогию с реакциями 10-57 реакции алкилирования, катализируемые металлами, несомненно следует относить к реакциям Хека. По этой причине они рассматриваются в этой главе. Алкилгалогениды сочетаются с алкенами, образуя замещенные алкены, с использованием Co-катализатора и при содействии $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{MgCl}$ ⁴⁶⁵. Для реакции алкилирования требуется, чтобы алкильная группа не имела β -атома водорода, тогда ее можно успешно применять для введения метильной, бензильной и неопентильной групп⁴⁶⁶. Однако сообщалось об успешном введении винильной группы с β -атомом водорода (с образованием 1,3-диенов) в реакции алкенов с винилгалогенидами в присутствии триалкиламина и Pd(0)⁴⁶⁷.

OS VI, 815; VII, 361; 81, 42, 54, 63, 263.

⁴⁵⁵ Weissman, H.; Song, X.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 337.

⁴⁵⁶ Huang, C.-W.; Shanmugasundaram, M.; Chang, H.-M.; Cheng, C.-H. *Tetrahedron* 2003, 59, 3635.

⁴⁵⁷ Takami, K.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Matsubara, S.; Oshima, K. *Org. Lett.* 2001, 3, 1997.

⁴⁵⁸ Lehmann, U.; Awasthi, S.; Minehan, T. *Org. Lett.* 2003, 5, 2405.

⁴⁵⁹ Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 2719.

⁴⁶⁰ Jalil, A. A.; Kurono, N.; Tokuda, M. *Synlett* 2001, 1944.

⁴⁶¹ Ikeda, Y.; Makamura, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 6514.

⁴⁶² Molander, G. A.; Brown, A. R. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9681. См. также Alcock, E.; Njara, C. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 2321.

⁴⁶³ Molander, G. A.; Fumagalli, T. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 5743.

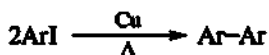
⁴⁶⁴ Molander, G. A.; Jean-Gérard, L. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 8422.

⁴⁶⁵ Affo, W.; Ohmiya, H.; Fujioka, T.; Ikeda, Y.; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K.; Imamura, Y.; Mizuta, T.; Miyoshi, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8068.

⁴⁶⁶ Heck, R. F. *J. Organomet. Chem.* 1972, 37, 389; Heck, R. F.; Nolley, Jr., J. P. *J. Org. Chem.* 1972, 3720.

⁴⁶⁷ Kim, J. I.; Patel, B. A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 1067; Heck, R. F. *Pure Appl. Chem.* 1981, 53, 2323. См. также Jeffery, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 324; Larock, R. C.; Gong, W. H. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 2047. См. также Varma, R. S.; Naicker, K. P.; Liesen, P. J. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2075.

13-11 Гомосочетание арилгалогенидов. Реакция Ульмана Де-галоген-сочетание



Реакция сочетания арилгалогенидов под действием меди называется *реакцией Ульмана*⁴⁶⁸. От реакции 13-9 реакцию Ульмана отличает образование арилмедных интермедиатов. Она имеет широкое применение и была использована для получения симметричных и несимметричных диариллов⁴⁶⁹. При введении в смесь двух различных арилгалогенидов возможно образование трех продуктов, но часто получается только один из них. Лучшей уходящей группой является иод, поэтому чаще всего реакцию проводят с арилодидами, но также используют бромиды, хлориды и даже тиоцианаты. Для облегчения реакции разрабатываются новые лиганды, в том числе устойчивые на воздухе диазифосфолановые лиганды⁴⁷⁰. Получен новый иммобилизованный⁴⁷¹ медный катализатор. Известны внутримолекулярные реакции⁴⁷². Реакции сочетания удается применять к гетероциклическим соединениям⁴⁷³.

Необычен характер влияния заместителей в этой реакции. Нитрогруппа оказывает сильное активирующее действие, но только в *орто*-положение⁴⁷⁴ (а не *мета*- или *пара*-). Группы R и OR оказывают активирующее действие во все положения. Реакцию ингибируют не только такие группы, как OH, NH₂, NHR, NHCOR, что и следовало бы ожидать для ароматического нуклеофильного замещения, но и группы COOH (но не COOR), SO₂NH₂ и им подобные, в присутствии которых реакция совсем не идет. Причины этого заключаются в побочных реакциях.

Механизм реакции окончательно не выяснен. Вполне вероятно, что это двухстадийный процесс, аналогичный реакции Вюрца (10-56), который схематически можно представить следующим образом:



Медьорганические соединения удалось уловить с помощью координации с органическими основаниями⁴⁷⁵. Кроме того, арилмедные соединения (ArCu) были получены независимо и было показано, что при обработке

⁴⁶⁸ См. Fanta, P. E. *Synthesis* 1974, 9; Goshayev, M.; Otroshchenko, O. S.; Sadykov, A. S. *Russ. Chem. Rev.* 1972, 41, 1046.

⁴⁶⁹ См. Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1990, 29, 977. См. также Meyers, A. I.; Price, A. J. *Org. Chem.* 1998, 63, 412.

⁴⁷⁰ Yang, M.; Liu, F. J. *Org. Chem.* 2007, 72, 8969.

⁴⁷¹ Wu, Q.; Wang, L. *Synthesis* 2008, 2007.

⁴⁷² См. например, Karimipour, M.; Semones, A. M.; Asleson, G. L.; Heldrich, F. J. *Synlett*, 1990, 525.

⁴⁷³ D'Angelo, N. D.; Peterson, J. J.; Booker, S. K.; Fellows, I.; Dominguez, C.; Hungate, R.; Reider, P. J.; Kim, T.-S. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 5045.

⁴⁷⁴ Forrest, J. J. *Chem. Soc.* 1960, 592.

⁴⁷⁵ Lewin, A. H.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* 1965, 4531.

арилиодидом ($\text{Ar}'\text{I}$) они дают диарилы ($\text{Ar}-\text{Ar}'$)⁴⁷⁶. Подобная реакция использовалась для замыкания цикла⁴⁷⁷. Известно катализируемое медью сочетание арилгалогенидов и гетероциклов⁴⁷⁸.

Альтернативой реакции Ульмана служит использование некоторых комплексов никеля⁴⁷⁹. Арилгалогениды (ArX) также можно превратить в $\text{Ar}-\text{Ar}$ ⁴⁸⁰ действием активированного металлического Ni ⁴⁸¹, комплексных соединений Zn и Ni ⁴⁸² и водного щелочного раствора формиата натрия $\text{Pd}-\text{C}$ в условиях межфазного катализа⁴⁸³, а также электрохимическим путем в присутствии комплекса Ni ⁴⁸⁴ в качестве катализатора.

Описана асимметрическая реакция Ульмана⁴⁸⁵.

OS III, 339; V, 1120.

13-12 Сочетание ароматических соединений с арилбороновыми кислотами и их производными

Арил-де-галогенирование

Арил-де-борилирование



Сочетание арилбороновых кислот с арилгалогенидами при использовании Pd -катализатора, ведущее к образованию аренов, называют *сочетанием Сузуки* или *сочетанием Сузуки-Мияуры*⁴⁸⁶. Арилтрифлаты реагируют с арилбороновыми кислотами ($\text{ArB}(\text{OH})_2$), реакция 12-28⁴⁸⁷ или с органоборанами⁴⁸⁸ в присутствии катализатора палладия⁴⁸⁹. Хорошие выходы продуктов сочетания дают даже пространственно затрудненные бороновые

⁴⁷⁶ См. Mack, A. G.; Suschitzky, H.; Wakefield, B. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1980, 1682.

⁴⁷⁷ Salfeld, J. C.; Baume, E. *Tetrahedron Lett.* 1966, 3365; Lothrop, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1941, 63, 1187.

⁴⁷⁸ Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12404.

⁴⁷⁹ См. Lourak, M.; Vanderesse, R.; Fort, Y.; Caubere, P. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4840, 4844; Iyoda, M.; Otsuka, H.; Sato, K.; Nisato, N.; Oda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1990, 63, 80. Обзор механизма: Amatore, C.; Jutand, A. *Acta Chem. Scand.* 1990, 44, 755.

⁴⁸⁰ Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 82-84.

⁴⁸¹ Matsumoto, H.; Inaba, S.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 840; Chao, C. S.; Cheng, C. H.; Chang, C. T. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4904.

⁴⁸² Takagi, K.; Hayama, N.; Sasaki, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1984, 57, 1887.

⁴⁸³ Bamfield, P.; Quan, P. M. *Synthesis* 1978, 537.

⁴⁸⁴ Meyer, G.; Rollin, Y.; Perichon, J. *J. Organomet. Chem.* 1987, 333, 263.

⁴⁸⁵ Nelson, T. D.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 2655; Nelson, T. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3259.

⁴⁸⁶ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457; Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* 2008, 64, 3047; Doucet, H. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 2013; Molander, G. A.; Yun, C.-S. *Tetrahedron* 2002, 58, 1465. См. Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* 2002, 58, 9633.

⁴⁸⁷ Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* 1981, 11, 513; Badone, D.; Baroni, M.; Cardomone, R.; Ielmini, A.; Guzzi, U. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7170. См. Torrell, E.; Brookes, P. *Synthesis* 2003, 469.

⁴⁸⁸ Fürstner, A.; Seidel, G. *Synlett*, 1998, 161.

⁴⁸⁹ См. обзор: Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* 2004, 2419.

кислоты⁴⁹⁰. Описано гомосочетание арилборонных кислот⁴⁹¹. Некоторые ароматические соединения так реакционноспособны, что реакции идут без каталитического содействия. Например, при использовании бромидов тетрабутиламмония фенилбороновая кислота сочетается с 2-бромфураном в отсутствие катализатора⁴⁹².

Для облегчения протекания реакции изучают⁴⁹³ влияние различных условий на синтезы (включая наполнители и растворители), при этом основное внимание часто сфокусировано на Pd-катализаторах⁴⁹⁴ и подходящих лигандах⁴⁹⁵. Были проведены реакции с фосфиновыми лигандами⁴⁹⁶ и без лигандов⁴⁹⁷, разработаны регенерируемые катализаторы⁴⁹⁸. Предложены катализаторы для введения в реакцию неактивированных арилохлоридов⁴⁹⁹. Реакцию Сузуки проводили в ионных

⁴⁹⁰ Watanabe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* 1992, 207.

⁴⁹¹ Lei, A.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2525; Parrish, J. P.; Jung, Y. C.; Floyd, R. J.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7899.

⁴⁹² Bussolari, J. C.; Rehborn, D. C. *Org. Lett.* 1999, 1, 965.

⁴⁹³ Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Lee, A. F. *Org. Lett.* 2004, 6, 4435; Arentsen, K.; Caddick, S.; Cloke, G. N.; Herring, A. P.; Hitchcock, P. B. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3511; Artok, L.; Bulat, H. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3881; Arcadi, A.; Cerichelli, G.; Chiarini, M.; Correa, M.; Zorzan, D. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 4080.

⁴⁹⁴ См. Schweizer, S.; Becht, J.-M.; Le Drian, C. *Org. Lett.* 2007, 9, 3777; Burns, M. J.; Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Sehna, P.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* 2007, 9, 5397; Guo, M.; Jian, F.; He, R. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 2033; Li, J.-H.; Zhu, Q.-M.; Xie, Y.-X. *Tetrahedron* 2006, 62, 10888; Kantam, M. L.; Subhas, M. S.; Roy, S.; Roy, M. *Synlett* 2006, 633; Alonso, D. A.; Cívicos, J. F.; Nájera, C. *Synlett* 2009, 3011; You, E.; Li, P.; Wang, L. *Synthesis* 2006, 1465; Felpin, F.-X.; Ayad, T.; Mitra, S. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 2679; Lee, D.-H.; Jung, J.-Y.; Lee, I.-M.; Jin, M.-J. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 356; Subhas, M. S.; Racharlawar, S. S.; Sridhar, B.; Kennady, P. K.; Likhari, P. R.; Kantam, M. L.; Bhargava, S. K. *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 3001; Bhayana, B.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* 2009, 11, 3954; Nishikata, T.; Abe, A. R.; Huang, S.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 4978; Guo, M.; Zhang, Q. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 1965. Обсуждение катализаторов для этой реакции см. Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4685. В качестве предшественников катализаторов используют нестабильные 2-гетероарилбороновые кислоты, см. Kinzel, T.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 14073.

⁴⁹⁵ So, C. M.; Yeung, C. C.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7803; Lipshutz, B. H.; Petersen, T. B.; Abele, A. R. *Org. Lett.* 2008, 10, 1333; Dai, W.-M.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 1377; Villemin, D.; Jullien, A.; Bar, N. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 4191; Lai, Y.-C.; Chen, H.-Y.; Hung, W.-C.; Lin, C.-C.; Hong, F.-E. *Tetrahedron* 2005, 61, 9484; Kuriyama, M.; Shimazawa, R.; Shirai, R. *Tetrahedron* 2007, 63, 9393; Mai, W.; Gao, L. *Synlett* 2006, 2553; Ghosh, R.; Adarsh, N. N.; Sarkar, A. *J. Org. Chem.* 2010, 75, 5320.

⁴⁹⁶ Mino, T.; Shirai, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2191; Liu, L.; Zhang, Y.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 6122; Yamamoto, Y.; Suzuki, R.; Hattori, K.; Nishiyama, H. *Synlett* 2006, 1027; Mino, T.; Kajiwara, K.; Shirai, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Synlett* 2008, 2711; Zhang, G. *Synthesis* 2005, 537; Cui, X.; Qin, T.; Wang, J. R.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Synthesis* 2007, 393.

⁴⁹⁷ Liu, L.; Zhang, Y.; Xin, B. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3994; Korolev, D. N.; Bumagin, N. A. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4225; Li, J.-H.; Li, J.-L.; Xie, Y.-X. *Synthesis* 2007, 984; Saha, D.; Chattopadhyay, K.; Ranu, B. C. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 1003; da Conceição Silva, A.; Senra, J. D.; Aguiar, L. C. S.; Simas, A. B. C.; de Souza, A. L. F.; Malta, L. F. B.; Antunes, O. A. C. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 3883; Zhou, W.-J.; Wang, K.-H.; Wang, J.-X.; Gao, Z.-R. *Tetrahedron* 2010, 66, 7633.

⁴⁹⁸ Li, J.-H.; Liu, W.-J.; Xie, Y.-X. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 5409; Felpin, F.-X. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 8575; Masllorens, J.; González, I.; Roglans, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 158.

⁴⁹⁹ Zapf, A.; Ehrentraut, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 4153.

жидкостях⁵⁰⁰, в сверхкритическом CO_2 ⁵⁰¹ (см. т. 1, разд. 9.4.2) и в отсутствие растворителя⁵⁰². Предложены способы проведения сочетания в водных средах⁵⁰³. Реакции гладко протекали на оксиде алюминия⁵⁰⁴, а также с применением микроволнового облучения^{505, 506}. Путем связывания арилтрифлатов⁵⁰⁷ и арилбороновых кислот с полимером реакцию Сузуки удастся провести на полимерной подложке⁵⁰⁸. Применяют также палладиевые катализаторы на полимерных носителях⁵⁰⁹. Сообщалось об осуществлении кросс-сочетания без использования Pd ⁵¹⁰.

В присутствии Pd -катализатора арилбороновые кислоты сочетаются с винилгалогенидами⁵¹¹ или винилтозилатами⁵¹². Галогенированные гетероароматические соединения реагируют так же, как и арилкарбаты, карбонаты, сульфаматы⁵¹³ и фосфорамиды⁵¹⁴. Арилбороновые кислоты сочетаются с арилсульфонатами⁵¹⁵ и с арилсульфонатными эфирами⁵¹⁶. Арилированию подвергли большое количество различных

⁵⁰⁰ См. Caló, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Montingelli, F. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 6040; Yang, C.-H.; Tai, C. C.; Huang, Y.-T.; Sun, I.-W. *Tetrahedron* 2005, 61, 4857; Hagiwara, H.; Ko, K. H.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Chem. Commun.* 2007, 2838; Xin, B.; Zhang, Y.; Liu, L.; Wang, Y. *Synlett* 2005, 3083.

⁵⁰¹ Early, T. R.; Gordon, R. S.; Carroll, M. A.; Holmes, A. B.; Shute, R. E.; McConvey, I. F. *Chem. Commun.* 2001, 1966.

⁵⁰² Li, J.-H.; Deng, C.-L.; Xie, Y.-X. *Synth. Commun.* 2007, 37, 2433.

⁵⁰³ См. обзор: Franzén, R.; Xu, Y. *Can. J. Chem.* 2005, 83, 266. См. Jiang, N.; Ragauskas, A. J. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 197; Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Mack, T. L.; Kormos, C. M. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 217; Hattori, H.; Fujita, K.; Muraki, T.; Sakaba, A. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 6817; Del Zotto, A.; Amoroso, F.; Baratta, W.; Rigo, P. *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 110; Xu, K.; Hao, X.-Q.; Gong, J.-F.; Song, M.-P.; Wu, Y.-J. *Austr. J. Chem.* 2010, 63, 315.

⁵⁰⁴ Kabalka, G. W.; Pagni, R. M.; Hair, C. M. *Org. Lett.* 1999, 1, 1423. См. Basu, B.; Das, P.; Bhuiyan, M. D. M. H.; Jha, S. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3817.

⁵⁰⁵ Villemin, D.; Caillot, F. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 639.

⁵⁰⁶ Chanthavong, F.; Leadbeater, N. E. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 1909; Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Sangi, M. S.; Williams, V. A.; Granados, P.; Singer, R. D. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 161; Miao, G.; Ye, P.; Yu, L.; Baldino, C. M. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2332; Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E. *Org. Lett.* 2005, 7, 2101; Baxendale, I. R.; Griffiths-Jones, C. M.; Ley, S. V.; Tranmer, G. K. *Chemistry: European J.* 2006, 12, 4407; Yan, J.; Zhu, M.; Zhou, Z. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 2060.

⁵⁰⁷ Blettner, C. G.; König, W. A.; Stenzel, W.; Schotten, T. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3885. О других реакциях на твердых подложках см. Franzén, R. *Can. J. Chem.* 2000, 78, 957.

⁵⁰⁸ Hebel, A.; Haag, R. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 9452.

⁵⁰⁹ Kantam, M. L.; Roy, M.; Roy, S.; Sreedhar, B.; Madhavendra, S. S.; Choudary, B. M.; De, R. L. *Tetrahedron* 2007, 63, 8002; Schweizer, S.; Becht, J.-M.; Le Drian, C. *Tetrahedron* 2010, 66, 765; Islam, M.; Mondal, P.; Tuhina, K.; Hossain, D.; Roy, A. S. *Chem. Lett.* 2010, 39, 1200.

⁵¹⁰ Guo, Y.; Young, D. J.; Hor, T. S. A. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 5620.

⁵¹¹ Poondra, R. R.; Fischer, P. M.; Turner, N. J. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6920.

⁵¹² Wu, J.; Zhu, Q.; Wang, L.; Fathi, R.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 670.

⁵¹³ Quasdorf, K. W.; Riener, M.; Petrova, K. V.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 17748. См. Antoft-Finch, A.; Blackburn, T.; Snieckus, V. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 17750.

⁵¹⁴ Zhao, Y.-L.; Li, Y.; Li, Y.; Gao, L.-X.; Han, F.-S. *Chemistry: Eur. J.* 2010, 16, 4991.

⁵¹⁵ Zhang, W.; Chen, C. H.-T.; Lu, Y.; Nagashima, T. *Org. Lett.* 2004, 6, 1473; Riggelman, S.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 8106.

⁵¹⁶ So, C. M.; Lau, C. P.; Chan, A. S. C.; Kwong, F. Y. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7731; So, C. M.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 8059.

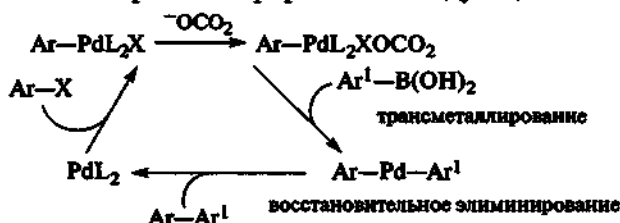
гетероциклов⁵¹⁷. В превращении была использована 4-пиридилбороновая кислота⁵¹⁸. 3-Иодпиридин реагирует с NaBPh в условиях микроволнового облучения с образованием 3-фенилпиридина⁵¹⁹. В реакцию Сузуки можно ввести различные функциональные группы, включая $\text{Ar}_2\text{P}=\text{O}$ ⁵²⁰, CHO ⁵²¹, $\text{C}=\text{O}$ кетона⁵²², CO_2R ⁵²³, циклопропил⁵²⁴, NO_2 ⁵²⁵, CN и галогены⁵²⁶. Винилгалогениды реагируют с арилбороновыми кислотами с образованием алкенильных производных (виниларенов, $\text{C}=\text{C}-\text{Ar}$)⁵²⁷, в чем просматривается аналогия с реакцией Хека. В одном из вариантов винилбороновые кислоты сочетали с арилгалогенидами с образованием винильных продуктов⁵²⁸. Винилбороновые кислоты сочетали с солями диазония (см. реакцию 13-25) без добавления основания с использованием палладиевого катализатора с имидазольным лигандом⁵²⁹.

В присутствии алкилгалогенида алкилирование может сопровождать арилирование так же, как при превращении иодбензола в 2,6-дibuтилдифенил⁵³⁰. Алкильная группа может сочетаться с арильной при использовании палладиевого катализатора в реакции арилбороновых кислот с бензилкарбонатом⁵³¹. Арилбороновые кислоты также сочетаются с алкилгалогенидами в присутствии ацетата палладия(II)⁵³² или никелевого катализатора⁵³³. Кроме того, арилбороновые кислоты можно сочетать с алифатическими галогенидами⁵³⁴ и с аллиловыми спиртами⁵³⁵. Реакцию проводили также с бензилфосфонатами⁵³⁶. Известна двойная реакция Сузуки⁵³⁷. Сочетание алкил-алкил классифицируется как реакция кросс-сочетания Сузуки⁵³⁸.

- ⁵¹⁷ Lane, B. S.; Sames, D. *Org. Lett.* 2004, 6, 2897; Denmark, S. E.; Baird, J. D. *Org. Lett.* 2004, 6, 3649; Prieto, M.; Zurita, E.; Rosa, E.; Muñoz, L.; Lloyd-Williams, P.; Giralt, E. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6812; Dvorak, C. A.; Rudolph, D. A.; Ma, S.; Carruthers, N. I. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4186; Kudo, N.; Perseghini, M.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 1282; Yang, S.-D.; Sun, C.-L.; Fang, Z.; Li, B.-J.; Li, Y.-Z.; Shi, Y.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1473.
- ⁵¹⁸ Morris, G. A.; Nguyen, S. T. *Tetrahedron Lett.* 2000, 42, 2093.
- ⁵¹⁹ Villemain, D.; Gómez-Escalonilla, M. J.; Saint-Clair, J.-F. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 635.
- ⁵²⁰ Baillie, C.; Chen, W.; Xiao, J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 9085.
- ⁵²¹ Phan, N. T. S.; Brown, D. H.; String, P. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 7915.
- ⁵²² Baillie, C.; Zhang, L.; Xiao, J. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 7779.
- ⁵²³ Mutele, I.; Suna, E. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3909.
- ⁵²⁴ Ma, H.-r.; Wang, X.-L.; Deng, M.-z. *Synth. Commun.* 1999, 29, 2477.
- ⁵²⁵ Tao, B.; Boykin, D. W. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4330; Li, J.-H.; Liu, W.-J. *Org. Lett.* 2004, 6, 2809.
- ⁵²⁶ Colacot, T. J.; Shea, H. A. *Org. Lett.* 2004, 6, 3731; DeVasher, R. B.; Moore, L. R.; Shaughnessy, K. H. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 7919.
- ⁵²⁷ Shen, W. *Synlett* 2000, 737.
- ⁵²⁸ Peyroux, E.; Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, M. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 1075.
- ⁵²⁹ Andrus, M. B.; Song, C.; Zhang, J. *Org. Lett.* 2002, 4, 2079.
- ⁵³⁰ Catellani, M.; Motti, E.; Minari, M. *Chem. Commun.* 2000, 157. Cm. Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 112051.
- ⁵³¹ Kuwano, R.; Yokogi, M. *Org. Lett.* 2005, 7, 945.
- ⁵³² Kirchhoff, J. H.; Netherton, M. R.; Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 13662.
- ⁵³³ Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1340.
- ⁵³⁴ Bandgar, B. P.; Bettigeri, S. V.; Phopase, J. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6959.
- ⁵³⁵ Tsukamoto, H.; Sato, M.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* 2004, 1200; Kayaki, Y.; Koda, T.; Ikariya, T. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 4989.
- ⁵³⁶ McLaughlin, M. *Org. Lett.* 2005, 7, 4875.
- ⁵³⁷ Habashneh, A. Y.; Dakhil, O. O.; Zein, A.; Georgiou, P. E. *Synth. Commun.* 2009, 39, 4221.
- ⁵³⁸ Lu, Z.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 6676.

Реакция арилбороновых кислот и 1,2-дибромэтана с KOH в присутствии Pd-катализатора приводит к производным стирола⁵³⁹.

Поскольку многие диарилы хиральны по причине атропоизомерии (см. т. 1, разд. 4.2, п. 5), использование хирального катализатора и (или) хирального лиганда в реакции сочетания Сузуки может обеспечить энантиоселективность⁵⁴⁰. С точки зрения механизма⁵⁴¹ сочетание Сузуки идет через окислительное присоединение арилбороновой кислоты с образованием палладиевого соединения и последующей 1,2-миграцией арена к электронодефицитному атому палладия и в конечном счете к очень быстрому восстановительному элиминированию с образованием диарила⁵⁴². Этот механизм проиллюстрирован на следующей схеме⁵⁴³.



С помощью масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением удалось идентифицировать некоторые интермедиаты процесса окислительного сочетания⁵⁴⁴. Было показано, что ключевым интермедиатом является палладиевый пероксокомплекс⁵⁴⁵.

В реакциях сочетания можно использовать и другие переходные металлы, иногда в качестве сокатализаторов. Арилбороновые кислоты реагируют с сопряженными алкенами с образованием продуктов сочетания арил-алкен в присутствии Pd-катализатора⁵⁴⁶, Ru-катализатора с ацетатом меди(II)⁵⁴⁷, Ni⁵⁴⁸ и Rh-катализаторов⁵⁴⁹. Диарилы получали реакцией сочетания арилбороновой кислоты с солями ариламмония в присутствии Ni-катализатора⁵⁵⁰. Аллилacetаты сочетаются с арилбороновыми кислотами в присутствии

⁵³⁹ Lando, V. R.; Monecchio, A. L. *Org. Lett.* 2003, 5, 2891.

⁵⁴⁰ Navarro, O.; Kelly, III, R. A.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 16194; Baudoin, O. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 4223.

⁵⁴¹ См. Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 4704.

⁵⁴² Moreno-Mañas, M.; Perez, M.; Pleixats, R. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 2346.

⁵⁴³ См. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Diederich, F.; Stang, P. J. Wiley-VCH, Weinheim, 1998, p. 212.

⁵⁴⁴ Aramendia, M. A.; Lafont, F.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3592.

⁵⁴⁵ Adamo, C.; Amatore, C.; Ciofini, I.; Jutand, A.; Hakim Lakmini, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 6829.

⁵⁴⁶ Jung, Y. C.; Mishra, R. K.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *Org. Lett.* 2003, 5, 2231.

⁵⁴⁷ Farrington, E. J.; Brown, J. M.; Barnard, C. F. J.; Rowsell, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 169.

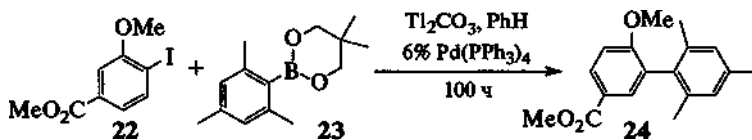
⁵⁴⁸ Percec, V.; Golding, G. M.; Smidrkal, J.; Weichold, O. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 3447. См. Quasdorf, K. W.; Tian, X.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 14422; Chen, C.; Yang, L.-M. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 2427; González-Bobes, F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 5360.

⁵⁴⁹ Lautens, M.; Roy, A.; Fukuoka, K.; Fagnou, K.; Martín-Matute, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 5358.

⁵⁵⁰ Blakey, S. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 6046.

бисацетилацетоната никеля и гидрида диизобутилалюминия⁵⁵¹. Было показано, что арилбороновые кислоты (реакция 12-28) напрямую реагируют с бензолом в присутствии $Mn(OAc)_3$ ⁵⁵². Арилгалогениды сочетаются с $ArB(OR)_2$ в присутствии Pd-катализатора⁵⁵³. Для сочетания с алкилгалогенидами были разработаны железные катализаторы⁵⁵⁴. Арилбороновые кислоты сочетаются с фенильной группой Ph_2TeCl_2 в присутствии Pd-катализатора⁵⁵⁵. Производные трибутилолова сочетаются с арильной группой $Ar_2I^+BF_4^-$ в присутствии Ni-катализатора⁵⁵⁶.

Превращение типа реакции Сузуки было описано для ацилгалогенидов. При реакции арилбороновой кислоты с бензоилхлоридом и $PdCl_2$ образуется диарилкетон⁵⁵⁷. Такое сочетание можно осуществить и при использовании в качестве катализатора $Pd(0)$ ⁵⁵⁸. Циклопропилбороновая кислота сочетается с бензоилхлоридом в присутствии Ag_2O и Pd-катализатора с образованием циклопропилкетона⁵⁵⁹. Можно использовать никелевый катализатор⁵⁶⁰, а также $Ph_3P/Ni/C-BuLi$ ⁵⁶¹. Арилбороновые кислоты могут также сочетаться с ангидридами⁵⁶², а метоксигруппу в производных анизол можно замещать на фенильную при действии фенилбороновой кислоты и Ru-катализатора⁵⁶³. Вместо бороновых кислот можно использовать арилбораты $[ArB(OR)_2]$, реакция 12-28⁵⁶⁴. Например, диарил 24 можно получить реакцией сочетания арилиодида 22 с боронатом 23⁵⁶⁵. Были описаны условия проведения реакции в отсутствие оснований⁵⁶⁶.



Арил- и гетероарилбороксины 25 могут сочетаться с арилгалогенидами при использовании Pd-катализатора⁵⁶⁷. Винилбораны сочетаются с арил-

⁵⁵¹ Chung, K.-G.; Miyake, Y.; Uemura, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2000, 15.

⁵⁵² Demir, A. S.; Reis, Ö; Emrullahoglu, M. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 578.

⁵⁵³ Bumagin, N. A.; Tsarev, D. A. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 8155.

⁵⁵⁴ Hatakeyama, T.; Hashimoto, T.; Kondo, Y.; Fujiwara, Y.; Seike, H.; Takaya, H.; Tamada, Y.; Ono, T.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 10674. Однако см. Bedford, R. B.; Nakamura, M.; Gower, N. J.; Haddow, M. F.; Hall, M. A.; Huwe, M.; Hashimoto, T.; Okopie, R. A. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 6110.

⁵⁵⁵ Kang, S.-K.; Hong, Y.-T.; Kim, D.-H.; Lee, S.-H. *J. Chem. Res. (S)* 2001, 283.

⁵⁵⁶ Kang, S.-K.; Ryu, H.-C.; Lee, S.-W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 2661.

⁵⁵⁷ Bumagin, N. A.; Korolev, D. N. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3057.

⁵⁵⁸ Haddach, M.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3109.

⁵⁵⁹ Chen, H.; Deng, M.-Z. *Org. Lett.* 2000, 2, 1649.

⁵⁶⁰ Leadbeater, N. E.; Resouly, S. M. *Tetrahedron* 1999, 55, 11889.

⁵⁶¹ Lipshutz, B. H.; Scalfani, J. A.; Blomgren, P. A. *Tetrahedron* 2000, 56, 2139.

⁵⁶² Goode, L. J.; Ghosh, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 3458.

⁵⁶³ Kakiuchi, F.; Usai, M.; Ueno, S.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 2706.

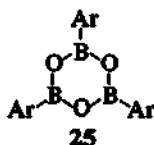
⁵⁶⁴ Lu, G.; Franzén, R.; Zhang, Q.; Xu, Y. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4255.

⁵⁶⁵ Chameil, H.; Signorella, S.; Le Drian, C. *Tetrahedron* 2000, 56, 9655. См. также Kakiuchi, F.; Matsuura, Y.; Kan, S.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5936.

⁵⁶⁶ Yoo, K. S.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 16384.

⁵⁶⁷ Croffi, C. L.; Spencer, W. T.; Richards, J. J.; Herr, R. J. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 2210.

иодидами в присутствии Pd-катализатора с образованием арилалкенов⁵⁶⁸. Органобораны сочетаются с арилгалогенидами с Pd-катализатором⁵⁶⁹.



Широко используемая вариация — образование диариллов при сочетании арилтрифторборатов ($\text{ArBF}_3^+\text{X}^-$, реакция 12-28) с арилгалогенидами⁵⁷⁰. Алкилтрифторбораты⁵⁷¹ (RBF_3K , реакция 12-28) реагируют с арилтрифлатами⁵⁷², арилгалогенидами⁵⁷³ или солями арилиодония⁵⁷⁴ в присутствии Pd-катализатора с образованием аренов. В родственной реакции винилтрифторбораты ($\text{C}=\text{C}-\text{BF}_3^+\text{X}^-$, реакция 12-28) сочетаются с арилгалогенидами в присутствии Pd-катализатора с образованием производных стирола⁵⁷⁵. Сочетание Сузуки с трифторборатами проводили в условии микроволнового облучения⁵⁷⁶. Сообщалось о реакции с арилтеллуридами⁵⁷⁷. Катализируемая палладием реакция енаминкетонов с участием солей $\text{Cu}(\text{II})$ приводит к сочетанию с образованием ароматических производных⁵⁷⁸. Можно использовать также рутениевый катализатор⁵⁷⁹.

OS 75, 53, 61.

Реакции сочетания арилбороновых кислот также обсуждаются в реакциях 13-17.

OSCV, 102, 467; OS 81, 89.

⁵⁶⁸ Nishihara, Y.; Miyasaka, M.; Okamoto, M.; Takahashi, H.; Inoue, E.; Tanemura, K.; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12634.

⁵⁶⁹ Iglesias, B.; Alvarez, R.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* 2001, 57, 3125.

⁵⁷⁰ Molander, G. A.; Canturk, B.; Kennedy, L. E. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 973; Molander, G. A.; Jean-Grard, L. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 1297; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* 2004, 6, 2649. См. Ito, T.; Iwai, T.; Mizuno, T.; Ishino, Y. *Synlett* 2003, 1435.

⁵⁷¹ Darses, S.; Genet, J.-P. *Chem. Rev.* 2008, 108, 288.

⁵⁷² Molander, G. A.; Yun, C.-S.; Ribagorda, M.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 5534.

⁵⁷³ Dreher, S. D.; Dormer, P. G.; Sandrock, D. L.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 9257; Dreher, S. D.; Lim, S.-E.; Sandrock, D. L.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 3626.

⁵⁷⁴ Xia, M.; Chen, Z.-C. *Synth. Commun.* 1999, 29, 2457.

⁵⁷⁵ Molander, G. A.; Bernardi, C. R. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 8424.

⁵⁷⁶ Kabalka, G. W.; Al-Masum, M. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 632; Kabalka, G. W.; Zhou, L.-L.; Naravane, A. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 6887; Harker, R. L.; Crouch, R. D. *Synthesis* 2007, 25; Kabalka, G. W.; Naravane, A.; Zhao, L. L. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7091; Kabalka, G. W.; Al-Masum, M.; Mereddy, A. R.; Dadush, E. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 1133.

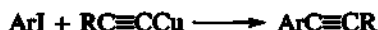
⁵⁷⁷ Cella, R.; Cunha, R. L. O. R.; Reis, A. E. S.; Pimenta, D. C.; Klitzke, C. F.; Stefani, H. A. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 244.

⁵⁷⁸ Ge, H.; Niphakis, M. J.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 3708.

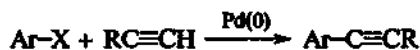
⁵⁷⁹ Wu, J.; Zhang, L.; Gao, K. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 5260.

13-13 Реакции сочетания арил-алкин

Алкинил-де-галогенирование и т. п.



Реакция арилгалогенидов с ацетиленидами меди с образованием 1-арил-алкинов известна как *сочетание Стефана—Кастро*⁵⁸⁰. Ацетиленовый фрагмент может содержать как алкильные, так и арильные заместители. В реакцию вступают разнообразные арилиодиды. Реакцией бензонитрила с алкинилцинкбромидом в присутствии Ni-катализатора, которая после электролиза дает диарилалкин, была продемонстрирована возможность замены цианогруппы на алкин⁵⁸¹. Известная разновидность такой реакции, в которой арилгалогенид в присутствии палладия реагирует с терминальным алкином с образованием 1-арилалкина, называется *сочетанием Соногашира*⁵⁸².



Терминальные арилалкины реагируют с арилиодидами и Pd(0)⁵⁸³ с образованием соответствующих диарилалкинов⁵⁸⁴, моноалкины получить еще легче⁵⁸⁵. Арилиодиды более реакционноспособны, чем арилфториды⁵⁸⁶. Алкины можно сочетать с гетероароматическими соединениями⁵⁸⁷. Как и для других катализируемых металлами реакций, отметим далее работы, посвященные различным условиям проведения реакций, включая использование разных катализаторов⁵⁸⁸, лигандов⁵⁸⁹, растворителей и добавок⁵⁹⁰.

⁵⁸⁰ Castro, C. E.; Stephens, R. D. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 2163; Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 3313. См. Sladkov, A. M.; Gol'ding, I. R. *Russ. Chem. Rev.* 1979, 48, 868; Bumagin, N. A.; Kalinovskii, I. O.; Ponomarev, A. B.; Beletskaya, I. P. *Doklad. Chem.* 1982, 265, 262.

⁵⁸¹ Penney, J. M.; Miller, J. A. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4989.

⁵⁸² Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* 1975, 4467; Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* 2007, 107, 874; Rossi, R.; Carpita, A.; Bellina, F. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1995, 27, 127; Sonogashira, K. в Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, NY, 1998, Chapter 5.

⁵⁸³ См. Novák, Z.; Szabó, A.; Répási, J.; Kotschy, A. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 3327.

⁵⁸⁴ Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 3679. См. Mori, A.; Shimada, T.; Kondo, T.; Sekiguchi, A. *Synlett* 2001, 649.

⁵⁸⁵ Liang, B.; Dai, M.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 391.

⁵⁸⁶ См. Mio, M. J.; Kopei, L. C.; Braun, J. B.; Gadzikwa, T. L.; Hull, K.; Brisbois, R. G.; Markworth, C. J.; Grieco, P. A. *Org. Lett.* 2002, 4, 3199.

⁵⁸⁷ Wolf, C.; Lerebours, R. *Org. Biomol. Chem.* 2004, 2, 2161; Chen, Y.; Markina, N. A.; Larock, R. C. *Tetrahedron* 2009, 65, 8908; R'kyek, O.; Halland, N.; Lindenschmidt, A.; Alonso, J.; Lindemann, P.; Urmann, M.; Nazaré, M. *Chemistry: Eur. J.* 2010, 16, 9986.

⁵⁸⁸ Yi, C.; Hua, R. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 2535; Tang, B. X.; Wang, F.; Li, J.-H.; Xie, Y.-X.; Zhang, M.-B. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 6294; Li, P.; Wang, L.; Li, H. *Tetrahedron* 2005, 61, 8633; Plenio, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 6954.

⁵⁸⁹ Mori, S.; Yanase, T.; Aoyagi, S.; Monguchi, Y.; Maegawa, T.; Sajiki, H. *Chemistry: European J.* 2008, 14, 6994.

⁵⁹⁰ См. Sakai, N.; Annaka, K.; Konakahara, T. *Org. Lett.* 2004, 6, 1527; Djakovitch, L.; Rollet, P. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 1367; Hierso, J.-C.; Fihri, A.; Amardell, R.; Meunier, P.; Doucet, H.; Santelli, M.; Ivanov, V. V. *Org. Lett.* 2004, 6, 3473.

Существуют варианты с применением меди⁵⁹¹ и варианты без лигандов⁵⁹². Описано сочетание без переходных металлов с применением 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-N-оксильного радикала в качестве окислителя⁵⁹³. Сообщалось о сочетании Соногашира в воде без меди⁵⁹⁴ и других реакциях, проводимых в водных средах⁵⁹⁵. Сочетание можно провести в водном этиленгликоле⁵⁹⁶ и ионных жидкостях⁵⁹⁷. Микроволновое облучение — важный инструмент для этой реакции⁵⁹⁸. Описано сочетание Соногашира на микросферах⁵⁹⁹, с наночастицами никеля⁶⁰⁰, с нанесенным на полимер арилиодидом для твердофазной реакции⁶⁰¹. Используют также катализаторы на полимерной подложке⁶⁰². Разработана методика с удалением побочно образующегося трифенилфосфина при добавлении смолы Меррифиладель⁶⁰³.

Сочетание алкинов с образованием диенов в ряде случаев представляет собой проблему, однако обычно преобладает сочетание арил-алкин⁶⁰⁴. Известно множество вариантов этого сочетания. Алкилы сочетаются с алкинами в условиях реакции Соногашира, включая неактивированные вторичные алкилгалогениды⁶⁰⁵. Сочетание пропаргилбромидов и арилиодидов в присутствии аминов дает ариламинометилалкины⁶⁰⁶. 4-Хлорацетофенон реагирует с 1-фенилэтином, что свидетельствует о совместимости карбонильной группы с этой реакцией⁶⁰⁷. В реакциях

⁵⁹¹ Yi, C.; Hua, R. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 2535; Cwik, A.; Hell, Z.; Figueras, F. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 3023; Komáromi, A.; Tolnai, G. L.; Novák, Z. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 7294; Teratani, T.; Ohtaka, A.; Kawashima, T.; Shimomura, O.; Nomura, R. *Synlett* 2010, 2271; Li, J.-H.; Zhang, X.-D.; Xie, Y.-X. *Synthesis* 2005, 804; Li, J.-H.; Zhang, X.-D.; Xie, Y.-X. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 4256; Ren, T.; Zhang, Y.; Zhu, W.; Zhou, J. *Synth. Commun.* 2007, 37, 3279; Bakherad, M.; Keivanloo, A.; Bahramian, B.; Hashemi, M. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 1557. Варианты с использованием Au-наночастиц: de Souza, R. O. M. A.; Bittar, M. S.; Mendes, L. V. P.; da Silva, C. M. F.; da Silva, V. T.; Antunes, O. A. C. *Synlett* 2008, 1777.

⁵⁹² Gholap, A. R.; Venkatesan, K.; Pasricha, R.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4869; Pan, C.; Luo, F.; Wang, W.; Ye, Z.; Cheng, J. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 5044.

⁵⁹³ Maji, M. S.; Murarka, S.; Studer, A. *Org. Lett.* 2010, 12, 3878.

⁵⁹⁴ Lipshutz, B. L.; Chung, D. W.; Rich, B. *Org. Lett.* 2008, 10, 3793; Guan, J. T.; Weng, T. Q.; Yu, G.-A.; Liu, S. H. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7129.

⁵⁹⁵ Özdemir, I.; Gürbüz, N.; Gök, Y.; Çetinkaya, E.; Çetinkaya, B. *Synlett* 2005, 2394; Chen, G.; Zhu, X.; Cai, J.; Wan, Y. *Synth. Commun.* 2007, 37, 1355.

⁵⁹⁶ Leadbeater, N. E.; Marco, M.; Tomlinack, B. *J. Org. Lett.* 2003, 5, 3919.

⁵⁹⁷ См. Fukuyama, T.; Shinmen, M.; Nishitani, S.; Sato, M.; Ryu, I. *Org. Lett.* 2002, 4, 1691; Park, S. B.; Alper, H. *Chem. Commun.* 2004, 1306; de Lima, P. G.; Antunes, O. A. C. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2506.

⁵⁹⁸ Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; van der Eyken, E. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 4713. См. также Kabalka, G. W.; Wang, L.; Nambodiri, V.; Pagni, R. M. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 515.

⁵⁹⁹ Liao, Y.; Fathi, R.; Reitman, M.; Zhang, Y.; Yang, Z. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1815; Gonthier, E.; Breinbauer, R. *Synlett* 2003, 1049.

⁶⁰⁰ Wang, M.; Li, P.; Wang, L. *Synth. Commun.* 2004, 34, 2803.

⁶⁰¹ Erdélyi, M.; Gogoll, A. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6431.

⁶⁰² Bakherad, M.; Amin, A. H.; Keivanloo, A.; Bahramian, B.; Raeissi, M. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 5653.

⁶⁰³ Lipshutz, B. H.; Blomgren, P. A. *Org. Lett.* 2001, 3, 1869.

⁶⁰⁴ См. Chow, H.-F.; Wan, C.-W.; Low, K.-H.; Yeung, Y.-Y. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 1910.

⁶⁰⁵ Altenhoff, G.; Würtz, S.; Glorius, F. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 2925.

⁶⁰⁶ Olivi, N.; Spruyt, P.; Peyrat, J.-F.; Alami, M.; Brion, J.-D. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2607.

⁶⁰⁷ Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8443.

сочетания можно использовать соли арилдиазония⁶⁰⁸. Аналогичное катализируемое Pd сочетание бромалкинов с гетероциклами также ведет к алкинильным производным⁶⁰⁹. Инамиды сочетаются в отсутствие меди⁶¹⁰.

Существуют разновидности реакции Sonoгашира, которые используют другие металлы как катализаторы или сокатализаторы. Известна реакция без палладия, но с комплексами меди в качестве катализатора⁶¹¹. Описаны катализируемые In реакции, в которых не используют Cu, Pd или фосфиновые лиганды⁶¹². Для катализа реакции Sonoгашира применяли Au(I)⁶¹³; есть реакции, катализируемые Ni⁶¹⁴ и Fe⁶¹⁵. Описано применение нитрида серебра в качестве катализатора⁶¹⁶. Превращение 1-литийалкинов в соответствующие алкинилцинкавые реагенты позволяет проводить сочетание с арилиодидами при использовании Pd-катализатора⁶¹⁷. 1-Литийалкины непосредственно сочетаются с арилбромидами в присутствии B(O-*i*Pr)₃ и Pd-катализатора⁶¹⁸, при этом алкинилбороновые кислоты генерируются *in situ*. Алкинилтриметилбораты лития также сочетаются с арилхлоридами⁶¹⁹. Терминальные алкины сочетаются с солями ацилпиридиния в присутствии Cu-катализатора, образуя при использовании хиральных лигандов продукты реакции с высокой энантиоселективностью⁶²⁰. Известно сочетание с алкинильными производными олова⁶²¹. Для переноса фенильной группы к атому углерода алкена в PhC≡CSiMe₃ используется производное трифенилсурьмы [Ph₃Sb(OAc)₂] в присутствии Pd- и Cu-катализаторов⁶²².

В вариантах таких реакций сочетания арил-алкин взаимодействие метилтиоалкинов (R-C≡C-SMe) с арилбороновыми кислотами в присутствии Pd-катализатора приводит к арилалкинам (R-C≡C-Ar)⁶²³. Трифторид бора инициирует катализируемое палладием кросс-сочетание 1-арилтриазенов с арилбороновыми кислотами⁶²⁴. Арилгалогениды сочетаются с алкинилтрифторборонатами (R-C≡C-BF₃K, реакция 12-28)

⁶⁰⁸ Fabrizi, G.; Goggiani, A.A.; Sferazza, A.; Cacchi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 4067.

⁶⁰⁹ Seregin, I. V.; Ryabova, V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 7742.

⁶¹⁰ Wakamatsu, H.; Takeshita, M. *Synlett* 2010, 2322.

⁶¹¹ Monnier, F.; Turtaut, F.; Duroure, L.; Taillefer, M. *Org. Lett.* 2008, 10, 3203. Вариант проведения этой реакции при использовании микроволнового облучения рассмотрен в Colacino, E.; Datch, L.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Synlett* 2007, 1279.

⁶¹² Borah, H. N.; Prajapati, D.; Boruah, R. C. *Synlett* 2005, 2823.

⁶¹³ Li, P.; Wang, L.; Wang, M.; You, F. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 5946. Однако см. Lauterbach, T.; Livendahl, M.; Rosellin, A.; Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* 2010, 12, 3006 и Panda, B.; Sarkar, T. K. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 301. См. также Beaumont, S. K.; Kyriakou, G.; Lambert, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 12246.

⁶¹⁴ Bakherad, M.; Keivanloo, A.; Mihanparast, S. *Synth. Commun.* 2010, 40, 179.

⁶¹⁵ Sawant, D. N.; Tambade, P. J.; Wagh, Y. S.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 2758.

⁶¹⁶ Li, P.; Wang, L. *Synlett* 2006, 2261.

⁶¹⁷ Anastasia, L.; Negishi, E. *Org. Lett.* 2001, 3, 3111.

⁶¹⁸ Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Schlama, T. *Org. Lett.* 2000, 2, 3559.

⁶¹⁹ Torres, G. H.; Choppin, S.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 1450.

⁶²⁰ Sun, Z.; Yu, S.; Ding, Z.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 9300.

⁶²¹ См. Jegannathan, M.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* 2004, 6, 2821.

⁶²² Kang, S.-K.; Ryu, H.-C.; Hong, Y.-T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2001, 736.

⁶²³ Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* 2001, 3, 91.

⁶²⁴ Saeki, T.; Son, E.-C.; Tamao, K. *Org. Lett.* 2004, 6, 617.

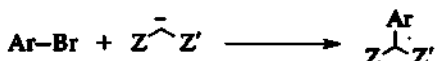
с использованием Pd-катализатора⁶²⁵. Арилиодиды также сочетаются с алкинилборатными комплексами лития $\text{Li}[\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{B}(\text{OR}')_3]$ с образованием арилалкинов⁶²⁶.

Диарилиодониевые соли реагируют с терминальными алкинами, с образованием фенилалкинов⁶²⁷. Вариантом сочетания с фенильной группой служит реакция $\text{Ph}_2\text{I}^+\text{OTf}^-$ с енинами с использованием Pd-катализатора⁶²⁸. Арилсульфонатные эфиры могут сочетаться с терминальными алкинами в полиметилгидроксисилоксане в присутствии Pd-катализатора⁶²⁹.

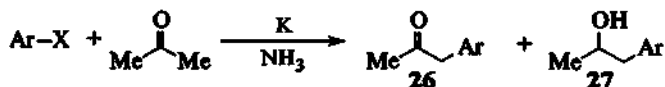
OS 11, 2009, 234.

13-14 Арилирование при атоме углерода, содержащем активный водород

Бис(этоксикарбонил)метил-де-галогенирование и т. п.



Арилирование соединений типа ZCH_2Z' аналогично реакции 10-67, где Z — электроноакцепторная группа (эфирная, цианогруппа, сульфонильная и т. д.). Обычно хорошие результаты⁶³⁰ дают активированные арилгалогениды. Например, обработка арилгалогенидов жидким аммиаком, содержащем натрий или калий, приводит к образованию соединений 26 и 27⁶³¹. В отсутствие натрия или калия, но при облучении раствора близким УФ-светом получают те же самые соединения, но в других соотношениях⁶³².



Кроме галогенов уходящими группами могут служить NR_3^+ , SAr и др.; реакция идет по механизму $S_{\text{RN}}1$. N-гетероциклические карбеновые лиганды в присутствии алкоксидных оснований способствуют сочетанию кетонов с арилгалогенидами по α -положению кетонов⁶³³. Реакция может идти и без добавления инициатора. Реакция 2-фторанизола, гексаметил-

⁶²⁵ Molander, G. A.; Katona, B. W.; Machrouhi, F. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 8416.

626 Oh, C. H.; Jung, S. H. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8513.

⁶²⁷ Kang, S.-K.; Yoon, S.-K.; Kim, Y.-M. *Org. Lett.* 2001, 3, 2697.

628 Radhakrishnan, U.; Stang, P. J. *Org. Lett.* 2001, 3, 859.

⁶²⁹ Gallagher, W. P.; Maleczka, Jr., R. E. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6775.

630 Есть доказательства как в пользу механизма $S_N\text{Ar}$ (см. Leffek, K. T.; Matinopoulos-Scordou, A. E. *Can. J. Chem.* 1977, 55, 2656, 2664), так и в пользу механизма $S_{RN}1$ (см. Zhang, X.; Yang, D.; Liu, Y.; Chen, W.; Cheng, J. *Res. Chem. Intermed.* 1989, 11, 281).

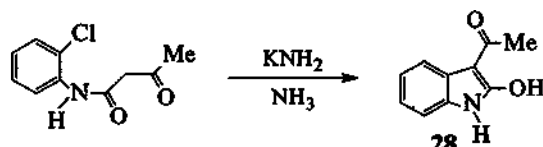
631 Rossi, R. A.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 3020; Bunnett, J. F.; Gloor, B. F. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 4156; 1974, 39, 382.

632 Rajan, S.; Muralimohan, K. *Tetrahedron Lett.* 1978, 483; Rossi, R. A.; Ak
Chem. 1980, 45, 1239; Beugelmans, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1984, 93, 547.

633 Matsubara, K.; Ueno, K.; Koga, Y.; Hara, K. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5069.

дисилазида калия и 4 экв. 2-цианопропана ведет к замещению атома фтора на CMe_2CN ⁶³⁴. Сложные β -кетозэфиры сочетаются с фторидами в присутствии CsOH и хиральных четвертичных аммониевых солей с образованием арилзамещенных соединений с хорошей энантиоселективностью⁶³⁵.

В реакции могут участвовать и неактивированные арилгалогениды, если обеспечить присутствие сильного основания (например, NaNH_2 ⁶³⁶ или ЛДА). Таким способом арилируются соединения типа $\text{ZCH}_2\text{Z}'$ и даже простые кетоны⁶³⁷ или сложные эфиры. Реакция с неактивированными галогенидами идет по ариновому механизму и представляет собой метод введения малонового эфира (или аналогичных соединений) в ароматическое кольцо. Основание выполняет две функции: оно удаляет протон из $\text{ZCH}_2\text{Z}'$ и катализирует ариновый механизм. Реакцию используют для замыкания цикла, например при получении индола **28**⁶³⁸.



Описана аналогичная реакция с использованием Pd-катализатора⁶³⁹. Нитроэтан можно превратить в 2-фенилнитроэтан при участии бромбензола и Pd-катализатора⁶⁴⁰. Палладиевый катализ был использован для α -ариллирования кетонов⁶⁴¹ и α -ариллирования сложных эфиров⁶⁴². В присутствии Pd-катализатора малоновые эфиры сочетаются с арилгалогенидами⁶⁴³, а бис(сульфоны) $[\text{CH}_2(\text{SO}_2\text{Ar})_2]$ реагируют с арилгалогенидами⁶⁴⁴. Для инициирования этой реакции также используют соли железа(II)⁶⁴⁵. Сочетание активных метиленовых соединений и неактивированных галогенидов можно осуществить при катализе галогенидами меди¹⁰³ (реакция Хартли)⁶⁴⁶. Такого же результата достигают при использовании $\text{CH}_2(\text{CN})_2$

⁶³⁴ Caron, S.; Vasquez, E.; Wojcik, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 712.

⁶³⁵ Bella, M.; Kobbeltgaard, S.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3670.

⁶³⁶ Leake, W. W.; Levine, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 1169, 1627.

⁶³⁷ См. Caubere, P.; Guillaumet, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1972, 4643, 4649.

⁶³⁸ Bunnett, J. F.; Kato, T.; Flynn, R.; Skorecz, J. A. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 1. См. Biehl, E. R.; Khanapure, S. P. *Acc. Chem. Res.* 1989, 22, 275; Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*, Academic Press, NY, 1967, pp. 150–164. См. также Kessar, S. V. *Acc. Chem. Res.* 1978, 11, 283.

⁶³⁹ You, J.; Verkade, J. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5051.

⁶⁴⁰ Vogl, E. M.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 106.

⁶⁴¹ Grasa, G. A.; Colacot, T. J. *Org. Lett.* 2007, 9, 5489.

⁶⁴² Hama, T.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* 2008, 10, 1545, 1549; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* 2009, 11, 1773.

⁶⁴³ Aramendia, M. A.; Borau, V.; Jiménez, C.; Marinas, J. M.; Ruiz, J. R.; Urbano, F. J. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2847.

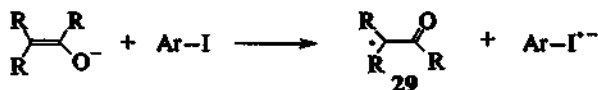
⁶⁴⁴ Kashin, A. N.; Mitin, A. V.; Beletskaya, I. P.; Wife, R. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2539.

⁶⁴⁵ Galli, C.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3041.

⁶⁴⁶ См. Osuka, A.; Kobayashi, T.; Suzuki, H. *Synthesis* 1983, 67; Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* 2002, 4, 269.

и Ni-катализатора⁶⁴⁷. Вариантом реакций α -арилрования служит взаимодействие α -галогенкарбонильных соединений с арилбороновыми кислотами в присутствии Ni-катализатора⁶⁴⁸. Малоновый эфир и сложные β -кетоефиры можно арилировать с высокими выходами по α -атому углерода при обработке арилсвинцтрикарбоксилатами $[\text{ArPb}(\text{OAc})_3]$ ⁶⁴⁹ с карбонатом трифенилвисмута $(\text{Ph}_3\text{BiCO}_3)$ ⁶⁵⁰ или другими висмутсодержащими реагентами⁶⁵¹. В родственных процессах используется ацетат марганца(III), который способствует превращению смеси ArH и $\text{ZCH}_2\text{Z}'$ в ArCHZZ' ⁶⁵². Применялись также арилцинкавые реагенты⁶⁵³.

Енолят-ионы кетонов реагируют с PhI в темноте⁶⁵⁴. В этом случае предполагается⁶⁵⁵, что инициирование происходит образующимся радикалом (например, 29).



Такая реакция идет по SET-механизму (см. разд. 10.2). Для замыкания цикла⁶⁵⁶ применяли фотостимуляцию. В некоторых примерах межмолекулярных реакций показано, что уходящая группа влияет на соотношение продуктов, даже если она уходит в момент образования продуктов⁶⁵⁷.

Реакции енолят-анионов кетонов и альдегидов, получаемых *in situ* при действии подходящего основания, с алкилгалогенидами осуществляются при использовании Pd-катализатора⁶⁵⁸. Образование енолят-анионов сопряженных кетонов (циклогексенона) при реакции с ЛДА (см. т. 1, разд. 8.6, п. 7) в присутствии Ph_3BiCl_2 ведет к α -фенилсопряженным кетонам (6-фенилциклогекс-2-енонам)⁶⁵⁹. Эфиры реагируют с TiCl_4 и N,N -диметиланилином с образованием *пара*-замещенного продукта ($\text{Me}_2\text{N-Ar-2Et}$)⁶⁶⁰. Известно катализируемое никелем α -арилрование

⁶⁴⁷ Cristau, H. J.; Vogel, R.; Taillefer, M.; Gadras, A. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8457.

⁶⁴⁸ Liu, C.; He, C.; Shi, W.; Chen, M.; Lei, A. *Org. Lett.* 2007, 9, 5601.

⁶⁴⁹ Elliott, G. I.; Konopelski, J. P.; Olmstead, M. M. *Org. Lett.* 1999, 1, 1867 и ссылки № 3–7 там же.

⁶⁵⁰ См. Elliott, G. I.; Konopelski, J. P. *Tetrahedron* 2001, 57, 5683.

⁶⁵¹ Barton, D. H. R.; Blazejewski, J.; Charplot, B.; Finet, J.; Motherwell, W. B.; Papoula, M. T. B.; Stanforth, S. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1985, 2667; O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Jacobsen, W. N.; Ma, Y. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 3913.

⁶⁵² Citterio, A.; Santi, R.; Fiorani, T.; Strologo, S. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 2703; Citterio, A.; Fancelli, D.; Finzi, C.; Pesce, L.; Santi, R. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 2713.

⁶⁵³ Lundin, P. M.; Esquivias, J.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 154.

⁶⁵⁴ Scamehorn, R. G.; Hardacre, J. M.; Lukanich, J. M.; Sharpe, L. R. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 4881.

⁶⁵⁵ Aoki, S.; Fujimura, T.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 3296.

⁶⁵⁶ Cm. Semmelhack, M. F.; Bargar, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 7765; Bard, R. R.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1546.

⁶⁵⁷ Bard, R. R.; Bunnett, J. F.; Creary, X.; Tremelling, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 2852; Tremelling, M. J.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 7375.

⁶⁵⁸ Cm. Culkun, D. A.; Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, 234.

⁶⁵⁹ Arnould, T.; Barton, D. H. R.; Normant, J.-F.; Doris, E. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 6915.

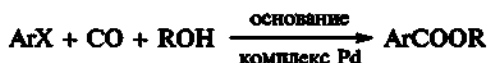
⁶⁶⁰ Periasamy, M.; Kishore Babu N.; Jayakumar, K. N. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8939.

енолят-анионов кетонов⁶⁶¹. Енолят-анионы лактамов реагируют с арилгалогенидами в присутствии Pd-катализатора через 3-ариллактамы⁶⁶². Если енолят-анионы кетонов генерируются в присутствии Pd-катализатора и хирального фосфинового лиганда, α-арилкетоны образуются с высокой энантиоселективностью⁶⁶³.

OS V, 12, 263; VI, 36, 873, 928; VII, 229.

13-15 Превращение ароматических субстратов в карбоновые кислоты и их производные, альдегиды и кетоны⁶⁶⁴

Алкоксикарбонил-де-галогенирование и т. п.



Карбонилирование арилгалогенидов⁶⁶⁵ и арилтрифлатов⁶⁶⁶ монооксидом углерода, спиртами и основанием (которое дает алкоксид) в присутствии палладиевого катализатора приводит к образованию сложных эфиров. В реакцию также вступают алкилгалогениды. Кроме того, ароматические карбоновые кислоты получают из арилиодидов при нагревании в ДМФА с формиатом лития, LiCl, уксусным ангидридом и Pd-катализатором⁶⁶⁷. Соответствующие эфиры образуются даже в реакциях со стерически затрудненными алкоксидами⁶⁶⁸. Замена ROH на H₂O, RNH₂ или карбоксилаты щелочных металлов и кальция⁶⁶⁹ приводит к получению, соответственно, карбоновых кислот⁶⁷⁰, амидов⁶⁷¹ или смешанных ангидридов⁶⁷². Образование эфиров посредством карбонилирования было осуществлено в сверхкритическом CO₂ (см. т. 1, гл. 9.4.2)⁶⁷³. Реакции карбонилирования также способствует микроволновое облучение⁶⁷⁴.

Для превращения иодбензола в бутилбензоат в присутствии CO и бутанола разработана методика с использованием палладия, нанесенно-

⁶⁶¹ Chen, G.; Kwong, F. Y.; Chan, H. O.; Yu, W.-Y.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* 2006, 1413.

⁶⁶² Cossy, J.; de Filippis, A.; Pardo, D. G. *Org. Lett.* 2003, 5, 3037.

⁶⁶³ Hamada, T.; Chieffi, A.; Ahman, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 1261.

⁶⁶⁴ См. Weil, T. A.; Cassar, L.; Foa, M. в Wender, I.; Pino, P. *Organic Synthesis Via Metal Carbonyls*, Vol. 2, Wiley, NY, 1977, pp. 517–543.

⁶⁶⁵ Liu, J.; Liang, B.; Shu, D.; Hu, Y.; Yang, Z.; Lei, A. *Tetrahedron* 2008, 64, 9581; Berger, P.; Bessmermykh, A.; Caille, J.-C.; Mignonac, S. *Synthesis* 2006, 3106.

⁶⁶⁶ Garrido, F.; Raepel, S.; Mann, A.; Lautens, M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 265.

⁶⁶⁷ Sacchi, S.; Babrizi, G.; Gogglamani, A. *Org. Lett.* 2003, 5, 4269.

⁶⁶⁸ Antebi, S.; Arya, P.; Manzer, L. E.; Alper, H. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6623. Интересный вариант с образованием лактонового кольца см. в Cho, C. S.; Back, D. Y.; Shim, S. C. *J. Heterocyclic Chem.* 1999, 36, 289.

⁶⁶⁹ Pri-Bar, I.; Alper, H. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 36.

⁶⁷⁰ См. Bumagin, N. A.; Nikitin, K. V.; Beletskaya, I. P. *Doklad. Chem.* 1990, 312, 149.

⁶⁷¹ Wan, Y.; Alterman, M.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6232.

⁶⁷² См. Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, NY, 1985, pp. 348–358.

⁶⁷³ Albaneze-Walker, J.; Bazaral, C.; Leavey, T.; Dormer, P. G.; Murry, J. A. *Org. Lett.* 2004, 6, 2097.

⁶⁷⁴ Kormos, C. M.; Leadbeater, N. E. *Synlett* 2006, 1663.

го на силикагель⁶⁷⁵. По этой же методике 2-хлорпиридин был превращен в бутиловый эфир пиридин-2-карбоновой кислоты⁶⁷⁶. Вместо CO можно использовать дикобальгексакарбонил $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ ⁶⁷⁷. Нагревание арил-иодида, CO в этаноле и ДБУ с Pd-катализатором дает этиловые эфиры арил-карбоновых кислот⁶⁷⁸. Аналогичный результат дает нагревание арилиодида в этаноле с триэтиламино, CO и Pd/C⁶⁷⁹. Фенолы и арилгалогениды реагируют в присутствии Pd-катализатора; карбонилирование ведет к феноливым эфирам⁶⁸⁰. Бистрифторацетаты арилталлия $[\text{ArTi}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2]$; см. реакцию 12-23] можно карбонилировать действием CO, спирта и PdCl_2 ⁶⁸¹. Отметим метод получения селеновых эфиров (ArCOSeAr) из арилиодидами, CO, PhSeSnBu_3 и Pd-катализатора⁶⁸². Известна реакция аминкарбонилирования⁶⁸³.

Модифицированная методика позволяет синтезировать кетоны, а из арилиодидами получать альдегиды⁶⁸⁴. Арилкетоны могут быть получены из арилтриметилсиланов (ArSiMe_3) и ацилхлоридов в присутствии AlCl_3 ⁶⁸⁵. Ариллигидные производные и реактивы Гриньяра реагируют с пентакарбонилем железа с образованием альдегидов ArCHO ⁶⁸⁶. Реакция CO с арил-литием может идти по механизму с переносом электрона⁶⁸⁷. Арилиодидами превращаются в несимметричные диарилкетоны при обработке арил-меркуралогенидами и карбонилем никеля: $\text{ArI} + \text{Ar'HgX} + \text{Ni}(\text{CO})_4 \rightarrow \text{ArCOAr'}$ ⁶⁸⁸. Арилиодидами карбонилируются CO и R_3In с образованием арилалкилкетонов⁶⁸⁹. Арилиодидами сочетаются с хлорангидридами ароматических кислот в присутствии комплексов In с образованием диарил-кетонов⁶⁹⁰. В аналогичную реакцию вступают ртутьорганические соединения⁶⁹¹. Арилсвинцовый реагент $[\text{PhPb}(\text{OAc})_2]$ был превращен в бен-

⁶⁷⁵ Cai, M.-Z.; Song, C.-S.; Huang, X. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1997, 2273.

⁶⁷⁶ Beller, M.; Mägerlein, W.; Indolese, A. F.; Fischer, C. *Synthesis* 2001, 1098.

⁶⁷⁷ Brunet, J.; Sidot, C.; Caubere, P. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 1166. См. также Kudo, K.; Shibata, T.; Kashimura, T.; Mori, S.; Sugita, N. *Chem. Lett.* 1987, 577.

⁶⁷⁸ Ramesh, C.; Kubota, Y.; Miwa, M.; Sugi, Y. *Synthesis* 2002, 2171.

⁶⁷⁹ Ramesh, C.; Nakamura, R.; Kubota, Y.; Miwa, M.; Sugi, Y. *Synthesis* 2003, 501.

⁶⁸⁰ Watson, D. A.; Fan, X.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7096.

⁶⁸¹ Larock, R. C.; Fellows, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 1900.

⁶⁸² Nishiyama, Y.; Tokunaga, K.; Kawamatsu, H.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1507.

⁶⁸³ Wu, X.; Larhed, M. *Org. Lett.* 2005, 7, 3327; Ju, J.; Jeong, M.; Moon, J.; Jung, H. M.; Lee, S. *Org. Lett.* 2007, 9, 4615; Csajági, C.; Borcsék, B.; Niesz, K.; Kovács, I.; Székelyhídi, Z.; Bajkó, Z.; Úrge, L.; Darvas, F. *Org. Lett.* 2008, 10, 1589; Letavica, M. A.; Ly, K. S. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 2339; Tambade, P. J.; Patil, Y. P.; Bhanushali, M. J.; Bhanage, B. M. *Synthesis* 2008, 2347.

⁶⁸⁴ Ryu, I.; Kusano, K.; Masumi, N.; Yamazaki, H.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 6887.

⁶⁸⁵ Dey, K.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M. *Organomet. Chem. Synth.* 1971, 1, 151.

⁶⁸⁶ Yamashita, M.; Miyoshi, K.; Nakazono, Y.; Suemitsu, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1982, 55, 1663.

⁶⁸⁷ Nudelman, N. S.; Doctorovich, F. *Tetrahedron* 1994, 50, 4651.

⁶⁸⁸ Ryu, I.; Ryang, M.; Rhee, I.; Omura, H.; Murai, S.; Sonoda, N. *Synth. Commun.* 1984, 14, 1175 и ссылки, приведенные там же. См. Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* 1989, 2049.

⁶⁸⁹ Lee, S. W.; Kee, K.; Seomoon, D.; Kim, S.; Kim, H.; Kim, H.; Shim, E.; Lee, M.; Lee, S.; Kim, S.; Lee, P. H. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4852.

⁶⁹⁰ Papoian, V.; Minchan, T. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7376.

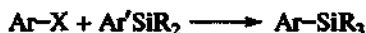
⁶⁹¹ Baird, Jr., W. C.; Hartgerink, R. L.; Surridge, J. H. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4601.

зофенон при использовании NaOMe, CO и палладиевого катализатора⁶⁹². Арилиодиды, содержащие *орто*-заместитель с β -цианогруппой, которая служит источником карбонильной группы, превращаются в бициклические кетоны с применением Pd-катализатора при 130 °C в водном ДМФА⁶⁹³.

Диарилкетоны можно также получить при сочетании арилиодидов с фенилбороновой кислотой (реакция 12-28) в присутствии CO и Pd-катализатора⁶⁹⁴. Эта реакция была распространена на гетероциклические системы с получением фенил-4-пиридилкетона из фенилбороновой кислоты и 4-иодпиридина⁶⁹⁵. 2-Бромпиридин сочетается с фенилбороновой кислотой, CO и Pd-катализатором с образованием фенил-2-пиридилкетона⁶⁹⁶. Карбонилирование алкинов и арилгалогенидов CO в присутствии Pd- или Cu-катализаторов приводит к алкинилкетонам $[RC\equiv C(C=O)Ar]$ ⁶⁹⁷.

13-16 Арилирование силанов

Силил- и силилокси-де-галогенирование, арил-де-силилирование и т. п.



При катализе переходными металлами (например, палладием) триалкоксисиланы $[HSi(OR)_3]$ реагируют с арилгалогенидами с образованием соответствующих арилсиланов⁶⁹⁸. Это превращение служит альтернативой сочетанию Сузуки (реакция 13-12)⁶⁹⁹. Изучалось влияние заместителей при кремнии на реакцию кросс-сочетания⁷⁰⁰. Аналогичная реакция наблюдается с использованием Rh-катализатора⁷⁰¹. Сочетание арилгалогенидов с триалкилсиланами ($HSiR_3$) в присутствии Pd⁷⁰² или Rh-катализатора⁷⁰³ либо PtO_2 ⁷⁰⁴ приводит к арилсиланам. В катализируемых палладием реакциях кросс-сочетания получаются циклические алкоксисиланы⁷⁰⁵.

⁶⁹² Kang, S.-K.; Ryu, H.-C.; Choi, S.-C. *Synth. Commun.* 2001, 31, 1035.

⁶⁹³ Pletnev, A. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 9428.

⁶⁹⁴ Ishiyama, T.; Kizaki, H.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7595.

⁶⁹⁵ Couve-Bonnaire, S.; Caprentier, J.-F.; Mortreux, A.; Castanet, Y. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3689.

⁶⁹⁶ Maerten, E.; Hassouna, F.; Couve-Bonnaire, S.; Mortreux, A.; Carpentiere, J.-F.; Castanet, Y. *Synlett* 2003, 1874.

⁶⁹⁷ Ahmed, M. S. M.; Mori, A. *Org. Lett.* 2003, 5, 3057. Для реакции, катализируемой Pd, см. Liang, B.; Huang, M.; You, Z.; Xiong, Z.; Lu, K.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 6097.

⁶⁹⁸ Yamanol, Y.; Nishihara, H. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 6671; Gordillo, Á.; de Jesús, E.; López-Mardomingo, C. *Org. Lett.* 2006, 8, 3517; Murata, M.; Yamasaki, H.; Ueta, T.; Nagata, M.; Ishikura, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Tetrahedron* 2007, 63, 4087; Murata, M.; Yoshida, S.; Nirci, S.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Synlett* 2006, 118; Ye, Z.; Chen, F.; Luo, F.; Wang, W.; Lin, B.; Jia, X.; Cheng, J. *Synlett* 2009, 2198. См. также Denmark, S. E.; Kallemeyn, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 15958.

⁶⁹⁹ Seganish, W. M.; DeShong, P. *Org. Lett.* 2004, 6, 4379.

⁷⁰⁰ Denmark, S. E.; Neuville, L.; Christy, M. E. L.; Tymonko, S. A. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 8500.

⁷⁰¹ Murata, M.; Ishikura, M.; Nagata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Org. Lett.* 2002, 4, 1843.

⁷⁰² Yamanol, Y. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 9607.

⁷⁰³ Omachi, H.; Itami, K. *Chem. Lett.* 2009, 38, 186.

⁷⁰⁴ Hamze, A.; Provot, O.; Alami, M.; Brion, J.-D. *Org. Lett.* 2006, 8, 931.

⁷⁰⁵ Nakao, Y.; Imanaka, H.; Sahoo, A. K.; Yada, A.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6952.

Винилсиланы сочетаются с арилгалогенидами с образованием арилалкенов⁷⁰⁶. В реакцию вступают дисиланы в присутствии Pd-катализатора⁷⁰⁷. Арилсиланы можно сочетать с арилиодидами с применением Pd-катализатора⁷⁰⁸ и в водных средах⁷⁰⁹. В присутствии Pd-катализатора арилсиланы реагируют с алкилгалогенидами с образованием соответствующих аренов⁷¹⁰.

Другие разновидности реакции включают превращение винилсилана в стирол при обработке фторидом тетрабутиламмония (Bu_4NF , ТБАФ), арилиодидами с участием Pd-катализатора⁷¹¹. Арилсиланы сочетаются с алкенами с образованием производных стирола при использовании ацетата палладия в атмосфере кислорода⁷¹² или ТБАФ и Ir-катализатора⁷¹³. Арилиодидами можно сочетать с 1-метил-1-винил- и 1-метил-1-(пропен-2-ил) силациклубутанами с десиличиванием с применением Pd-катализатора и ТБАФ; реакция приводит к соответствующим производным стирола⁷¹⁴. Арилсиланы сочетаются с арилиодидами при использовании Ag_2O и Pd-катализатора⁷¹⁵, а арилсилоксаны $[\text{ArSi}(\text{OR})_3]$ в этих же условиях — с арилгалогенидами⁷¹⁶. 1-Триалкилсилилалкины ($\text{R}_3\text{Si}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}'$) сочетаются с арилиодидами в присутствии Pd-катализатора⁷¹⁷.

В альтернативном процессе ариллитиевый реагент реагирует с силоксаном $[\text{Si}(\text{OR})_4]$ с образованием арильных производных $[\text{ArSi}(\text{OR})_3]$ ⁷¹⁸. Диарильные производные получают из арилгалогенидов аналогичным путем⁷¹⁹. Арилсилоксаны сочетаются также с производными анилина по орто-положению⁷²⁰.

Реакцией NaBPh_4 (тетрафенилбората натрия) с силилдихлоридом (Ph_2SiCl_2) получают дифенилы⁷²¹.

⁷⁰⁶ Denmark, S. E.; Tymonko, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8004; Denmark, S. E.; Butler, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 3690.

⁷⁰⁷ McNeill, E.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* 2007, 9, 3785.

⁷⁰⁸ Denmark, S. E.; Wu, Z. *Org. Lett.* 1999, 1, 1495; Lee, H. M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* 2000, 2, 2053.

⁷⁰⁹ Denmark, S. E.; Ober, M. H. *Org. Lett.* 2003, 5, 1357.

⁷¹⁰ Lee, J.-Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 5616.

⁷¹¹ Hanamoto, T.; Kobayashi, T. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6354. См. также Taguchi, H.; Ghoroku, K.; Tadaki, M.; Tsubouchi, A.; Takeda, T. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 8450.

⁷¹² Parrish, J. P.; Jung, Y. C.; Shin, S. I.; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7127.

⁷¹³ Koike, T.; Du, X.; Sanada, T.; Danda, Y.; Mori, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 89.

⁷¹⁴ Denmark, S. E.; Wang, Z. *Synthesis* 2000, 999.

⁷¹⁵ Hirabayashi, K.; Kawashima, J.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Org. Lett.* 1999, 1, 299.

⁷¹⁶ Mowery, M. E.; DeShong, P. *Org. Lett.* 1999, 1, 2137.

⁷¹⁷ Kabalka, G. W.; Wang, L.; Pagni, R. M. *Tetrahedron* 2001, 57, 8017; Denmark, S. E.; Tymonko, S. A. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9151.

⁷¹⁸ Manoso, A. S.; Ahn, C.; Soheili, A.; Handy, C. J.; Correia, R.; Seganiash, W. M.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8305.

⁷¹⁹ Mori, A.; Suguro, M. *Synlett* 2001, 845; Murata, M.; Shimazaki, R.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Synthesis* 2001, 2231.

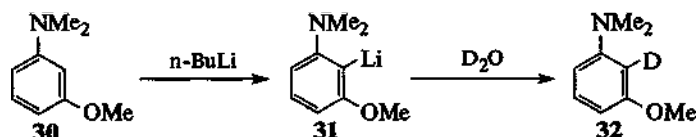
⁷²⁰ Yang, S.; Li, B.; Wan, X.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 6066.

⁷²¹ Sakurai, H.; Morimoto, C.; Hirao, T. *Chem. Lett.* 2001, 1084. См. также Powell, D. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 7788.

13.3.2. Водород в качестве уходящей группы⁷²²

13-17 Алкилирование и арилирование

Алкилирование или алкил-де-гидрирование и т. п.



Алкилирование ароматического кольца рассматривалось при обсуждении реакции 10-57. Реакция ароматического ядра с литийорганическими соединениями за счет обмена Li-H может приводить к получению ариллития. При наличии активирующих заместителей в арилгалогенидах или в отсутствии диаминных добавок реакция идет, как правило, медленно⁷²³. Однако при наличии гетероатомного заместителя, как в соединении 30, реакция идет легко и литий вступает в положение 2 (как в 31)⁷²⁴. Такая региоселективность, очень ценная в синтетическом плане, известна как *прямое орто-металлирование*⁷²⁵ (реакция 10-57). Последующая реакция с подходящим электрофильным агентом (например, D₂O) ведет к соединению 32. Ариллитиевые реагенты обладают арилирующей способностью. Реакция идет по механизму присоединения-отщепления, образующийся аддукт можно выделить⁷²⁶. При нагревании аддукта LiH отщепляется и получается продукт алкилирования. По отношению к атому углерода в положении 2 первая стадия процесса такая же, как при S_NAr-механизме. Различие заключается лишь в том, что неподеленная электронная пара атома азота объединяется с атомами лития и таким образом лишней паре электронов кольца есть куда деться: она становится новой неподеленной парой атома азота.

Для реакций литиирования с использованием системы ТМЭДА/n-BuLi ориентирующие эффекты были поставлены под сомнение (индуцированный комплексобразованием эффект соседней группы)⁷²⁷; остается неясным, есть ли они в других системах, в частности в системах с сильно координирующими группами (например, карбаматами)⁷²⁸. Положение 2 более кислое, чем 3 (см. т. 1, табл. 8.1), однако отрицательный заряд на атоме углерода в положении 3 находится в более выгодной позиции для

⁷²² См. Chupakhin, O. N.; Postovskii, I. Ya. *Russ. Chem. Rev.* 1976, 45, 454; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; van der Plas, H. C. *Tetrahedron* 1988, 44, 1.

⁷²³ См. Becht, J.-M.; Gissot, A.; Wagner, A.; Misokowski, C. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 9331.

⁷²⁴ Slocum, D. W.; Jennings, C. A. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 3653. Однако региоселективность может зависеть от условий реакции: см. Meyers, A. I.; Avila, W. B. *Tetrahedron Lett.* 1980, 3335.

⁷²⁵ См. Snieckus, V. *Chem. Rev.* 1990, 90, 879; Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Org. React.* 1979, 26, 1; Green, L.; Chauder, B.; Snieckus, V. *J. Heterocyclic Chem.* 1999, 36, 1453. См. также Green, L.; Chauder, B.; Snieckus, V. *J. Heterocyclic Chem.* 1999, 36, 1453; Slocum, D. W.; Dietzel, P. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1823.

⁷²⁶ Armstrong, D. R.; Mulvey, R. E.; Barr, D.; Snaith, R.; Reed, D. *J. Organomet. Chem.* 1988, 350, 191.

⁷²⁷ Chadwick, S. T.; Rennels, R. A.; Rutherford, J. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 8640.

⁷²⁸ Hay, D. R.; Song, Z.; Smith, S. G.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 8145.

стабилизации Li^+ . Эффект комплексообразования не всегда влияет на реакцию литиирования⁷²⁹. В качестве субстратов для *орто*-металлирования применяли *N,N*-диалкиларил-*O*-сульфаматы⁷³⁰. Сообщалось об успешном введении в реакцию фенилазиридинов⁷³¹. Синтез *орто*-арилмагниевого соединений проводили с использованием оснований типа $(\text{R}_2\text{N})_2\text{Mg}$ ⁷³². Описано направленное *мета*-металлирование с использованием облегчаемым щелочными металлами введением цинка⁷³³. На примере различных субстратов был изучен механизм *орто*-литоирования арилоксазолинов с применением бутиллития⁷³⁴.

Бензол, нафталин и фенантрен поддаются алкилированию алкиллитиевыми реагентами, хотя обычно эти субстраты металлируются (реакция 12-22)⁷³⁵; для алкилирования нафталина⁷³⁶ были использованы реактивы Гриньяра. По-видимому, в этих случаях также реализуется механизм присоединения—отщепления. Защищенная форма бензальдегида (в форме бензилимина) также алкилируется бутиллитием в *орто*-положение⁷³⁷. Реакция алкилирования гетероциклических азотсодержащих соединений⁷³⁸ алкиллитиевыми реагентами носит название *алкилирования по Циглеру*. Реакция 2-хлорпиридина с 3 экв. $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}-\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OLi}$, а затем с иодистым метилом дает 2-хлор-6-метилпиридин⁷³⁹. Следует отметить, что обмен $\text{H}-\text{Li}$ происходит быстрее, чем $\text{Li}-\text{Cl}$. Обработка 2-хлор-5-фенилпиридина *трет*-бутиллитием ведет к литоированию бензольного кольца с большей скоростью, чем обмен $\text{Cl}-\text{Li}$, и в результате последующей обработки диметилсульфатом образуется 2-хлор-5-(2-метиленил)пиридин⁷⁴⁰. Реакция *N*-триизопропилсилилиндола с *трет*-бутиллитием, а затем с иодистым метилом приводит к образованию 3-метилпроизводного⁷⁴¹. Алкилированию также поддаются гетероароматические соединения. Пиррол, например, реагирует с аллилгалогенидами и цинком с образованием преимущественно 3-замещенных пирролов⁷⁴².

⁷²⁹ Chadwick, S. T.; Rennels, R. A.; Rutherford, J. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 8640; Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* 1992, 25, 448. Обсуждение возможных механизмов: Nguyen, T.-H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Org. Lett.* 2005, 7, 2445.

⁷³⁰ Macklin, T. K.; Snieckus, V. *Org. Lett.* 2005, 7, 2519.

⁷³¹ Capriati, V.; Florio, S.; Luisi, R.; Musio, B. *Org. Lett.* 2005, 7, 3749.

⁷³² Eaton, P. E.; Lee, C.; Xiong, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8016. См. также Kronenburg, C. M. P.; Rijnberg, E.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Kooijman, H.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Gossage, R. A.; van Koten, G. *Chemistry: European J.* 2005, 11, 253.

⁷³³ Armstrong, D. R.; Clegg, W.; Dale, S. H.; Hevia, E.; Hogg, L. M.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 3775.

⁷³⁴ Chadwick, S. T.; Ramirez, A.; Gupta, L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 2259.

⁷³⁵ Eppley, R. L.; Dixon, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 1606.

⁷³⁶ Bryce-Smith, D.; Wakefield, B. J. *Tetrahedron Lett.* 1964, 3295.

⁷³⁷ Flippin, L. A.; Carter, D. S.; Dubree, N. J. P. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3255.

⁷³⁸ См. Vorbrüggen, H.; Maas, M. *Heterocycles*, 1988, 27, 2659. См. также Comins, D. L.; O'Connor, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1988, 44, 199.

⁷³⁹ Choppin, S.; Gros, P.; Fort, Y. *Org. Lett.* 2000, 2, 803.

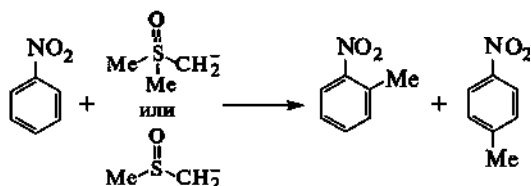
⁷⁴⁰ Fort, Y.; Rodriguez, A. L. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4918.

⁷⁴¹ Matsuzono, M.; Fukuda, T.; Iwao, M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7621.

⁷⁴² Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, P. M.; Srinivas, Ch. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5185.

Меркурирование ароматических соединений⁷⁴³ можно осуществить солями ртути, наиболее часто используется $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ⁷⁴⁴, при этом образуется ArHgOAc . Это обычное ароматическое электрофильное замещение, происходящее по механизму с участием аренииевого иона (см. т. 2, разд. 11.1.1)⁷⁴⁵. Ароматические соединения можно также превратить в бис(трифторацетаты) арилталлия $[\text{ArTi}(\text{OOCF}_3)_2]$ обработкой трифторацетатом таллия(III)⁷⁴⁶ в трифторуксусной кислоте⁷⁴⁷. Из этих таллиевых соединений можно получить фенолы, арилиодиды или фториды (реакция 12-31), арилцианиды (12-34), ароматические нитросоединения⁷⁴⁸ и эфиры (12-33). Ввести таллий достаточно сложно — механизм включает перенос электрофила и электрона⁷⁴⁹. При реакции с другими ароматическими соединениями могут образовываться промежуточные комплексы металлов. Арилиодиды реагируют с бензолом в присутствии Ir -катализатора с образованием диариллов⁷⁵⁰. Анилиновые производные реагируют с TiCl_4 с образованием продуктов парагомосочетания ($\text{R}_2\text{N}-\text{Ar}-\text{Ar}-\text{NR}_2$)⁷⁵¹.

Ароматические нитросоединения можно метилировать действием диметоксисульфонилметилида⁷⁵² или метилсульфенил-карбаниона (получаемого из ДМСО действием сильных оснований)⁷⁵³:



Особенно привлекательны реакции с серосодержащими карбанионами, поскольку ни один из указанных субстратов не удается метилировать по методу Фриделя—Крафтса (реакция 11-10).

⁷⁴³ См. Larock, R. C. *Organomercury Compounds in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1985, pp. 60–97; Wardell, J. L. в Zuckerman, J. J. *Inorganic Reactions and Methods*, Vol. 11, VCH, NY, 1988, pp. 308–318.

⁷⁴⁴ См. Butler, R. N. в Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 4, Wiley, NY, 1981, pp. 1–145.

⁷⁴⁵ См. Taylor, R. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 13, Elsevier, NY, 1972, pp. 186–194. , Сообщалось об альтернативном механизме, включающем образование радикальных катионов: Courtneidge, J. L.; Davies, A. G.; McGuchan, D. C.; Yazdi, S. N. *J. Organomet. Chem.* 1988, 341, 63.

⁷⁴⁶ См. Uemura, S. в Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 5, Wiley, NY, 1983, pp. 165–241.

⁷⁴⁷ Taylor, E. C.; Kienzle, F.; McKillop, A. *Org. Synth.* VI, 826; Taylor, E. C.; Katz, A. H.; Alvarado, S. I.; McKillop, A. *J. Organomet. Chem.* 1985, 285, C9. См. Usyatinskii, A. Ya.; Bregadze, V. I. *Russ. Chem. Rev.* 1988, 57, 1054.

⁷⁴⁸ Uemura, S.; Toshimitsu, A.; Okano, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1976, 49, 2582.

⁷⁴⁹ Lau, W.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 7100; 1986, 108, 6720.

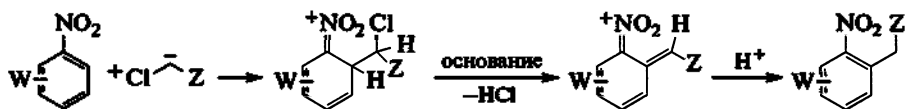
⁷⁵⁰ Fujita, K.-i.; Nonogawa, M.; Yamaguchi, R. *Chem. Commun.* 2004, 1926.

⁷⁵¹ Periasamy, M.; Jayakumar, K. N.; Bharathi, P. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 3548.

⁷⁵² Traynelis, V. J.; McSweeney, J. V. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 243.

⁷⁵³ Russell, G. A.; Weiner, S. A. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 248.

В различных способах алкилирования нитросоединений задействованы карбанионные нуклеофилы с атомом хлора при карбанионном центре. Реализуется следующий процесс⁷⁵⁴:



Такой тип реакции называется *викариозное нуклеофильное замещение водорода*⁷⁵⁵. Электроноакцепторная группа Z (например, SO_2R , SO_2OR , SO_2NR_2 , COOR или CN) стабилизирует отрицательный заряд. Карбанион атакует активированное кольцо по *орто*- и *пара*-положениям по отношению к нитрогруппе⁷⁵⁶. Обычно уходящей группой является гидрид-ион (H^-), однако присутствие хлора позволяет заместить атом водорода. Следовательно, хлор — «викариозная» уходящая группа. Могут быть использованы и другие уходящие группы (например, OMe или SPh), но хлор лучше. Многие группы W могут находиться в *орто*-, *мета*- или *пара*-положениях и не мешать замещению водорода. Реакция успешно идет для ди- и тринитросоединений, для нитронафталинов⁷⁵⁷ и многих нитрогетероциклов, также можно использовать $^-\text{Z}-\text{CR}-\text{Cl}$ ⁷⁵⁸. Если нуклеофилами выступают Br_3C^- или Cl_3C^- , образуется ArCHX_2 , который легко гидролизуется до ArCHO ⁷⁵⁹. Данное превращение, таким образом, представляет собой косвенный путь формилирования ароматического кольца, содержащего одну или более групп NO_2 , которое нельзя осуществить реакциями 11-1—11-18.

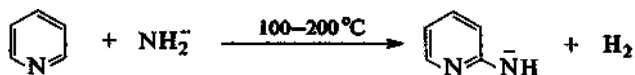
Возможно замещение аминогруппы. При обработке производных анилина аллилбромидом и *трет*-бутилнитритом ($t\text{-BuONO}$) образуется продукт сочетания аллил—арил ($\text{Ar}-\text{NH}_2 \rightarrow \text{Ar}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)⁷⁶⁰.

Введение групп CH_2SR в фенолы рассматривается на примере реакции 11-23. См. также реакцию 14-19.

OS II, 517.

13-18 Аминирование азотсодержащих гетероциклических соединений

Аминирование или аминно-де-гидрирование



Пиридин и другие азотсодержащие гетероциклические соединения можно аминировать с помощью амидов щелочных металлов, этот процесс носит

⁷⁵⁴ См. Stahly, G. P.; Stahly, B. C.; Maloney, J. R. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 690.

⁷⁵⁵ См. Makosza, M. *Synthesis* 1991, 103; *Russ. Chem. Rev.* 1989, 58, 747; Makosza, M.; Winiarski, J. *Acc. Chem. Res.* 1987, 20, 282.

⁷⁵⁶ Обсуждение механизма викариозного нуклеофильного замещения: Makosza, M.; Lemek, T.; Kwast, A.; Terrier, F. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 394.

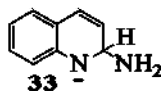
⁷⁵⁷ Makosza, M.; Danikiewicz, W.; Wojciechowski, K. *Liebigs Ann. Chem.* 1987, 711.

⁷⁵⁸ См. Mudryk, B.; Makosza, M. *Tetrahedron* 1988, 44, 209.

⁷⁵⁹ Makosza, M.; Owczarczyk, Z. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5094.

⁷⁶⁰ Ek, F.; Axelsson, O.; Wistrand, L.-G.; Frejd, T. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6376.

название реакции *Чичибабина*⁷⁶¹. Атака всегда происходит по положению 2, но если это положение занято, реакция идет по положению 4. Для реакции используют также замещенные амиды щелочных металлов (например, RNH^- или R_2N^-). Механизм, вероятно, аналогичен механизму реакции 13-17.



Существование промежуточно-образующихся ионов (типа 33) было продемонстрировано данными ЯМР⁷⁶². Образование как интермедиата аринового аналога пиридина исключается на основании ряда наблюдений: так, из 3-этилпиридина образуется 2-амино-3-этилпиридин⁷⁶³, кроме того, некоторые гетероциклические молекулы не могут образовывать арины, тем не менее успешно подвергаются аминированию. Нитросоединения в эту реакцию не вступают⁷⁶⁴, но их можно аминировать ($ArH \rightarrow ArNH_2$ или $ArNHR$) путем викариозного нуклеофильного замещения (см. реакцию 13-17), используя в качестве нуклеофилов 4-амино- или 4-алкилами-но-1,2,3-триазолы⁷⁶⁵. Викариозной уходящей группой в этом случае будет триазольный цикл. 3-Нитропиридин, однако, был превращен в 6-амино-3-нитропиридин реакцией с KOH , гидроксиламином и $ZnCl_2$ ⁷⁶⁶.

Аналогичные реакции были проведены с гидразид-ионами (R_2NNH^-)⁷⁶⁷. Смесь NO_2 и O_3 с избытком $NaHSO_3$ превращает пиридин в 3-аминопиридин⁷⁶⁸. Другие методы аминирования ароматических циклов рассматриваются на примерах реакции 11-6.

Ссылки на OS отсутствуют, но родственные реакции можно посмотреть в OS V, 977.

13.3.3. Азот в качестве уходящей группы

Диазониевую группу можно заместить многими другими группами⁷⁶⁹. Некоторые из таких реакций представляют собой нуклеофильное замещение по S_N1 -механизму (см. разд. 10.1.2), другие являются свободнорадикальными реакциями и рассматриваются в гл. 14. В качестве растворителя в этих реакциях обычно используется вода. В других случаях механизм реакции определяется природой растворителя: в растворителях с низкой

⁷⁶¹ См. Vorbrüggen, H. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1990, 49, 117; McGill, C. K.; Rappa, A. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1988, 44, 1; Pozharskii, A. F.; Simonov, A. M.; Doron'kin, V. N. *Russ. Chem. Rev.* 1978, 47, 1042.

⁷⁶² Wozniak, M.; Barański, A.; Nowak, K.; van der Plas, H. C. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 5643.

⁷⁶³ Ban, Y.; Wakamatsu, T. *Chem. Ind. (London)* 1964, 710.

⁷⁶⁴ Cm. Levitt, L. S.; Levitt, B. W. *Chem. Ind. (London)* 1975, 520.

⁷⁶⁵ Katritzky, A. R.; Laurenzo, K. S. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 5039; 1988, 53, 3978.

⁷⁶⁶ Bakke, J. M.; Svensen, H.; Trevisan, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2001, 376.

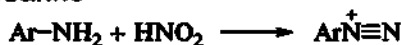
⁷⁶⁷ Kauffmann, T.; Hansen, J.; Kosel, C.; Schoeneck, W. *Liebigs Ann. Chem.* 1962, 656, 103.

⁷⁶⁸ Suzuki, H.; Iwaya, M.; Mori, T. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 5647.

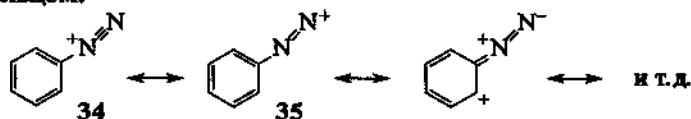
⁷⁶⁹ См. Wulfin, D. S. в Patai, S. *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, pt. 1; Wiley, NY, 1978, pp. 286-297.

нуклеофильностью преобладает S_N1 -механизм, тогда как в растворителях с высокой нуклеофильностью чаще реализуется свободнорадикальный механизм⁷⁷⁰. Группу N_2^+ ⁷⁷¹ можно заместить на Cl^- , Br^- и CN^- с помощью реакций нуклеофильного замещения (см. OS IV, 182), но гораздо удобнее для этой цели реакция Зандмейера (реакция 14-20). Известны реакции диазониевых солей, катализируемые переходными металлами; диазониевые варианты реакций Хека (реакция 13-10) и Сузуки (13-12) обсуждались выше. Следует иметь в виду, что группа N_2^+ может активировать отрыв другой группы от ароматического кольца (разд. 13.3.1). Во многих случаях могут быть замещены азотсодержащие группы (например, нитрогруппа или аммонийная).

13-19 Диазотирование



При обработке первичных ароматических аминов азотистой кислотой образуются соли диазония⁷⁷². Реакцию можно проводить и с алифатическими аминами, однако образующиеся алифатические соли диазония крайне нестабильны даже в растворе (см. разд. 10.7.3). Ароматические соли диазония более устойчивы благодаря резонансному взаимодействию между атомами азота и кольцом:



Как показывают измерения длин связей, структура 34 дает больший вклад в резонансный гибрид, чем 35⁷⁷³. Так, в хлориде фенилдиазония межатомное расстояние C-N составляет порядка 1,42 Å, а расстояние N-N — около 1,08 Å⁷⁷⁴, что больше соответствует простой и тройной связи, нежели двум двойным связям (см. т. 1, гл. 1, табл. 1.5). При температурах выше 5°C нестабильны даже ароматические соли диазония, и лишь некоторые, самые устойчивые из них (например, соль диазония, полученная из сульфаниловой кислоты), сохраняются при 10–15°C. Соли диазония обычно получают в водных растворах и сразу их используют⁷⁷⁵, однако при желании можно получить твердые соли диазония (см. реакцию 13-23). Следует помнить, что многие из них взрывоопасны, поэтому обращаться

⁷⁷⁰ Szele, I.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta* 1978, 61, 1721.

⁷⁷¹ См. Perez, P. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 5886.

⁷⁷² См. в Patai, S. *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, Wiley, NY, 1978 статьи Hegarty, A. F. pt. 2, pp. 511–591 и Schank, K. pt. 2, pp. 645–657; Godovikova, T. I.; Rakitin, O. A.; Khmel'nitskii, L. I. *Russ. Chem. Rev.* 1983, 52, 440; Challis, B. C.; Butler, A. R. в Patai, S. *The Chemistry of the Amino Group*, Wiley, NY, 1968, pp. 305–320. См. Butler, A. R. *Chem. Rev.* 1975, 75, 241.

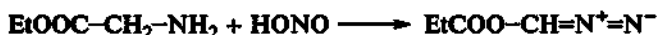
⁷⁷³ См. Sorriso, S. в Patai, S. *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, pt. 1, Wiley, NY, 1978, pp. 95–105.

⁷⁷⁴ Römning, C. *Acta Chem. Scand.* 1963, 17, 1444; Sorriso, S. в Patai, S. *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, pt. 1, Wiley, NY, 1978, p. 98; Ball, R. G.; Elofson, R. M. *Can. J. Chem.* 1985, 63, 332.

⁷⁷⁵ См. Wulfinan, D. S. в Patai, S. *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, pt. 1, Wiley, NY, 1978, pp. 247–339.

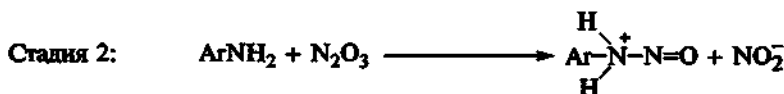
с ними нужно с особой осторожностью. Устойчивость арилдиазониевых солей можно повысить путем комплексообразования с краун-эфирами⁷⁷⁶.

Применительно к ароматическим аминам реакция носит общий характер, причем ей не препятствует наличие таких заместителей, как галоген-, нитро-, алкильная, альдегидная, сульфонильная и другие группы. Поскольку алифатические амины не реагируют с азотистой кислотой при pH ниже 3, то, поддерживая pH около 1, диазотированию можно подвергать ароматические амины без затрагивания присутствующей в той же молекуле алифатической аминогруппы⁷⁷⁷.



Если алифатическая аминогруппа расположена в α -положении к группам COOR, CN, CHO, COR и т. п. и содержит α -атом водорода, то при обработке азотистой кислотой образуются не соли диазония, а диазосоединения⁷⁷⁸. Диазосоединения также можно получить обработкой субстрата изоамилнитритом ($\text{Me}_2\text{CHCH}_2\text{ONO}$) в присутствии небольшого количества кислоты⁷⁷⁹. Часто этот метод представляется более удобным. Некоторые гетероциклические амины также дают диазосоединения вместо солей диазония⁷⁸⁰.

Несмотря на тот факт, что диазотирование происходит в кислой среде, в действительности атаке подвергается не соль амина, а небольшое количество присутствующего в растворе свободного амина⁷⁸¹. Поскольку алифатические амины — более сильные основания, чем ароматические амины, то в среде с $\text{pH} < 3$ свободного амина недостаточно для реакции, тогда как ароматический амин еще может диазотироваться. В разбавленной кислоте истиной атакующей частицей является N_2O_3 , которая служит носителем иона NO^+ . Это подтверждается тем, что в азотистой кислоте при достаточно существенно низкой кислотности реакция имеет второй порядок и амин не фигурирует в выражении скорости⁷⁸². Для рассматриваемых условий механизм реакции можно представить следующим образом:



⁷⁷⁶ Korzeniowski, S. H.; Leopold, A.; Beadle, J. R.; Ahern, M. F.; Sheppard, W. A.; Khanna, R. K.; Gokel, G. W. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2153 и ссылки, приведенные там же; Bartsch, R. A. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 1, Wiley, NY, 1983, pp. 889–915.

⁷⁷⁷ Kornblum, N.; Iffland, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 2137.

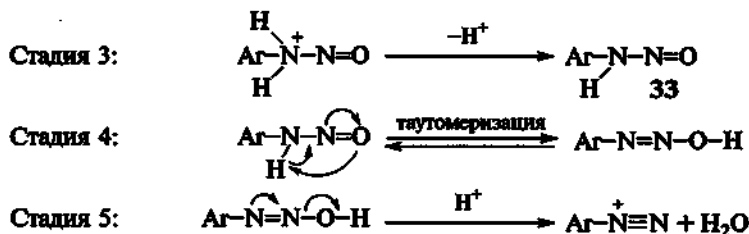
⁷⁷⁸ См. Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds*, Academic Press, NY, 1986. В целях ознакомления см. в Patai, S. *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, pt. 1, Wiley, NY, 1978 статьи Regitz, M. pt. 2, pp. 659–708, 751–820 и Wulfinan, D. S.; Linstrumelle, G.; Cooper, C. F. pt. 2, pp. 821–976.

⁷⁷⁹ Takamura, N.; Mizoguchi, T.; Koga, K.; Yamada, S. *Tetrahedron* 1975, 31, 227.

⁷⁸⁰ Butler, R. N. в Patai, S. *The Chemistry of the Amino Group*, Wiley, NY, 1968, p. 305.

⁷⁸¹ Challis, B. C.; Larkworthy, L. F.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc.* 1962, 5203.

⁷⁸² Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc.* 1958, 58, 65, 77, 88; Hughes, E. D.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc.* 1958, 70, 82.



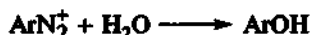
В пользу этого механизма имеются и другие доказательства⁷⁸³. Другими атакующими частицами могут быть NOCl , H_2NO_2^+ , а при высокой кислотности — даже NO^+ . Нуклеофилы (например, Cl^- , SCN^- и тиомочевина) катализируют реакцию, превращая HONO в более хороший электрофил (например, $\text{HNO}_2 + \text{Cl}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{NOCl} + \text{H}_2\text{O}$)⁷⁸⁴.

N-Арилмочевины превращаются в нитраты арилдиазония при обработке NaNO_2 и H_2SO_4 в диоксане⁷⁸⁵ или при действии ДМФА— NO_2 в ДМФА⁷⁸⁶.

Разнообразные методики получения солей диазония приведены в *Organic Syntheses*. Соответствующие ссылки будут даны при рассмотрении реакций, для проведения которых нужны соли диазония. Способы получения алифатических диазосоединений можно найти в OS III, 392; IV, 424. См. также VI, 840.

13-20 Гидроксирование арилдиазониевых солей

Гидрокси-де-диазонирование



Реакция формально аналогична реакции 13-1, но уходящая группа N_2^+ лучше, чем галоген. Обычно диазониевые соли получают в водной среде, но в используемом интервале температур (от 0 до 5°C) реакция идет очень медленно. Если необходимо заместить диазониевую группу на гидроксильную, избыток азотистой кислоты разрушают и раствор обычно кипятят. Для некоторых диазониевых солей требуются еще более жесткие условия, например кипячение с серной кислотой или с трифторуксусной кислотой в присутствии трифторацетата калия⁷⁸⁷. Реакцию можно проводить с растворами любых солей диазония, но лучше использовать кислые сульфаты, а не хлориды или нитраты, дающие конкурентные реакции за счет таких нуклеофилов, как Cl^- или NO_3^- .

Наилучший метод состоит в добавлении Cu_2O к разбавленному раствору соли диазония в растворителе, содержащем большой избыток $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ ⁷⁸⁸; процесс идет быстро при комнатной температуре, без побочных реакций и с высокими выходами. При этом в качестве интермедиатов образуются

⁷⁸³ См. Williams, D. L. H. *Nitrosation*, Cambridge University Press, Cambridge, 1988, pp. 95–109; Ridd, J. H. *Q. Rev. Chem. Soc.* 1961, 15, 418, p. 422.

⁷⁸⁴ Williams, D. L. H. *Nitrosation*, Cambridge University Press, Cambridge, 1988, pp. 84–93.

⁷⁸⁵ Zhang, Z.; Zhang, Q.; Zhang, S.; Liu, X.; Zhao, G. *Synth. Commun.* 2001, 31, 329.

⁷⁸⁶ Zhang, O. Z.; Zhang, S.; Zhang, J. *Synth. Commun.* 2001, 31, 1243.

⁷⁸⁷ Horning, D. E.; Ross, D. A.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* 1973, 51, 2347.

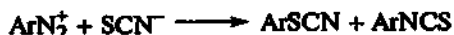
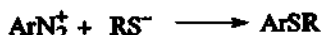
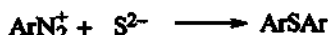
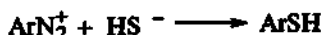
⁷⁸⁸ Cohen, T.; Dietz, Jr., A. G.; Miser, J. R. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2053.

арильные радикалы. Показано, что эти радикалы участвуют, по крайней мере, частично, в обычной реакции гидроксид-де-дiazонирования, проводимой в слабощелочном водном растворе⁷⁸⁹. Трифлаты с высокими выходами⁷⁹⁰ можно получить непосредственно посредством разложения тетрафторборатов арилдiazония в $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OH}$.

OS I, 404; III, 130, 453, 564; V, 1130.

13-21 Замещение на серосодержащие группы

Меркапто-де-дiazонирование

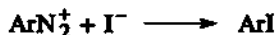


Эти реакции представляют собой удобный способ введения серосодержащих групп в ароматическое кольцо. При реакции с $\text{Ar}'\text{S}^-$ интермедиатами являются диазосульфиды ($\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{S}-\text{Ar}'$)⁷⁹¹, некоторые из них были выделены⁷⁹². Тиофенолы могут быть получены показанным выше способом, однако чаще ион diaзония обрабатывают $\text{EtO}-\text{CSS}^-$ или S_2^{2-} и получают соответствующие продукты, легко превращаемые в тиофенолы. Соли арилдiazония, полученные из производных анилина с алкилнитритами (RONO), в присутствии диметилдисульфида ($\text{MeS}-\text{SMe}$) образуют тиоэфиры ($\text{Ar}-\text{S}-\text{Me}$)⁷⁹³. Арилтрифлаты можно превратить в арилтиолы, используя $\text{NaST}(\text{P5})$ и Pd -катализатор, с последующей обработкой фторидом тетрабутиламмония⁷⁹⁴ (см. также реакцию 14-22).

OS II, 580; III, 809 (см., однако, OS V, 1050). См. также OS II, 238.

13-22 Замещение на иод

Иодо-де-дiazонирование



Одним из наиболее удобных методов введения иода в ароматическое кольцо (см. реакцию 13-7) является реакция солей diaзония с иод-анионами⁷⁹⁵. Аналогичные реакции с хлорид-, бромид- и фторид-анионами для получения арилхлоридов бромидов и фторидов дают худшие результаты, поэтому для синтетических целей предпочитают реакции 13-23 и 14-20.

⁷⁸⁹ Dreher, E.; Niederer, P.; Rieker, A.; Schwarz, W.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta* 1981, 64, 488.

⁷⁹⁰ Yoneda, N.; Fukuhara, T.; Mizokami, T.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* 1991, 459.

⁷⁹¹ Abeywickrema, A. N.; Beckwith, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 8227 и ссылки, приведенные там же.

⁷⁹² См. Price, C. C.; Tsumawaki, S. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 1867.

⁷⁹³ Allaire, F. S.; Lyga, J. W. *Synth. Commun.* 2001, 31, 1857.

⁷⁹⁴ Arnould, J. C.; Didelot, M.; Cadilhac, C.; Pasquet, M. J. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4523.

⁷⁹⁵ См. Krasnokutskaya, E. A.; Semenischeva, N. I.; Filimonov, V. D.; Knochel, P. *Synthesis* 2007, 81; Filimonov, V. D.; Semenischeva, N. I.; Krasnokutskaya, E. A.; Tretyakov, A. N.; Hwang, H. Y.; Chi, K. W. *Synthesis* 2008, 185.

Однако при проведении других реакций солей диазония в присутствии этих ионов арилгалогениды обычно получают в качестве побочных продуктов. Анилин можно превратить в фторбензол реакцией с *t*-BuONO и SiF₄ с последующим нагреванием⁷⁹⁶. Родственная реакция PhN=N-NR₂ с иодом дает иодбензол⁷⁹⁷.

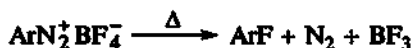
Атакующей частицей является не только I⁻, если это вообще возможно. Под действием иона диазония, азотистой кислотой и некоторых других окислителей иодид-анион окисляется до иода и в растворе, содержащем иодид-ионы, превращается в I₃⁻, который, по крайней мере, частично и является истинной атакующей частицей. Это подтверждается выделением солей AgN₂⁺I₃⁻, которые при стоянии образуют AgI⁷⁹⁸. Этот факт проясняет причину получения худших результатов с другими галогенид-ионами: дело не в том, что они более слабые нуклеофилы, а в том, что они более слабые по сравнению с иод-анионом восстановители. Есть также доказательства свободнорадикального механизма этого процесса⁷⁹⁹.

Гидроксильную группу фенола можно заместить на иод. Реакция фенола с бороновым эфиром в присутствии Pd-катализатора с последующим взаимодействием с NaI и хлорамин-Т (см. реакцию 15-52) приводит к образованию иодбензола⁸⁰⁰. Арилбороновые кислоты превращаются в арилфториды при взаимодействии с Selectfluor в присутствии Pd-катализатора⁸⁰¹.

OS II, 351, 355, 604; V, 1120.

13-23 Реакция Шимана

Фторо-де-диазонирование (общее превращение)



Нагревание тетраборфторатов диазония (реакция Шимана, или Балза-Шимана, *Schiemann reaction*, *Balz-Schiemann reaction*) — лучший на сегодняшний день метод введения фтора в ароматическое ядро⁸⁰². Как правило, исходные тетрафторбораты диазония получают диазотированием азотистой кислотой в HCl с последующим добавлением холодного водного раствора NaBF₄, HBF₄ или NH₄BF₄. Образовавшийся осадок высушивают и сухую соль нагревают. Эта соль необычайно устойчива по сравнению с остальными солями диазония, и реакция с ними обычно идет гладко (с другими солями диазония из-за их неустойчивости следует проявлять осторожность при высушивании). Практически любой ароматический амин, который можно диазотировать, образует соль с BF₄⁻, как правило, с высоким выходом. Диазонийфторбораты можно получать пря-

⁷⁹⁶ Tamura, M.; Shibakami, M.; Sekiya, A. *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 725.

⁷⁹⁷ Wu, Z.; Moore, J. S. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5539.

⁷⁹⁸ Carey, J. G.; Millar, I. T. *Chem. Ind. (London)* 1960, 97.

⁷⁹⁹ Packer, J. E.; Taylor, R. E. R. *Aust. J. Chem.* 1985, 38, 991; Abeywickrema, A. N.; Beckwith, A. L. J. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2568.

⁸⁰⁰ Thompson, A. L. S.; Kabalka, G. W.; Akula, M. R.; Huffman, J. W. *Synthesis* 2005, 547.

⁸⁰¹ Furuya, T.; Kaiser, H. M.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 5993.

⁸⁰² См. Suschitzky, H. *Adv. Fluorine Chem.* 1965, 4, 1.

мым путем из первичных ароматических аминов, *трет*-бутилнитрита и эфира трифторида бора⁸⁰³. Реакцию также проводили с солями $\text{AgN}_2^+\text{PF}_6^-$, $\text{AgN}_2^+\text{SbF}_6^-$ и $\text{AgN}_2^+\text{AsF}_6^-$, причем во многих случаях получались более высокие выходы⁸⁰⁴. Арилхлориды и бромиды обычно получают по реакции Зандмейера (14-20). Альтернативный метод получения арилфторидов — обработка арилтриазенов (Ar-N=N-NR_2) 70%-м раствором HF в пиридине⁸⁰⁵.

Реакция идет по механизму S_N1 . То, что интермедиатом является фенил-катион, было показано следующим экспериментом⁸⁰⁶. Как известно, хлориды арилдiazония арилируют другие ароматические циклы по свободнорадикальному механизму (см. реакцию 13-27). При радикальном арировании неважно, содержит ли другое кольцо электронодонорные или электроноакцепторные группы; в любом случае получается смесь изомеров, так как атака осуществляется незаряженной частицей. Если в реакции Шимана интермедиатом является свободный арильный радикал и реакция проводится в присутствии других ароматических циклов, то не должно иметь значения то, какого характера группы имеются в этих других циклах, так как во всех случаях должна получаться смесь диариллов. Однако если интермедиатом в реакции Шимана является фенил-катион, то соединения, содержащие *мета*-направляющие группы (имеются ввиду *мета*-ориентанты для электрофильного замещения), должны арилироваться по *мета*-положению, а *орто*- и *пара*-направляющие — по *орто*- и *пара*-положениям соответственно, поскольку фенил-катион в данной ситуации должен вести себя как любой электрофил (см. гл. 11). Указанная ориентация была подтверждена экспериментально⁸⁰⁷, что позволило сделать вывод о наличии в реакции Шимана положительно заряженного интермедиата. Атакующей частицей, по крайней мере в некоторых случаях, является не F^- , а BF_4^{+} ⁸⁰⁸.

OS II, 188, 295, 299; V 133.

13-24 Превращение аминов в азосоединения

N-Ариламино-де-дигидро-дизамещение



Ароматические нитрозосоединения реагируют с первичными ароматическими аминами в уксусной кислоте с образованием симметричных или несимметричных азосоединений (реакция Милса)⁸⁰⁹. При этом в обо-

⁸⁰³ Doyle, M. P.; Bryker, W. J. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 1572.

⁸⁰⁴ Sellers, C.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc. C* 1968, 2317.

⁸⁰⁵ Rosenfeld, M. N.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 914. Альтернативный способ: Yoneda, N.; Fukuhara, T.; Kikuchi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* 1989, 19, 865.

⁸⁰⁶ См. также Swain, C. G.; Sheats, J. E.; Harbison, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 783, 796; Becker, H. G. O.; Israel, G. *J. Prakt. Chem.* 1979, 321, 579.

⁸⁰⁷ Makarova, L. G.; Matveeva, M. K. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* 1958, 548; Makarova, L. G.; Matveeva, M. K.; Gribchenko, E. A. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* 1958, 1399.

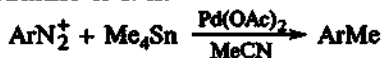
⁸⁰⁸ Swain, C. G.; Rogers, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 799.

⁸⁰⁹ См. Boyer, J. H. в Feuer, H. *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, pt. 1, Wiley, NY, 1969, pp. 278-283.

их ароматических ядрах могут присутствовать самые разнообразные заместители. Несимметричные азосоединения можно также получить по реакции между ароматическими нитросоединениями (ArNO_2) и N-ацилированными ароматическими аминами ($\text{Ar}'\text{NHAc}$)⁸¹⁰. Использование катализатора фазового переноса улучшает выход.

13-25 Метилирование, винилирование и арилирование солей диазония

Метил-де-диазонирование и т. п.



Метильную группу можно ввести в ароматическое кольцо при обработке соли диазония тетраметилоловом в присутствии Pd-катализатора⁸¹¹. Реакция была проведена с метил-, хлор-, бром- и нитрозамещенными ароматическими субстратами. Винильную группу можно ввести с помощью такого реагента, как $\text{CH}_2=\text{CHSnBu}_3$. При обработке ариламина *трет*-бутилгипонитритом ($t\text{-BuONO}$) и аллилбромидом азот замещается с образованием соединения арил-арил⁸¹².

Соли арилдиазония можно использовать в сочетаниях с алкенами по типу реакции Хека (реакции 13-10)⁸¹³. Другие реакционноспособные ароматические соединения также сочетаются с солями диазония в присутствии Pd-катализатора⁸¹⁴. Описано сочетание типа реакции Сузуки (реакция 13-12) арилбороновой кислоты, соли диазония и Pd-катализатора⁸¹⁵.

Арилтрифторбораты (реакция 12-28) реагируют с солями арилдиазония в присутствии каталитических количеств Pd с образованием диариллов⁸¹⁶ (см. реакцию 13-12). Сложные арилборатные эфиры также реагируют с солями диазония при использовании Pd-катализатора, причем арилдиазониевая функция реагирует быстрее, чем арилгалогенид⁸¹⁷.

13-26 Арилирование активированных алкенов солями диазония. Арилирование по Меервейну

Арилирование или арил-де-гидрирование



Алкены, активированные электрооакцепторной группой (Z) (в качестве которой может выступать $\text{C}=\text{C}$, галоген, $\text{C}=\text{O}$, Ar, CN и т. п.), подвергаются арилированию при обработке солями диазония и хлоридом меди в качестве катализатора⁸¹⁸. Этот процесс носит название *реакции арили-*

⁸¹⁰ Ayyangar, N. R.; Naik, S. N.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 7253.

⁸¹¹ Kikukawa, K.; Kono, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 1333.

⁸¹² Ek, F.; Wistrand, L.-G.; Frejd, T. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 1911.

⁸¹³ Sengupta, S.; Bhattacharya, S. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1993, 1943.

⁸¹⁴ Darses, S.; Genêt, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 4393.

⁸¹⁵ Darses, S.; Jeffery, T.; Genêt, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 3857.

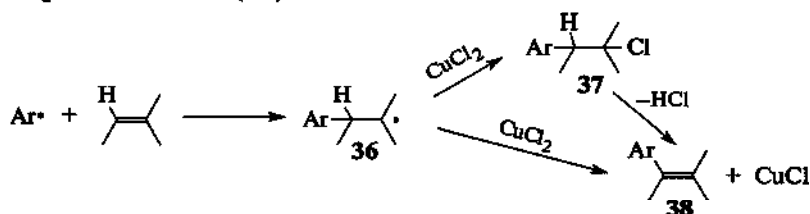
⁸¹⁶ Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 1875.

⁸¹⁷ Willis, D. M.; Strongin, R. M. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 6271.

⁸¹⁸ См. Ganushchak, N. I.; Obushak, N. D.; Luka, G. Ya. *J. Org. Chem. USSR* 1981, 17, 765.

рования по Меервейну⁸¹⁹, и он сопровождается побочной реакцией присоединения AgCl к двойной связи с образованием $\text{Z}(\text{Cl})\text{C}-\text{CHAg}$ (реакция 15-46). По усовершенствованной методике ариламины обрабатывают алкилнитритом (генерирующим AgN_2^+ *in situ*) и галогенидом меди(II) в присутствии алкена⁸²⁰.

Вероятно, здесь реализуется механизм свободнорадикального типа, при котором радикал $\text{Ag}^\bullet$ (36) образуется так же, как в реакции 14-20, с последующим присоединением к нему галогена с получением 37 или элиминированием HCl (38)⁸²¹.

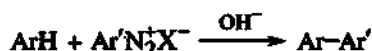


Взаимодействие радикала 36 с хлоридом меди(II) может идти по одному из двух путей: один из них приводит к присоединению, другой — к замещению. Но даже в случае реализации первого пути, продукт замещения может образовываться за счет последующего элиминирования HCl . Следует отметить, что радикальные реакции представлены в гл. 14, однако сочетание алкенов с ароматическими соединениями, имеющими уходящую группу, рассмотрено именно здесь. Также обратим внимание на сходство с реакцией Хека (13-10).

OS IV, 15.

13-27 Арилирование ароматических соединений солями диазония

Арилирование или арил-де-гидрирование



При подщелачивании кислого раствора соли диазония ее арильная часть может сочетаться с другим ароматическим кольцом. Этот процесс, известный как реакция Гомберга, или Гомберга—Бахмана⁸²², проводили на ароматических циклах различных типов и на хинонах. Выходы обычно невысоки (как правило, не превышают 40%), поскольку соли диазония с легкостью вступают во многие побочные реакции, однако в условиях

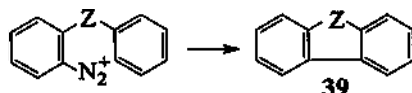
⁸¹⁹ Dombrovskii, A. V. *Russ. Chem. Rev.* 1984, 53, 943; Rondestvedt, Jr., C. S. *Org. React.* 1976, 24, 225.

⁸²⁰ Doyle, M. P.; Siegfried, B.; Elliott, R. C.; Dellaria, Jr., J. F. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2431.

⁸²¹ Dickerman, S. C.; Vermont, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 4150; Morrison, R. T.; Cazes, J.; Samkoff, N.; Howe, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 4152.

⁸²² См. Bolton, R.; Williams, G. H. *Chem. Soc. Rev.* 1986, 15, 261; Hey, D. H. *Adv. Free-Radical Chem.* 1966, 2, 47. См. также Vernin, G.; Dou, H. J.; Metzger, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1972, 1173.

межфазного катализа их можно повысить⁸²³. Описано также проведение процесса в условиях реакции Меервейна (13-26), обработка раствора катализатором, содержащим ионы меди, и добавление нитрита натрия в ДМСО (к тетрафторборату фенилдиазония)⁸²⁴. Внутримолекулярная реакция Гомберга-Бахмана (как при образовании 39), проходящая либо в щелочном растворе, либо в присутствии ионов меди, носит название реакции Пшорра (*Pschorr reaction*)⁸²⁵; выходы в ней выше. Добиться еще более высоких выходов можно при проведении реакции Пшорра электрохимическим путем⁸²⁶. В реакцию Пшорра вступают соединения, в которых $Z = \text{CH}=\text{CH}$, CH_2CH_2 , NH , $\text{C}=\text{O}$, CH_2 и многие другие. Быстрый и удобный метод проведения реакции Пшорра заключается в диазотировании аминных субстратов изопропиленнитритом в присутствии иодида натрия — в этом случае циклический продукт образуется в одну стадию⁸²⁷. Известно катализируемое Pd арилирование солями арилдиазония⁸²⁸.



Вместо солей диазония можно использовать и другие соединения со связью азот-азот: N-нитрозоамиды $[\text{ArN}(\text{NO})\text{COR}]$, триазены⁸²⁹ и азосоединения и др. Еще один метод состоит в прямой обработке ароматических первичных аминов алкилнитритом в ароматическом субстрате в качестве растворителя⁸³⁰.

В каждом случае механизм реакции включает образование арильного радикала из ковалентного азосоединения. В кислом растворе соли диазония ионные и их реакции полярные; продуктом расщепления является арил-катион (см. разд. 13.1.1). Однако в нейтральной или основной среде диазониевые ионы превращаются в ковалентные соединения, которые расщепляются с образованием свободных радикалов ($\text{Ar}^\cdot$ и $\text{Z}^\cdot$). Следует отметить, что радикальные реакции представлены в гл. 14, однако сочетание ароматических соединений с ароматическими соединениями, имеющими уходящую группу, рассмотрено именно здесь: Обратим внимание на сходство с реакцией Сузуки (13-12).



⁸²³ Beadle, J. R.; Korzeniowski, S. H.; Rosenberg, D. E.; Garcia-Slaga, B. J.; Gokel, G. W. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 1594.

⁸²⁴ Kamigata, N.; Kurihara, T.; Minato, H.; Kobayashi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1971, 44, 3152.

⁸²⁵ См. обзор: Abramovitch, R. A. *Adv. Free-Radical Chem.* 1966, 2, 87.

⁸²⁶ Elofson, R. M.; Gadallah, F. F. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 1769.

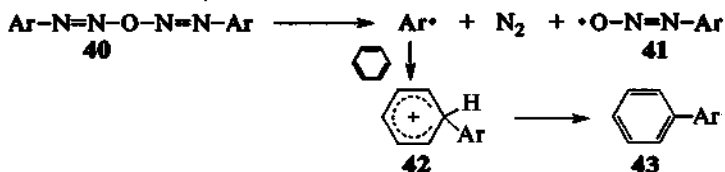
⁸²⁷ Chauncy, B.; Gellert, E. *Aust. J. Chem.* 1969, 22, 993. См. также Duclos, Jr., R. I.; Tung, J. S.; Rappoport, H. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 5243.

⁸²⁸ Robinson, M. K.; Kochurina, V. S.; Hanna, Jr., J. M. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7687.

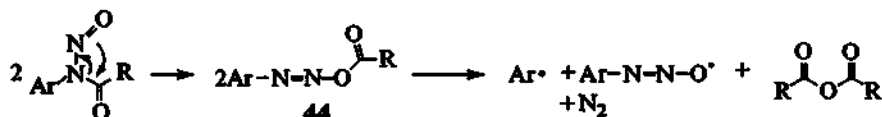
⁸²⁹ См. Butler, R. N.; O'Shea, P. D.; Shelly, D. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1987, 1039.

⁸³⁰ Fillipi, G.; Vernin, G.; Dou, H. J.; Metzger, J.; Perkins, M. J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1974, 1075.

В условиях реакции Гомберга–Бахмана частицей, подвергающейся расщеплению, является ангидрид **40**⁸³¹:



Образовавшийся арильный радикал атакует субстрат с образованием промежуточного арильного катиона⁸³² **42** (см. т. 3, разд. 14.1.3), из которого после отрыва протона радикалом **41** образуется продукт **43**. N-Нитрозоамиды, вероятно, перегруппировываются в N-ацетоксисоединения **44**, которые расщепляются с образованием арильных радикалов⁸³³. Это подтверждает, что реакция с алкилнитритами также включает атаку арильными радикалами⁸³⁴.

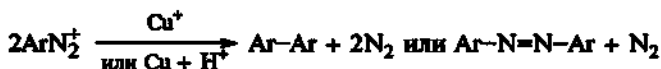


В зависимости от условий реакция Пшорра может идти по двум различным механизмам: (1) атака арильным радикалом (как в реакции Гомберга–Бахмана) или (2) атака арильным катионом (аналогично S_N1 -механизму, рассмотренному в разд. 13.1.2)⁸³⁵. В некоторых условиях обычная реакция Гомберга–Бахмана может также включать атаку арильным катионом⁸³⁶.

OS I, 113; IV, 718.

13-28 Арильная димеризация диазониевых солей

Де-диазоний-сочетание, арилазо-де-диазоний-замещение



При обработке солей диазония ионами меди (или Cu и кислотой, в этом случае процесс называют *методом Гаттермана*) возможно образование двух продуктов. Если кольцо содержит электроноакцепторные группы, основным продуктом реакции будет диарил, если же содержит электронодонорные заместители — азосоединение. Эта реакция отличается от реакции 13-27 (и от реакции 19-14) тем, что источником *обеих* ариль-

⁸³¹ Eliel, E. L.; Saha, J. G.; Meyerson, S. J. *Org. Chem.* 1965, 30, 2451.

⁸³² Альтернативный метод получения арильных катионов см. в Milanese, S.; Fagnoni, M.; Albini, A. J. *Org. Chem.* 2005, 70, 603.

⁸³³ Cadogan, J. I. G.; Murray, C. D.; Sharp, J. T. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1976, 583 и ссылки, приведенные там же.

⁸³⁴ Gragetrov, I. P.; Levit, A. F. J. *Org. Chem. USSR* 1968, 4, 7.

⁸³⁵ См. Gadallah, F. F.; Cantu, A. A.; Elofson, R. M. J. *Org. Chem.* 1973, 38, 2386.

⁸³⁶ См. Burri, P.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta* 1973, 56, 2204; Eustathopoulos, H.; Rinaudo, J.; Bonnier, J. M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1974, 2911; Zollinger, H. *Acc. Chem. Res.* 1973, 6, 335, p. 338.

ных групп служит AgN_2^+ , а это означает, что водород не является уходящей группой в этой реакции. Механизм, вероятно, включает образование свободных радикалов⁸³⁷.

OS I, 222; IV, 872. См. также OS IV, 273.

13-29 Замещение нитрогруппы

Алкил-де-нитрование, гидроксид- и алкокси-де-нитрование, галоген-де-нитрование



В некоторых случаях нитрогруппу в ароматических нитросоединениях можно заместить на алкильную. Например, реакция 1,4-динитробензола с *трет*-бутоксидом калия в присутствии BEt_3 дает 4-этилнитробензол⁸³⁸.

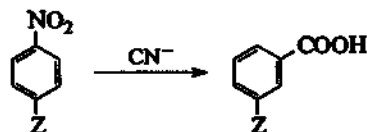
Нитросодержащие группы могут замещать другие нуклеофилы. Реакция гидроксида с Ar-Y , где Y = нитро-⁸³⁹, азидо-, NR_3^+ -группы и т.п., приводит к соответствующим фенолам. Последняя реакция идет с алкоксидами и приводит к соответствующим простым ариловым эфирам. Нитрогруппу можно заместить на хлор действием следующих реагентов: NH_4Cl , PCl_5 , SOCl_2 , HCl , Cl_2 или CCl_4 . Некоторые из них действительны только при высоких температурах, а механизм не всегда является нуклеофильным замещением. Активированные ароматические нитросоединения можно превратить во фториды под действием фторид-иона⁸⁴⁰.

Сообщалось о реакции нитровинильных соединений ($\text{C}=\text{C}-\text{NO}_2$) с арилиодидами с образованием производных стирола ($\text{C}=\text{C}-\text{Ar}$) при использовании BEt_3 и выдержке на воздухе⁸⁴¹.

13.3.4. Перегруппировки

13-30 Перегруппировка Рихтера

Гидро-де-нитро-кине-замещение



При обработке ароматических нитросоединений цианид-ионом происходит кине-замещение (разд. 13.1.3): нитрогруппа отщепляется, а карбоксильная группа вводится, причем всегда в *орто*-положение по отношению к уходящей группе и никогда в *мета*- или *пара*-положение. Область применения этих реакций, носящих название *перегруппировки Рихтера*, весьма разнообразна⁸⁴². Как и в случае других реакций нуклеофильного

⁸³⁷ См. Cohen, T.; Lewarchik, R. J.; Tarino, J. Z. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 7753.

⁸³⁸ Palani, N.; Jayaprakash, K.; Hoz, S. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4388.

⁸³⁹ См. Knudsen, R. D.; Snyder, H. R. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 3343.

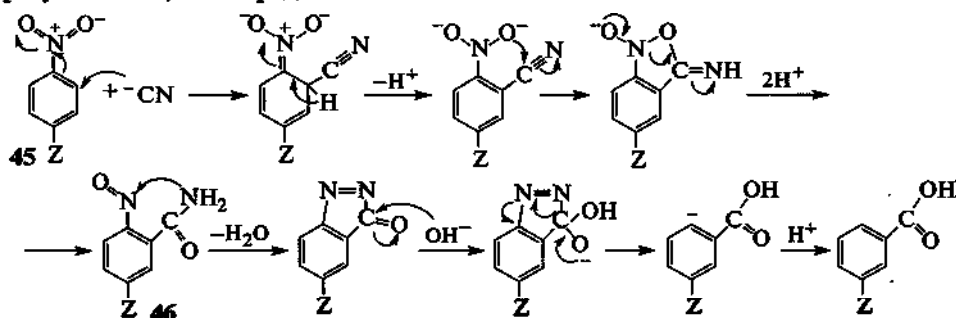
⁸⁴⁰ Suzuki, H.; Yazawa, N.; Yoshida, Y.; Furusawa, O.; Kimura, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1990, 63, 2010; Effenberger, F.; Streicher, W. *Chem. Ber.* 1991, 124, 157.

⁸⁴¹ Liu, J.-T.; Jang, Y.-J.; Shih, Y.-K.; Hu, S.-R.; Chu, C.-M.; Yao, C.-F. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 6021.

⁸⁴² См. обзор: Shine, H. J. *Aromatic Rearrangements*, Elsevier, NY, 1967, pp. 326–335.

ароматического замещения, наилучшие результаты получаются при наличии электроноакцепторных групп в *орто*- и *пара*-положениях, однако выходы низкие, обычно не менее 20%, но никогда не выше 50%.

В течение многих лет считалось, что интермедиатом в реакции служит нитрил (ArCN), поскольку реагентом является цианид, а нитрилы в условиях реакции могут гидролизываться до карбоновых кислот (см. реакцию 16-4). Однако целый ряд блестящих экспериментов продемонстрировал ошибочность этой точки зрения. Баннет и Раухат⁸⁴³ показали, что α -нафтилцианид не способен гидролизываться до α -нафтойной кислоты в условиях, при которых β -нитронафталин претерпевает перегруппировку Рихтера, давая α -нафтойную кислоту. Этот факт свидетельствует о том, что нитрил не может быть интермедиатом в этом случае, и ставит под сомнение такую возможность в других случаях, поскольку маловероятно, чтобы действовали различные механизмы. Позже было показано, что главным продуктом реакции является элементарный азот⁸⁴⁴. Ранее предполагалось, что все атомы азота в ходе реакции превращаются в аммиак, образование которого не противоречит наличию нитрильного интермедиата, поскольку аммиак является продуктом гидролиза нитрилов. В то же время было показано, что NO_2^+ не является главным продуктом реакции. Обнаружение в продуктах реакции азота указывало на то, что в ходе реакции должна образовываться связь азот-азот. Механизм, согласующийся со всеми наблюдаемыми результатами, был предложен Розенблумом⁸⁴⁵:



Следует отметить, что структуры типа 46 представляют собой устойчивые соединения; следовательно, их можно получить независимо и ввести в условия перегруппировки Рихтера. Такой эксперимент был проведен, и были получены ожидаемые продукты⁸⁴⁵. Еще одно доказательство в пользу предложенного механизма было получено при обработке соединения 45 ($\text{Z} = \text{Cl}$ или Br) цианидом в H_2^{18}O , в результате чего половина кислорода в продукте оказалась меченой. Это свидетельствует о том, что один атом кислорода в карбоксильной группе происходит из нитрогруппы, а другой — из растворителя, как того и требует указанный механизм⁸⁴⁶.

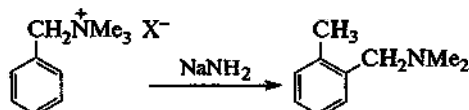
⁸⁴³ Bunnett, J. F.; Rauhut, M. M. *J. Org. Chem.* 1956, 21, 934, 944.

⁸⁴⁴ Rosenblum, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 3796.

⁸⁴⁵ Ibne-Rasa, K. M.; Koubek, E. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 3240.

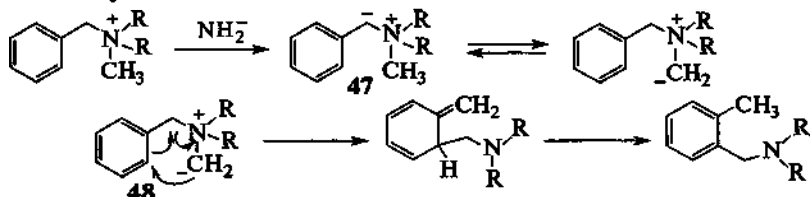
⁸⁴⁶ Samuel, D. J. *Chem. Soc.* 1960, 1318. Другие доказательства: Cullen, E.; L'Ecuyer, P. *Can. J. Chem.* 1961, 39, 144, 155, 382; Ullman, E. F.; Bartkus, E. A. *Chem. Ind. (London)* 1962, 93.

13-31 Перегруппировка Соммле-Хаузера



При обработке амидами щелочных металлов бензильные четвертичные аммониевые соли претерпевают перегруппировку, называемую *перегруппировкой Соммле-Хаузера*⁸⁴⁷. Продукт реакции, третичный бензиламин, может подвергаться дальнейшему алкилированию и затем снова претерпевать перегруппировку. Процесс можно продолжать, ведя алкилирование по циклу до второго *орто*-положения⁸⁴⁸.

Перегруппировка идет с высокими выходами, и ее можно провести с ароматическими циклами, содержащими различные заместители⁸⁴⁹. Чаще всего в реакцию вводят субстраты, имеющие три метильные группы у азота, но можно использовать и другие группы, однако при наличии β-атома водорода конкурирующей реакцией часто становится элиминирование по Гофману (реакция 17-7). Процесс также часто сопровождается перегруппировкой Стивенса (реакция 18-21)⁸⁵⁰. Если возможны обе перегруппировки, то перегруппировка Стивенса преобладает при высоких температурах, а перегруппировка Соммле-Хаузера — при низких⁸⁵¹. Механизм процесса следующий:



Бензильный протон наиболее кислый, и он отрывается первым, образуя ирид 47. Однако перегруппировке подвергается соединение 48, присутствующее в небольших количествах, но сдвигающее равновесие. Показанный механизм служит примером [2,3]-сигматропной перегруппировки (реакция 18-35). Другой возможный механизм предусматривает отрыв метильной группы (в той или иной форме) от атома азота и атаку этой группы кольца. Однако таких продуктов присоединения обнаружено не было⁸⁵². Если бы второй механизм был верен, то из интермедиата

⁸⁴⁷ См. Pine, S. H. *Org. React.* 1970, 18, 403; Lepley, A. R.; Giumanini, A. G. *Mech. Mol. Migr.* 1971, 3, 297; Wittig, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1971, 1921; Stevens, T. S.; Watts, W. E. *Selected Molecular Rearrangements*, Van Nostrand-Reinhold, Princeton, 1973, pp. 81–88; Shine, H. J. *Aromatic Rearrangements*, Elsevier, NY, 1967, pp. 316–326. См. также Klunder, J. M. *J. Heterocyclic Chem.* 1995, 32, 1687.

⁸⁴⁸ Beard, W. Q.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* 1960, 25, 334.

⁸⁴⁹ Jones, G. C.; Beard, W. Q.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 199.

⁸⁵⁰ См., однако, Nakano, M.; Sato, Y. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 1844; Shirai, N.; Sato, Y. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 194.

⁸⁵¹ Wittig, G.; Streib, H. *Liebigs Ann. Chem.* 1953, 584, 1.

⁸⁵² См. Puterbaugh, W. H.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 1105; Pine, S. H.; Sanchez, B. L. *Tetrahedron Lett.* 1969, 1319; Shirai, N.; Watanabe, Y.; Sato, Y. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 2767.

аналогичные 53. В случае 2,6-диметилфенилгидроксиламина был уловлен промежуточный нитрениевый ион (52) и измерено время его жизни⁸⁵⁹. Было найдено, что реакция 52 с водой контролируется диффузией⁸⁶⁰.

Известна катализируемая основаниями перегруппировка гидроксамовых кислот в анилины⁸⁶¹.

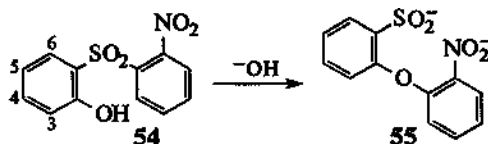
OS IV, 148.

13-33 Перегруппировка Смайlsa

Схематично *перегруппировку Смайlsa* можно представить следующей перестановкой групп⁸⁶²:



Показательным примером служит реакция 54 с гидроксид-ионом с образованием 55.



Перегруппировки Смайlsa представляют собой просто внутримолекулярные реакции нуклеофильного замещения. В приведенном примере SO_2Ar — уходящая группа, а ArO^- — нуклеофил, а нитрогруппа служит для активирования *орто*-положения. Активирующими группами также могут служить галогены⁸⁶³. Ароматическое кольцо, в котором происходит замещение, почти всегда активировано — обычно нитрогруппой в *орто*- или *пара*-положении. Как правило, $\text{X} = \text{S}, \text{SO}, \text{SO}_2$ ⁸⁶⁴, O или CO_2 , а $\text{Y} =$ сопряженное основание $\text{OH}, \text{NH}_2, \text{NHR}$ или SH . Реакция была проведена даже при $\text{Y} = \text{CH}_2$ (в качестве основания при этом использовали фениллитий)⁸⁶⁵.

Скорость реакции значительно возрастает при замещении положения б атакемого кольца, что связано со стерическими причинами. Например, при наличии в положении 6 соединения 54 метильной группы, хлора или брома скорость реакции почти в 10^5 раз больше по сравнению со скоростью реакции тех же соединений, замещенных по положению 4⁸⁶⁶,

⁸⁵⁹ Fishbein, J. C.; McClelland, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2824.

⁸⁶⁰ Sundermeier, M.; Zapf, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 1661.

⁸⁶¹ Hoshino, Y.; Okuno, M.; Kawamura, E.; Honda, K.; Inoue, S. *Chem. Commun* 2009, 2281.

⁸⁶² См. Truce, W. E.; Kreider, E. M.; Brand, W. W. *Org. React.*, 1971, 18, 99; Shine, H. J. *Aromatic Rearrangements*, Elsevier, NY, 1967, pp. 307–316; Stevens, T. S.; Watts, W. E. *Selected Molecular Rearrangements*, Van Nostrand–Reinhold, Princeton, 1973, pp. 120–126.

⁸⁶³ Grundon, M. F.; Matier, W. L. *J. Chem. Soc. B* 1966, 266; Schmidt, D. M.; Bonvicino, G. E. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 1664.

⁸⁶⁴ См. Cerfontain, H. *Mechanistic Aspects in Aromatic Sulfonation and Desulfonation*, Wiley, NY, 1968, pp. 262–274.

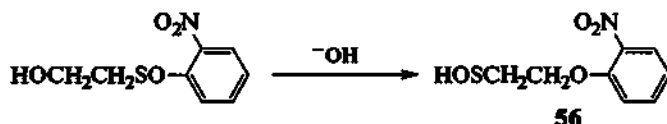
⁸⁶⁵ Truce, W. E.; Robbins, C. R.; Kreider, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 4027; Drozd, V. N.;

Nikonova, L. A. *J. Org. Chem. USSR* 1969, 5, 313.

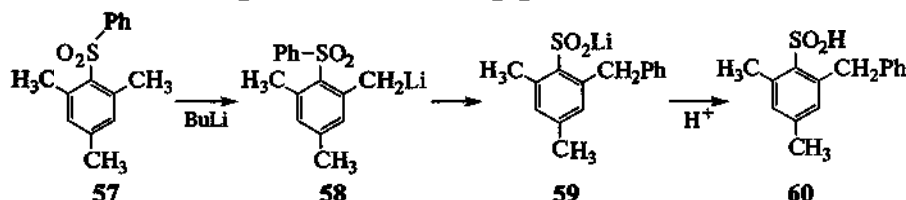
⁸⁶⁶ Bunnett, J. F.; Okamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 5363.

несмотря на то что электронные эффекты в этих положениях должны быть одинаковы. Наблюдаемое возрастание скорости объясняется тем, что наиболее выгодная конформация, которую принимает молекула, имеющая в положении 6 объемный заместитель, в то же время является той конформацией, которая требуется для перегруппировки. Таким образом, для реакции нужна меньшая энтропия активации.

Хотя перегруппировку Смайла обычно проводят для соединений, содержащих два кольца, это вовсе не обязательно⁸⁶⁷:



Образующаяся при этом сульфеновая кислота (56) крайне неустойчива⁸⁶⁸, и в качестве продуктов реакции были выделены соответствующая сульфеновая кислота (RSO_2H) и дисульфид (R_2S_2).



При перегруппировке Стивенса нуклеофил Y чаще всего является сопряженным основанием SH, SO_2NHR , NH_2 , NHR , OH или OR. Есть много примеров, когда Y — карбанион, вероятно, наиболее тривиальным примером служит *перегруппировка Труссе—Смайла*, где L—YH *o*-толильная группа⁸⁶⁹. Это превращение требует использования сильного основания для образования бензильного карбаниона, который подвергается перегруппировке. Например, при обработке сульфона 57 бутиллитием депротонирование приводит к бензильному литиевому соединению 58. Перегруппировка Труссе—Смайла дает соединение 59, а его гидролиз — сульфокислоту 60⁸⁷⁰. В перегруппировке Труссе—Смайла может участвовать стабилизированный бензильный карбанион⁸⁷⁰ и ряд подобных ему карбанионов⁸⁷¹. В литературе описано немного таких примеров⁸⁷², как, например, перегруппировка Труссе—Смайла сульфонов, идущая через шестичленное переходное состояние⁸⁷³. В другом примере замещение активированного арилфторида *o*-гидроксиацетофеноном дает соединение, C-арилированное по соседнему с кетоном положению⁸⁷⁴.

⁸⁶⁷ Kent, B. A.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* 1934, 422.

⁸⁶⁸ О стабильной сульфеновой кислоте см. в Nakamura, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 7172.

⁸⁶⁹ Truce, W. E.; Ray, Jr., W. J.; Norman, O. L.; Eickemeyer, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 3625.

⁸⁷⁰ Erickson, W. R.; McKennon, M. J. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4541.

⁸⁷¹ Fukazawa, Y.; Kato, N.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 437.

⁸⁷² Hirota, T.; Tomita, K.; Sasaki, K.; Okuda, K.; Yoshida, M.; Kashino, S. *Heterocycles* 2001, 55, 741.

⁸⁷³ Truce, W. E.; Hampton, D. C. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 2276.

⁸⁷⁴ Mitchell, L. H.; Barvian, N. C. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 5669.

Оглавление

ТОМ 1

Предисловие к русскому изданию

Предисловие

Биографическая заметка

Список сокращений

ЧАСТЬ I

Глава 1

ЛОКАЛИЗОВАННАЯ ХИМИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ

Глава 2

ДЕЛОКАЛИЗОВАННАЯ ХИМИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ

Глава 3

СВЯЗИ БОЛЕЕ СЛАБЫЕ, ЧЕМ КОВАЛЕНТНЫЕ

Глава 4

СТЕРЕОХИМИЯ И КОНФОРМАЦИЯ

Глава 5

КАРБОКАТИОНЫ, КАРБАНИОНЫ, СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ, КАРБЕНЫ И НИТРЕНЬ

Глава 6

МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИЙ И МЕТОДЫ ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Глава 7

ПРОЦЕССЫ ИЗЛУЧЕНИЯ В ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Глава 8

КИСЛОТЫ И ОСНОВАНИЯ

Глава 9

ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ РЕАГЕНТОВ И СВОЙСТВ СРЕДЫ НА РЕАКЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ

ТОМ 2

ЧАСТЬ II	5
Номенклатура ИЮПАК для химических превращений	6
Символическое отображение механизмов реакций согласно номенклатуре ИЮПАК	9
Ссылки на <i>Organic Syntheses</i>	11
 Глава 10	
РЕАКЦИИ АЛИФАТИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕНИЯ. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ И МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ	13
10.1. Механизмы	13
10.1.1. Механизм S_N2	14
10.1.2. Механизм S_N1	20
10.1.3. Ионные пары в реакциях S_N1	25
10.1.4. Смешанный S_N1-S_N2 -механизм	29
10.2. <i>SET</i> -механизмы	32
10.3. Содействие соседней группы	34
10.4. Механизм S_Ni	57
10.5. Нуклеофильное замещение у аллильного атома углерода. Аллильные перегруппировки	58
10.6. Нуклеофильное замещение у алифатического тригонального атома углерода. Тетраздрический механизм	62
10.7. Реакционная способность	67
10.7.1. Влияние структуры субстрата	67
10.7.2. Влияние атакующего нуклеофила	76
10.7.3. Влияние уходящей группы	85
10.7.4. Влияние реакционной среды	91
10.7.5. Межфазный катализ	99
10.7.6. Воздействие на реакционную способность с помощью ультразвука, микроволнового излучения и давления	102
10.7.7. Амбидентные (бидентантные) нуклеофилы. Региоселективность	104
10.7.8. Амбидентные субстраты	108
10.8. Реакции	109
10.8.1. Кислородсодержащие нуклеофилы	110
А. Атака атома углерода алкильной группы ОН-группой	110
Б. Атака атома углерода алкильной группы группой OR	119
В. Атака атома углерода алкильной группы группой OCOR ..	130
Г. Другие кислородсодержащие нуклеофилы	134
10.8.2. Нуклеофилы, содержащие серу	139
А. Атака группы SH атома углерода алкильной группы	139
Б. Атака атома углерода алкильной группы группой SH или S	140

10.8.3. Нуклеофилы, содержащие азот.....	145
А. Атака атома углерода алкильной группы группами NH_2 , NHR или NR_2	145
Б. Атака атома углерода алкильной группы группой NHCOR	159
В. Другие азотсодержащие нуклеофилы.....	163
10.8.4. Галогенсодержащие нуклеофилы.....	166
10.8.5. Углеродсодержащие нуклеофилы.....	180

Глава 11

РЕАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКОГО ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ....	252
11.1. Механизмы.....	252
11.1.1. Механизм с участием аренииевого иона.....	253
11.1.2. Механизм S_E1	260
11.2. Ориентация и реакционная способность.....	261
11.2.1. Ориентация и реакционная способность в монозамещенных кольцах бензола.....	261
11.2.2. Соотношение <i>орто</i> - и <i>пара</i> -замещенных продуктов.....	266
11.2.3. <i>ипсо</i> -Атака.....	268
11.2.4. Ориентация в ароматических кольцах, содержащих более одного заместителя.....	269
11.2.5. Ориентация в других циклических системах.....	271
11.3. Количественное описание реакционной способности субстрата....	274
11.4. Количественное описание реакционной способности электрофилов. Фактор селективности.....	276
11.5. Влияние уходящей группы.....	280
11.6. Реакции.....	281
11.6.1. Водород как уходящая группа в простых реакциях замещения.....	281
А. Водород как электрофил.....	281
Б. Азотсодержащие электрофилы.....	283
В. Серосодержащие электрофилы.....	292
Г. Галогенсодержащие электрофилы.....	295
Д. Углерод в качестве нуклеофила.....	302
Е. Кислородсодержащие электрофилы.....	333
Ж. Металлсодержащие электрофилы.....	334
11.6.2. Водород как уходящая группа в перегруппировках.....	334
А. Группы, отщепляющиеся от кислорода.....	335
Б. Группы, отщепляющиеся от азота.....	338
11.6.3. Другие уходящие группы.....	342
А. Углеродсодержащие уходящие группы.....	342
Б. Кислородсодержащие уходящие группы.....	348
В. Серосодержащие уходящие группы.....	348
Г. Галогены в качестве уходящих групп.....	349
Д. Металлы в качестве уходящих групп.....	350

Глава 12

РЕАКЦИИ АЛИФАТИЧЕСКОГО, АЛКЕНИЛЬНОГО И АЛКИНИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ И МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ	352
12.1. Механизмы	353
12.1.1. Бимолекулярные механизмы S_E2 и S_Ei	353
12.1.2. Механизм S_E1	357
12.1.3. Электрофильное замещение, сопровождающееся сдвигом двойной связи	361
12.1.4. Другие механизмы	363
12.2. Реакционная способность	363
12.3. Реакции	365
12.3.1. Водород в качестве уходящей группы	366
А. Водород как электрофил	366
Б. Галоген как электрофил	376
В. Азот как электрофил	383
Г. Сера как электрофил	390
Д. Углеродные реагенты	392
Е. Металлы как электрофил	407
12.3.2. Металлы в качестве уходящих групп	411
А. Водород как электрофил	411
Б. Кислород как электрофил	412
В. Сера как электрофил	417
Г. Галоген как электрофил	417
Д. Азот как электрофил	420
Е. Углерод как электрофил	422
Ж. Металлы как электрофил	425
12.3.3. Галоген в качестве уходящей группы	428
12.3.4. Углерод в качестве уходящей группы	434
А. Расщепление с образованием карбонильного соединения ..	434
Б. Ацильное расщепление	440
В. Прочие реакции расщепления	443
12.3.5. Электрофильное замещение у атома азота	445

Глава 13

РЕАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕНИЯ. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ И МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ	451
13.1. Механизмы	451
13.1.1. Механизм S_NAr	451
13.1.2. Механизм S_N1	455
13.1.3. Ариновый механизм	457
13.1.4. Механизм $S_{RN}1$	459
13.1.5. Прочие механизмы	461
13.2. Реакционная способность	462
13.2.1. Влияние строения субстрата	462

13.2.2.	Эффект уходящей группы	465
13.2.3.	Эффект атакующего нуклеофила	466
13.3.	Реакции	467
13.3.1.	Все уходящие группы за исключением водорода и N_2^+	467
А.	Кислород как нуклеофил	467
Б.	Сера как нуклеофил	471
В.	Азот как нуклеофил.	473
Г.	Галоген как нуклеофил.	480
Д.	Углерод как нуклеофил	481
13.3.2.	Водород в качестве уходящей группы	512
13.3.3.	Азот в качестве уходящей группы	516
13.3.4.	Перегруппировки	527

ТОМ 3

Глава 14

РАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ

Глава 15

РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ К КРАТНЫМ СВЯЗЯМ УГЛЕРОД–УГЛЕРОД

Глава 16

РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ К КРАТНЫМ СВЯЗЯМ УГЛЕРОД–ГЕТЕРОАТОМ

ТОМ 4

Глава 17

РЕАКЦИИ ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

Глава 18

ПЕРЕГРУППИРОВКИ

Глава 19

РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Приложение А

ЛИТЕРАТУРА ПО ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Приложение Б

КЛАССИФИКАЦИЯ РЕАКЦИЙ ПО ТИПУ СИНТЕЗИРУЕМОГО СОЕДИНЕНИЯ

Приложение В

УКАЗАТЕЛЬ ИМЕННЫХ РЕАКЦИЙ

Предметный указатель

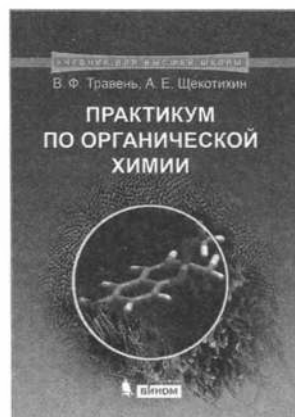
ИМЕЕТСЯ В ПРОДАЖЕ:



Травень В. Ф. Органическая химия : учебное пособие для вузов : в 3 т. / В. Ф. Травень. – 6-е изд., испр. – 2019. – (Учебник для высшей школы).

Первое издание учебника «Органическая химия», изданного в 2004 году, получило заслуженное признание среди студентов и преподавателей. Вместе с тем переход на двухуровневую систему высшего образования предъявляет новые требования к содержанию учебников, что явилось причиной существенной переработки книги. В настоящем переработанном издании учебный материал систематизирован с учетом степени глубины изучения предмета: для начального освоения дисциплины в основных разделах излагаются фундаментальные сведения, а специализирующимся в области органической химии и продолжающим обучение после получения степени бакалавра адресованы разделы «Для углубленного изучения». Издание учебника подготовлено в комплекте с задачником (В. Ф. Травень, А. Ю. Сухоруков, Н. А. Пожарская «Задачи по органической химии») и практикумом (В. Ф. Травень, А. Е. Щекотихин «Практикум по органической химии»). Данный набор учебных изданий обеспечивает двухуровневое изложение учебного материала и не имеет аналогов.

Для студентов, аспирантов и преподавателей химических факультетов университетов и химико-технологических вузов.



Травень В. Ф. Практикум по органической химии : учебное пособие / В. Ф. Травень, А. Е. Щекотихин. – 2014. – 592 с. : ил. – (Учебник для высшей школы).

Практикум включает прописи синтезов более 300 органических соединений всех классов веществ. Даны ссылки на литературные источники, из которых заимствована пропись соответствующего органического соединения, а также источники с информацией о других методах его синтеза. Приведены сведения об утилизации растворителей и побочных продуктов. Особый акцент сделан на новейших методиках синтеза органических соединений, в том числе тех, которые разработаны в соответствии с принципами «зеленой» химии.

Данное учебное пособие подготовлено в комплекте с учебником (В. Ф. Травень «Органическая химия») и задачником (В. Ф. Травень, А. Ю. Сухоруков, Н. А. Кондратова «Задачи по органической химии») с учетом требований, предъявляемых к содержанию учебных изданий двухуровневой системы высшего образования.

Для студентов, аспирантов и преподавателей химических факультетов университетов и химико-технологических вузов.



ИМЕЕТСЯ В ПРОДАЖЕ:



Практикум по органической химии / В. И. Теренин [и др.] ; под ред. академика РАН Н. С. Зефинова. — 2010. — 568 с. : ил. — (Учебник для высшей школы).

Учебное пособие по общему курсу органической химии составлено на основе многолетнего опыта работы студенческого практикума по органической химии химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова. Содержит методики синтеза органических соединений различных классов. Изложены общие правила и методы работы в органическом практикуме, даны общие указания по интерпретации спектров ЯМР ^1H и ^{13}C синтезируемых соединений.

Для студентов, аспирантов и преподавателей химических вузов, а также научных работников.



Травень В. Ф. Задачи по органической химии : учебное пособие / В. Ф. Травень, А. Ю. Сухоруков, Н. А. Пожарская. — 2016. — 263 с. : ил. — (Учебник для высшей школы).

Данное учебное пособие подготовлено с учетом новых требований, предъявляемых к содержанию учебных изданий двухуровневой системы высшего образования. Задачи систематизированы по разделам в соответствии с главами учебника «Органическая химия» (Травень В. Ф. — М. : Лаборатория знаний. — 6-е изд. — 2019 г.), который входит в комплект «Учебник — Задачник — Практикум». Каждый раздел задачника включает список основных терминов, примеры решения типовых задач, задачи для самостоятельной проработки материала и ответы на наиболее сложные из них. Это делает задачник адаптированным ко всем категориям учащихся, в том числе стремящимся к более глубокому изучению предмета.

Для студентов, аспирантов и преподавателей химических факультетов университетов и химико-технологических вузов.



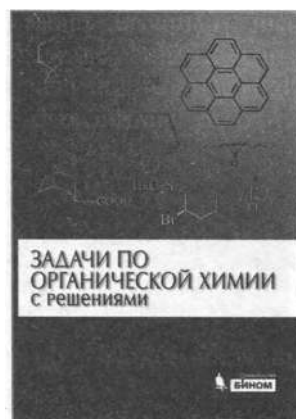
ИМЕЕТСЯ В ПРОДАЖЕ:



Реутов О. А. Органическая химия : в 4 ч. / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. – 2017.

В учебнике систематически описаны органические соединения по классам, а также изложены основные теоретические положения органической химии. Строение и свойства органических соединений рассмотрены с позиций как теории электронных смещений, так и теории молекулярных орбиталей.

Для студентов университетов и химико-технологических вузов, аспирантов и специалистов.



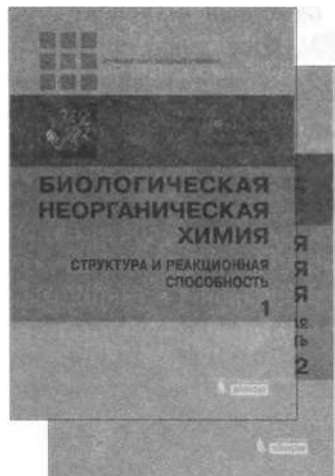
Задачи по органической химии с решениями / А. Л. Курц [и др.]. – 4-е изд. – 2013. – 350 с. : ил.

Учебное пособие содержит задачи по общему курсу органической химии, которые предлагались студентам 3-го курса химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова в рейтинговых контрольных работах. Все задачи снабжены подробными решениями, а там, где это необходимо, комментариями. Разделы соответствуют программе преподавания основного курса органической химии на химическом факультете МГУ. Задачи заметно различаются по сложности; в решениях учтены условия и реагенты, обычные при проведении многих ключевых химических превращений. Такой методический прием способствует выработке у студентов самостоятельного подхода к построению скелета сравнительно сложных органических молекул.

Для студентов вузов, изучающих органическую химию, аспирантов, преподавателей.



ИМЕЕТСЯ В ПРОДАЖЕ:



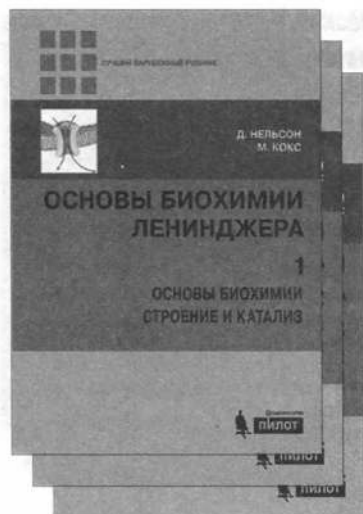
Бертини И. Биологическая неорганическая химия: структура и реакционная способность : в 2 т. / И. Бертини, Г. Грей, Э. Стифель, Дж. Валентине ; пер. с англ. – 2013. – (Лучший зарубежный учебник).

В учебном издании, написанном ведущими зарубежными учеными, изложены фундаментальные теоретические представления, лежащие в основе функционирования природных биологических систем, содержащих ионы металлов, а также прикладные проблемы в этой области. Бионеорганическая химия занимает междисциплинарную нишу на стыке координационной, неорганической, металлоорганической и медицинской химии, фармакологии и химии окружающей среды. В научном сообществе эта книга признана наиболее полным и фундаментальным на сегодняшний день трудом в этой области.

Для студентов старших курсов и аспирантов, а также научных работников.



ИМЕЕТСЯ В ПРОДАЖЕ:



Нельсон Д. Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. / Д. Нельсон, М. Кокс ; пер. с англ. – 3-е изд., испр. – 2017. – (Лучший зарубежный учебник).

В учебном издании, написанном американскими учеными, которые получили признание как талантливые преподаватели университетского уровня, рассмотрены современные концепции биохимии в соответствии с изменившейся идеологией этой науки.

В настоящее издание внесены исправления, уточняющие перевод.

Для студентов биологических, химических и медицинских вузов, а также научных работников.



Кольман Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рём ; пер. с англ. Т. П. Мосоловой. – 6-е изд. – 2019. – 509 с. : ил.

Существенно переработанное и дополненное справочное издание в наглядной форме – в виде цветных схем – описывает все биохимические процессы. Рассмотрены биохимически важные соединения, их строение и свойства, основные процессы с их участием, а также механизмы и биохимия важнейших процессов в живой природе.

Для студентов и преподавателей химических, биологических и медицинских вузов, биохимиков, биологов, медиков, а также широкого круга читателей, интересующихся процессами, происходящими в живом организме.



ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ МАРЧА

РЕАКЦИИ, МЕХАНИЗМЫ,
СТРОЕНИЕ

Этот учебник признается «золотым стандартом» учебной и профессиональной литературы по органической химии уже десятилетия.

Предлагаемое российскому читателю 2-е издание (1-е 1988 г.) охватывает сведения для более чем 2000 реакций в сопровождении более 20 000 литературных ссылок. В новом издании (7-е издание в оригинальной версии), подготовленном проф. Майклом Б. Смитом, отражены последние достижения в развитии теории и механизмов органических реакций. Это самый полный ресурс базовых знаний по программам магистерского и аспирантского уровней обучения.

Химики-органики давно высоко оценили труд первопроходца Дж. Марча, автора более ранних изданий. Во многих лабораториях на полке еще можно увидеть старенький четырехтомник – почти Библию для специалистов. Уже более 30 лет специалисты находят там ответы на теоретические и практические вопросы по органической химии.

Для студентов и аспирантов, химиков-органиков и других специалистов.

ISBN 978-5-906828-14-9



9 785906 828149