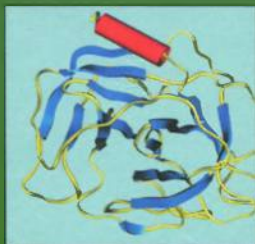


ЛУЧШИЙ ЗАРУБЕЖНЫЙ УЧЕБНИК



М. Смит

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ МАРЧА

РЕАКЦИИ
МЕХАНИЗМЫ
СТРОЕНИЕ

3



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

3

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. 3 / М. Смит ; пер. с англ. — 2-е изд. — М. : Лаборатория знаний, 2020. — 550 с. : ил.

ISBN 978-5-906828-15-6 (Т. 3)

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. 3 обсуждаются реакции свободнорадикального замещения, а также реакции присоединения к кратным углерод-углеродным связям и кратным связям других типов.

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 3

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

Редакторы канд. хим. наук *Т. И. Почаева*, канд. биол. наук *Т. Е. Толстихина*

Художественный редактор *В. А. Прокудин*

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

Компьютерная верстка: *О. Г. Ланко*

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

Усл. печ. л. 44,85. Заказ № ВЗК-04178-19.

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.
© Лаборатория знаний, 2020

ISBN 978-5-906828-15-6 (Т. 3)

ISBN 978-5-906828-12-5

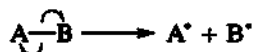
В этой главе рассматриваются многие типы радикальных реакций, включая также реакции, в которых радикалы являются интермедиатами. Роль радикалов в органическом синтезе крайне важна¹. Образование, гибель радикалов и реакции с их участием были кратко описаны в разд. 5.3 (т. 1). Дополнительная информация, касающаяся радикалов, содержится в разд. 7.1 (т. 1) при обсуждении фотохимических процессов.

В основном эта глава посвящена обсуждению радикальных реакций замещения. Свободнорадикальное присоединение к ненасыщенным соединениям и перегруппировки обсуждаются в гл. 15 и гл. 18 (т. 4) соответственно и частично в гл. 17 (т. 4). Кроме того многие окислительно-восстановительные реакции, обсуждаемые в гл. 19 (т. 4), идут по свободнорадикальному механизму. Некоторым важным типам свободнорадикальных реакций, которые, правда, не приводят к удовлетворительным выходам чистых продуктов, не будет уделено отдельного внимания.

14.1. МЕХАНИЗМЫ

14.1.1. Радикальный механизм. Общее представление²

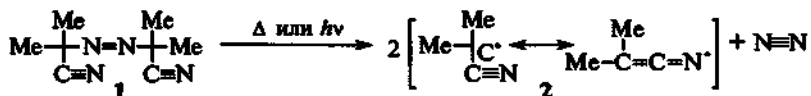
Свободнорадикальный, или просто радикальный, процесс состоит, по крайней мере, из двух стадий. В любой радикальной реакции на первой стадии образуется радикал практически всегда путем гомолитического расщепления связи, т. е. расщепления, при котором у каждого фрагмента остается по одному электрону.



¹ Rowlands, G. J. *Tetrahedron* 2009, 65, 8603; 2010, 66, 1593.

² Nonhebel, D. C.; Tedder, J. M.; Walton, J. C. *Radical*, Cambridge University Press, Cambridge, 1979; Nonhebel, D. C.; Walton, J. C. *Free-Radical Chemistry*, Cambridge University Press, London, 1974; Huyser, E. S. *Free-Radical Chain Reactions*, Wiley, NY, 1970; Pryor, W. A. *Free Radicals*, McGraw-Hill, NY, 1966. См. Huyser, E. S. в McManus, S. P. *Organic Reactive Intermediates*, Academic Press, NY, 1973, pp. 1–59; Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon–Carbon Bonds*, Pergamon, Elmsford, NY, 1986; Davies, D. I.; Parrott, M. J. *Free Radicals in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1978; Curran, D. P. *Synthesis* 1988, 417, 489; Ramaiah, M. *Tetrahedron* 1987, 43, 3541.

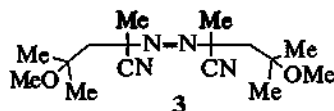
Диалкилпероксиды (ROOR) или алкилгидропероксиды (ROOH) при нагревании⁶ разлагаются до гидроксид- (OH[•]) или алкокси-радикалов (RO[•]). Гидропероксид кумола (PhCMe₂OOH), ди-*трет*-бутилпероксид (Me₃COOCMe₃)⁷ и пероксид бензоила [(PhCO)O₂] подвергаются гомолитическому расщеплению при температурах, при которых протекает большинство органических реакций, и они хорошо растворяются в органических растворителях⁸. В общем случае при разложении пероксидов кислородные радикалы ~10⁻¹¹ секунд остаются в «клетке» перед диффузией.



Радикалы могут рекомбинировать (димеризоваться) или реагировать с другими молекулами. Азосоединения, характеризующиеся наличием связи $-N=N-$, служащие предшественниками свободных радикалов, во время разложения выделяют азот ($N \equiv N$). В качестве примера можно привести известный азобисизобутиронитрил (или динитрил азонимасляной кислоты, ДАК, 1), который при разложении выделяет азот с образованием стабилизированного CN -радикала (2)⁹. Гомолитическая диссоциация симметричных диазосоединений может быть ступенчатой¹⁰. Найдено соединение, разлагающееся при комнатной температуре: 2,2'-азо-

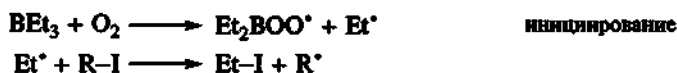
¹⁰ Dannenberg, J. J.; Rocklin, D. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 4529. См. также Newman, Jr, R. C.; Lockyer, Jr, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 3982.

бис(2,4-диметил-4-метоксивалеронитрил) (3)¹¹. Известны водорастворимые азосоединения, которые можно использовать в качестве инициаторов¹².



Алкилгипохлориды ($\text{R}-\text{O}-\text{Cl}$) генерируют радикалы хлора ($\text{Cl}^\bullet$) и алкокси-радикалы ($\text{RO}^\bullet$) при нагревании¹³. Еще один широко используемый источник алкокси-радикалов — N-алкоксидитиокарбаматы, подвергаемые нагреванию¹⁴. Кроме того, алкокси-радикалы образуются из циклических соединений, способных подвергаться β -расщеплению с образованием карбонильных соединений¹⁵.

Участие соединений бора в радикальных реакциях давно известно¹⁶. Для иницирования радикальных реакций можно использовать триалкилбораны (BR_3 , см. реакции 12-27 и 15-27), например, находящий широкое применение триэтилборан (BEt_3)¹⁷. В радикальных реакциях BEt_3 выполняет функции как инициатора радикалов, так и агента для роста цепи¹⁸. Реакции обычно проводят в открытых системах при доступе кислорода или в атмосфере кислорода. Известно, что O_2 включается в стадию иницирования и вступает в реакции переноса атома с алкил-йодидом с образованием алкильного радикала ($\text{R}^\bullet$). Известны также радикальные реакции, иницируемые системой триалкилборан/вода¹⁹.



По реакционной способности алкилбораты располагаются в следующий ряд: $\text{BR}_3 > \text{BR}_2\text{OR} > \text{BR}(\text{OR})_2$, где R = алкил²⁰. Бороновые кислоты менее активны, вероятно, из-за π -связывания между B и O ¹⁷. Однако B-алкоксикатехолбораны очень активны и очень широко используются для иници-

¹¹ Kita, Y.; Sano, A.; Yamaguchi, T.; Oka, M.; Gotanda, K.; Matsugi, M. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 3549.

¹² Yorimitsu, H.; Wakabayashi, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 519.

¹³ Davies, D. I.; Parrott, M. J. *Free Radicals in Organic Synthesis* Springer-Verlag, Berlin, 1978, p. 9; Chattaway, F. D.; Baekkeberg, O. G. *J. Chem. Soc.* 1923, 123, 2999.

¹⁴ Kim, S.; Lim, C. J.; Song, S.-E.; Kang, H.-Y. *Synlett* 2001, 688.

¹⁵ См. Bietti, M.; Lanzahunga, O.; Salamone, M. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 417.

¹⁶ См. Brown, H. C.; Midland, M. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1972, 11, 692; Ghosez, A.; Giese, B.; Zipse, H. Houben-Weyl, Vol. E19a, 1989, p. 753; Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* 2001, 101, 3415.

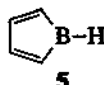
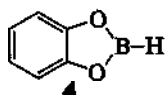
¹⁷ Renaud, P.; Beauseigneur, A.; Brecht-Forster, A.; Becattini, B.; Darmency, V.; Kandhasamy, S.; Montermini, F.; Ollivier, C.; Panchaud, P.; Pozzi, D.; Scanlan, E. M.; Schaffner, A.-P.; Weber, V. *Pure Appl. Chem.* 2007, 79, 223; Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2547; Yorimitsu, H.; Oshima, K. в *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1, Renaud, P.; Sibi, M. P. (Eds.), p. 11, Wiley-VCH, Weinheim, 2001.

¹⁸ См. Darmency, V.; Renaud, P. в *Topics in Current Chemistry*, Vol. 263 Gansaeuer, A. (Ed.), Springer, Berlin, 2006, p. 71.

¹⁹ Medeiros, M. R.; Schacherer, L. N.; Spiegel, D. A.; Wood, J. L. *Org. Lett.* 2007, 9, 4427.

²⁰ Davies, A. G.; Roberts, B. P. *Free Radicals*, Vol. 1 Kochi, J. K. (Ed.), p. 457, J Wiley, NY, 1973, p. 457; Baban, J. A.; Goodchild, N. J.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1986, 157.

ирования радикальных реакций²¹. Обычно реакция включает присоединение катехолборана (4, аббревиатура CatBH) или алкилборана, преимущественно генерируемого *in situ*, к алкену²². Отметим, что для иницирования радикальных реакций также используется производное борола (борный аналог пиррола 5)²³.

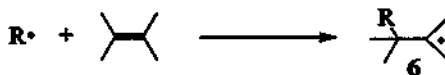


Источником радикалов могут быть альдегиды ($\text{C}=\text{O}$) в реакциях с переходными металлами [например, с ацетатом Mn(III) или соединениями Fe(II)]²⁴. α, β -Ненасыщенные ацильные радикалы изомеризуются в α -кетонил-радикалы²⁵. Кроме того, синтоном нестабильных арильных радикалов могут быть имидазольные радикалы²⁶.

Важная стадия радикальных реакций — гибель свободных радикалов. Обычно это происходит по пути, противоположному первому, а именно за счет рекомбинации двух одинаковых или разных радикалов, приводящей к образованию новой связи²⁷:



Эта стадия называется *стадией обрыва цепи*, так как продукт реакции представляет собой нейтральное соединение, а не свободный радикал²⁸. Отметим, что эта реакция является процессом радикального сочетания. Обрыв цепи далеко не всегда следует за иницированием, поскольку радикалы будучи очень активными в ситуации, когда их концентрация слишком мала, преимущественно реагируют с молекулами, а не с другими радикалами (т. е. реакция радикального сочетания обычно более медленная). Когда радикал (имеющий нечетное число электронов), реагирует с молекулой (у которой четное число электронов), общее число электронов в продукте реакции должно быть нечетным. Например, радикал



реагирует с π -связью, в этом случае продуктом реакции будет новый свободный радикал (6). Такая реакция называется *радикальным при-*

²¹ Ollivier, C.; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 925; Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Eur. J.* 1999, 5, 1468; Schaffner, A.-P.; Renaud, P. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 2291; Darmency, V.; Renaud, P. *Top. Curr. Chem.* 2006, 263, 71.

²² См. Garrett, C. E.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3224.

²³ Montgomery, I.; Parsons, A. F.; Ghelfi, F.; Roncaglia, F. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 628.

²⁴ Davies, D. I.; Parrott, M. J. *Free Radicals in Organic Synthesis* Springer-Verlag, Berlin, 1978, p. 69; Nikishin, G. I.; Vinogradov, M. G.; Il'ina, G. P. *Synthesis* 1972, 376; Nikishin, G. I.; Vinogradov, M. G.; Verenchikov, S. P.; Kostyukov, I. N.; Kereselidze, R. V. *J. Org. Chem., USSR* 1972, 8, 539 (Engl. p. 544).

²⁵ Matsubara, H.; Ryu, I.; Schiesser, C. H. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 3610.

²⁶ Fujiwara, S.-I.; Matsuya, T.; Maeda, H.; Shin-ike, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2183.

²⁷ Обзор по стереохимии: Porter, N. A.; Krebs, P. J. *Top. Stereochem.* 1988, 18, 97.

²⁸ Другим типом обрыва цепи является *диспропорционирование* (см. т. I, разд. 5.3.2).

соединением. Другие процессы — это реакции *переноса атомов*. Отщепление атома (например, водорода) от алкильного фрагмента дает два продукта: $R-H$ и радикал R' . Этот тип реакции переноса атома называется *реакцией переноса водорода*.



И снова продуктом реакции становится радикал. Эта стадия носит название *продолжения*, или *роста*, *цепи*, так как вновь образовавшийся радикал может снова реагировать с другой молекулой, давая новый радикал, и т.д. до тех пор, пока два радикала не встретятся друг с другом и не произойдет обрыв цепи. Процессы инициирования, роста и обрыва в совокупности называются *цепной реакцией*²⁹; между иницированием и обрывом цепи может быть сотни и тысячи стадий роста цепи. Известны два других типа роста цепи, вообще не включающие исходные молекулы: (1) расщепление радикала на радикал и молекулу; (2) перегруппировка одного радикала в другой (см. т. 4, гл. 18). Длина цепи зависит от реакционной способности: если радикалы высокореакционно-способны (например, алкильные радикалы), то цепи будут длинными, так как реакция происходит со многими молекулами; если радикалы обладают малой реакционной способностью (например, арильные радикалы), то радикал может не вступать в реакцию до тех пор, пока не столкнется с другим радикалом, поэтому цепи будут короткими или реакция будет носить нецепной характер. В любом цепном процессе обычно реализуется множество вариантов роста и обрыва цепей, поэтому образуется много разных продуктов. Кинетику таких реакций часто трудно определить³⁰.



Есть ли возможность прервать радикальную реакцию в контролируемых условиях? Ответ: да, используя реакцию переноса атома. Если углеродный радикал ($R^{\bullet}$) генерируется в присутствии гидрода трибутилостанна ($n-Bu_3Sn-H$), то атом водорода переносится к радикалу, давая RH и новый радикал ($n-Bu_3Sn^{\bullet}$). Радикал олова обычно подвергается быстрому взаимодействию с другим радикалом олова, что эффективно обрывает цепной процесс. Углеродный радикал *восстанавливается* ($R^{\bullet} \rightarrow R-H$) в результате переноса атома водорода, а образующийся димер удаляется из сферы реакции. Перенос атома водорода³¹ — простейший вариант радикальных реакций, известных как реакции переноса атома. В качестве радикальных восстанавливающих агентов также широко используются силаны (например, триэтилсилан, Et_3SiH)³². В ходе измерения константы скорости реакций $n-Bu_3Sn-H$ и $(Me_3Si)_3Si-H$ с ацильным радикалом оказалось, что силильный радикал улавливает радикалы быстрее, чем

²⁹ См. Walling, C. *Tetrahedron* 1985, 41, 3887.

³⁰ См. Huyser, E. S. *Free-Radical Chain Reactions*, Wiley, NY, 1970, pp. 39–65.

³¹ По поводу обсуждения барьеров вырожденного переноса водорода см. Isborn, C.; Hrovat, D. A.; Borden, W. T.; Mayer, J. M.; Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5794. Обсуждение переноса атома водорода из фенолов приведено в Nielsen, M. F.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 1172.

³² Chatgililoglu, C.; Ferreri, C.; Lucarini, M. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 249.

гидрид олова³³. Термолиз пинаколата бис(три-*n*-бутил)олова был также использован в качестве источника радикалов $n\text{-Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ для инициирования радикальных реакций³⁴.

Свободнорадикальные реакции имеют некоторые общие признаки³⁵:

1. Реакции в целом похожи, независимо от того, происходят ли они в газовой или жидкой фазах, хотя сольватация свободных радикалов в растворе вызывает определенные различия³⁶.
2. Присутствие кислот или оснований, а также изменение полярности растворителей мало влияют на реакции, за исключением того, что неполярные растворители могут подавлять конкурирующие ионные реакции.
3. Реакции инициируются или ускоряются в условиях генерирования свободных радикалов (например, в присутствии пероксидов или диазосоединений) или при облучении. В последнем случае применимо понятие квантового выхода (см. т. 1, разд. 7.1.8). Квантовый выход может быть довольно высоким (например, порядка 1000), если каждый квант генерирует длинную цепь, или низким, как в случае нецепных процессов.
4. Скорость реакции уменьшается или реакция полностью подавляется в присутствии веществ, улавливающих свободные радикалы (например, оксида азота(V), молекулярного кислорода или бензохинона). Такие вещества называют *ингибиторами*³⁷. Следует отметить, что С-центрированные радикалы, находящиеся в термическом равновесии со своими димерами, проявляют крайне низкую реакционную способность по отношению к кислороду, но хорошо реагируют с перокси-радикалами³⁸.

14.1.2. Механизмы реакций свободнорадикального замещения³⁹

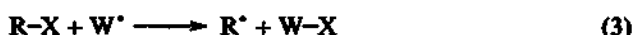
В реакции свободнорадикального замещения



первой стадией должно быть расщепление субстрата RX с образованием свободных радикалов $\text{R}^\bullet$. Это может произойти как спонтанное расщепление



либо может быть вызвано облучением или нагреванием. Кроме того, часто расщепления как такового не происходит, а радикал $\text{R}^\bullet$ образуется при *отрыве* другого атома X радикалом $\text{W}^\bullet$



³³ Chatgililoglu, C.; Lucarini, M. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 1299.

³⁴ Hart, D. J.; Krishnamurthy, R.; Pook, L. M.; Seely, F. L. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7819.

³⁵ См. обсуждение селективности в радикальных реакциях: Beckwith, A. L. *J. Chem. Soc. Rev.* 1993, 22, 143.

³⁶ См. Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 2654.

³⁷ См. Denisov, E. T.; Khudyakov, I. V. *Chem. Rev.* 1987, 87, 1313.

³⁸ Korth, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 5274.

³⁹ См. Poutsma, M. L. в Kochi, J. K. *Free Radicals*, Vol. 2, Wiley, NY, 1973, pp. 113–158.

Радикал $W^{\bullet}$ образуется при добавлении в реагирующую систему вещества (например, пероксида), которое спонтанно образует свободные радикалы. Такое соединение называют *инициатором* (см. выше). Образовавшийся радикал $R^{\bullet}$ может перейти в продукт реакции двумя путями: путем отрыва к себе другого атома (перенос атома)



или путем взаимодействия с другим радикалом с образованием нейтрального соединения $R-Y$



В реакциях с относительно длинной цепью большая часть продукта реакции образуется путем отрыва (4), а не рекомбинации (5). Стадии расщепления типа (2) обозначают S_H1 (где «H» обозначает гомолитическое расщепление), а стадии отрыва типа (3) или (4) обозначают S_H2 . Реакции можно классифицировать как реакции S_H1 или S_H2 на основании того, превращается ли RX в R по пути (2) или по пути (3)⁴⁰. Большинство реакций цепного замещения следуют механизму (3), (4), (3), (4)... Если оба процесса, (3) и (4), энергетически выгодны (в худшем случае эндотермичны, см. разд. 14.2.1 и 14.3.1), цепи достаточно длинные и реакции идут вполне гладко. Обозначение по номенклатуре ИЮПАК для реакций, идущих по схеме (3), (4)...., следующее: $A_R D_R + A_R D_r$ (R — от «радикальное»).

Известны радикалы, для которых переходное состояние в стадии отрыва носит некоторый полярный характер. Рассмотрим, к примеру, отрыв водорода от метильной группы толуола под действием атома брома. Так как бром более электроотрицателен, чем углерод, разумно предположить, что в переходном состоянии имеет место некоторое разделение зарядов, в результате чего на атоме галогена образуется частичный отрицательный заряд, а на атоме углерода — частичный положительный заряд:



Доказательством полярного характера переходного состояния служит тот факт, что электроноакцепторные заместители в *пара*-положении толуола (которые должны дестабилизировать положительный заряд) уменьшают скорость отрыва водорода бромом, тогда как электронодонорные группы увеличивают скорость⁴¹. Однако заместители в данном случае не оказывают такого существенного влияния ($\rho \approx -1,4$), как в реакциях, где участвует полностью ионный интермедиат (например, в реакциях, протекающих по S_N1 -механизму; т. 2, разд. 10.1.2). Другое доказательство полярности переходного состояния в радикальных реакциях отрыва приведено в разд. 14.2.1, п. 4. В реакциях отрыва с такими радикалами, как метил или фенил, полярные эффекты очень малы или полностью отсутствуют. Например, было показано, что на скорость отрыва водорода от замещенных по кольцу молекул толуола под действием метильного радикала мало влияет присутствие электронодонорных или электроноакцепторных

⁴⁰ Eliel, E. L. в Newman, M. S. *Steric Effects in Organic Chemistry*, Wiley, NY, 1956, pp. 142–143.

⁴¹ См. Kim, S. S.; Choi, S. Y.; Kang, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 4234.

заместителей⁴². Такие радикалы, как, например, $\text{Br}^\bullet$, которые имеют тенденцию отрывать обогащенные электронами атомы водорода, называют *электрофильными радикалами*.

Если стадия $\text{R-X} \rightarrow \text{R}^\bullet$ происходит при стереогенном атоме углерода, почти всегда наблюдается *рацемизация*, так как свободные радикалы не сохраняют конфигурацию. Исключение из этого правила было обнаружено для циклопропильных субстратов, для которых наблюдалось как обращение⁴³, так и сохранение⁴⁴ конфигурации (разд. 14.1.4). Проводилось обобщение энантиоселективных радикальных процессов⁴⁵.

14.1.3. Механизмы реакций с ароматическими субстратами⁴⁶

Если R в реакции (1) — ароматическая группа, может реализоваться обсужденный выше механизм простого отрыва, особенно в газовой фазе. Однако далеко не все реакции ароматических субстратов можно объяснить с помощью этого механизма. В таких реакциях, как 13-27, 14-17 и 14-18, общая схема которых имеет вид

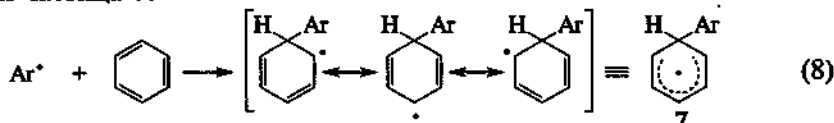


и которые происходят в растворах, соединение двух ароматических колец нельзя объяснить на основании простого отрыва



поскольку отрыв целой группы (например, фенила) для генерации $\text{H}^\bullet$ по свободнорадикальному механизму, показанному здесь, весьма маловероятен (см. разд. 14.2.1).

Образование указанных продуктов можно объяснить с помощью механизма, аналогичного механизмам электрофильного и нуклеофильного ароматического замещения. На первой стадии радикал атакует ароматическое кольцо, подобно тому как атакует электрофил или нуклеофил; образуется частица 7.



Интермедиат-радикал 7 относительно устойчив благодаря резонансу. Реакция может оборваться тремя путями: или простым сочетанием с обра-

⁴² См. Pryor, W. A.; Tonellato, U.; Fuller, D. L.; Jumonville, S. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 2018.

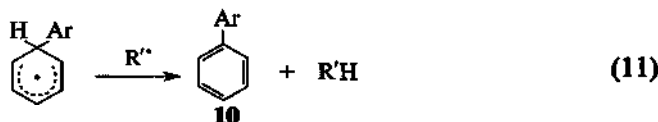
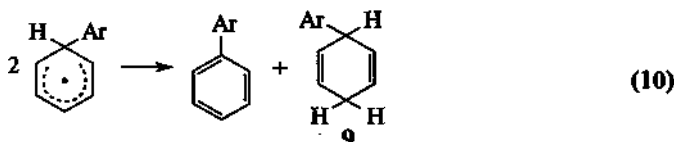
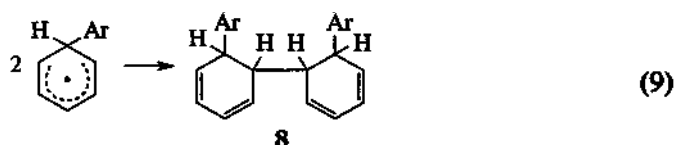
⁴³ Altman, L. J.; Nelson, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 5163.

⁴⁴ Jacobus, J.; Pensak, D. *Chem. Commun.* 1969, 400.

⁴⁵ Sibi, M. P.; Manyem, S.; Zimmerman, J. *Chem. Rev.* 2003, 103, 3263.

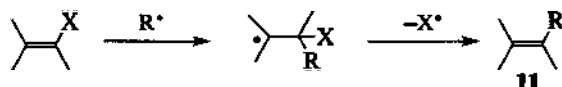
⁴⁶ См. Kober, L. S. *Russ. Chem. Rev.* 1977, 46, 348; Perkins, M. J. в Kochi, J. K. *Free Radicals*, Vol. 2, Wiley, NY, 1973, 231–271; Bolton, R.; Williams, G. H. *Adv. Free-Radical Chem.* 1975, 5, 1; Nonhebel, D. C.; Walton, J. C. *Free-Radical Chemistry*, Cambridge University Press, London, 1974, pp. 417–469.

зованием 8, или диспропорционированием с образованием 9, или с образованием 10⁴⁷ (в присутствии частицы R'', способной отщеплять водород):



Продукт сочетания 8 представляет собой частично восстановленный *о*-кватерфенил (*о,о'*-дифенилдифенил). Естественно, сочетание может происходить не обязательно по положениям *орто-орто*, возможно образование и других изомеров. В пользу доказательств путей (9) и (10) свидетельствует выделение соединений 8 и 9⁴⁸, хотя обычно в условиях реакции дигидродифенилы, подобные 9, окисляются в соответствующие дифенилы. Другим доказательством в пользу этого механизма является детектирование интермедиата 7 методом химически индуцируемой динамической поляризации ядер (ХИДПЯ)⁴⁹, а также отсутствие изотопных эффектов, которые должны были бы наблюдаться, если бы стадия (7), включающая расщепление связи Ar-H, определяла бы скорость реакции (была лимитирующей).

В представленном механизме скоростьопределяющая стадия реакции (8) не включает потерю водорода. Реакция между ароматическим кольцом и радикалом OH[•] происходит по тому же механизму. Известны реакции внутримолекулярного переноса водорода с участием арил-радикалов⁵⁰. Для реакций замещения в винильных⁵¹ и ацетиленовых субстратах, приводящих к замещенным алкенам (11), предложен аналогичный механизм⁵².



⁴⁷ См. Narita, N.; Tezuka, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 7316.

⁴⁸ DeTar, D. F.; Long, R. A. J.; Rendleman, J.; Bradley, J.; Duncan, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 4051; DeTar, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 4058. См. также Jandu, K. S.; Nicolopoulou, M.; Perkins, M. J. *J. Chem. Res. (S)* 1985, 88.

⁴⁹ Fahrenholtz, S. R.; Trozzolo, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 282.

⁵⁰ Curran, D. P.; Fairweather, N. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 2972.

⁵¹ См. Bach, R. D.; Baboul, A. G.; Schlegel, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 5787.

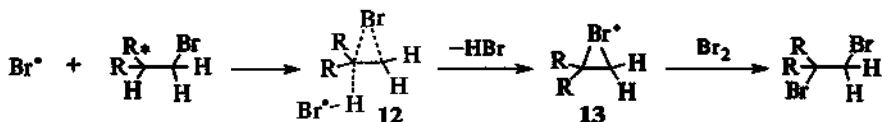
⁵² Russell, G. A.; Ngowiwatchai, P. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 3479 и ссылки на литературу, приведенные там же.

На основании изучения кинетики реакций радикального гетеролиза, приводящего к образованию катион-радикала алкена⁵³, выявлена аналогия с тетраэдрическим механизмом нуклеофильного замещения при винильном атоме углерода (см. т. 2, разд. 10.6).

Многие переходные металлы катализируют реакцию сочетания ароматических субстратов, которая, вероятно, происходит по радикальному типу. Видимо, многие из этих реакций идут *не через образование свободных радикалов*, а скорее через металл-опосредованное генерирование радикалов или осуществляются посредством переноса лиганда при металле. Такие реакции представлены в гл. 13 (т. 2) в тесной связи с другими реакциями замещения арилгалогенидов, арилдiazониевых солей и т. п.

14.1.4. Участие соседних групп в свободнорадикальных реакциях

Во многих случаях было показано, что стадии расщепления (2) и отрыва (3) ускоряются в присутствии соседних групп. Фотолитическое галогенирование (реакция 14-1) обычно ведет к образованию смеси продуктов. Однако бромирование углеродной цепи, содержащей атом брома, происходит с высокой региоселективностью. При бромировании алкилбромидов замещение осуществляется на 84–94% по атому углерода, соседнему с уже имеющимся в молекуле атомом брома⁵⁴. Этот результат может показаться неожиданным, поскольку, как будет показано в разд. 14.2.1, п. 3, положение, близкое к такой полярной группе, как бром, должно в действительности *дезактивироваться* за счет электронооттягивающего эффекта поля атома брома. Такая необычная региоселективность объясняется механизмом, при котором отрыву (3) содействует соседний атом брома, как в 12⁵⁵.



При обычном течении реакции $\text{Br}^\bullet$ отщепляет водород от RH , а $\text{R}^\bullet$ уходит. Когда же в молекуле присутствует бром в подходящем положении, он содействует этому процессу, и образуется циклический интермедиат (*мостиковый свободный радикал*, 13)⁵⁶. На последней стадии (очень

⁵³ Horner, J. H.; Bagnol, L.; Newcomb, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 14979. См. также Maruyama, T.; Suga, S.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 7324.

⁵⁴ Thaler, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2607. См. также Hargis, J. H. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 346.

⁵⁵ Skell, P. S.; Tulcen, D. L.; Read, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2849; Huyser, E. S.; Feng, R. H. C. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 731. Другое объяснение см. в Lloyd, R. V.; Wood, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 5986. См. также Cope, A. C.; Fenton, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 1668.

⁵⁶ См. Kaplan, L. *Bridged Free Radicals*; Marcel Dekker, NY, 1972; Skell, P. S.; Traynham, J. G. *Acc. Chem. Res.* 1984, 17, 160; Skell, P. S.; Shea, K. J. в Kochi, J. K. *Free Radicals*, Vol. 2, Wiley, NY, 1973, pp. 809–852.

похожей на стадию $R^* + Br_2 \rightarrow RBr + Br^*$ цикл раскрывается. Если этот механизм верен, то конфигурация замещенного атома углерода (отмеченного на схеме звездочкой) должна сохраняться. Так и оказалось: оптически активный 1-бром-2-метилбутан дает 1,2-дибром-2-метилбутан с сохранением конфигурации⁵⁵. Еще более убедительные доказательства были получены в реакции с DBr. «Возвращенный» 1-бром-2-метилбутан оказался дейтерированным по положению 2 и его конфигурации сохранялись⁵⁷. Это могло произойти только в том случае, если часть имеющегося интермедиата 13 отрывает D от DBr.

Имеются доказательства того, что хлор также образует мостиковые радикалы⁵⁸, хотя спектры ЭПР показывают, что мостик не обязательно симметричен⁵⁹. Еще более убедительные доказательства в пользу образования мостиковых структур с бромом были получены при изучении изотопных эффектов и в других исследованиях⁶⁰. Однако данные ХИДПЯ свидетельствуют о том, что метиленовые протоны в β -бромэтильном радикале не эквивалентны, по крайней мере в том случае, когда радикал входит в радикальную пару $[PhCOO^* \cdot CH_2CH_2Br]$, включенную в клетку растворителя⁶¹. Очевидно, в этих условиях радикал $\cdot CH_2CH_2Br$ не является симметричным мостиковым радикалом, но может входить в несимметричную мостиковую структуру. Мостиковые интермедиаты образуются также в реакции Хундликера (14-30)⁶², если бром находится в подходящем положении, и в реакции отрыва атома мода фенильным радикалом⁶³. Эффект содействия соседних групп описан также для других заместителей (например, SR, SiR₃, SnR₃)⁶⁴.

Отметим, что традиционное объяснение более избирательной селективности брома по сравнению с хлором состоит в том, что отрыв водорода радикалом брома идет через переходное состояние, которое достигается позднее, чем в случае радикала хлора. При этом относительная устойчивость радикала имеет больший вес, чем сила связи C-H. Поскольку третичный радикал более стабилен, чем вторичный, который, в свою очередь, более стабилен, чем первичный, при бромировании преимущественно образуются третичные радикалы. Этот анализ подтверждается данными об относительной скорости отрыва протона радикалом Br^{*} по сравнению с радикалом Cl^{*}, которая сильно отличается для Br^{*} и совсем немного для Cl^{*}. Этот эффект рассмотрен более детально в разд. 14.2.1.

⁵⁷ Shea, K. J.; Skell, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 283.

⁵⁸ Evers, C. R.; Schweinsberg, F.; Traynham, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 1200; Wells, P. R.; Franke, F. P. *Tetrahedron Lett.* 1979, 4681.

⁵⁹ Cooper, J.; Hudson, A.; Jackson, R. A. *Tetrahedron Lett.* 1973, 831; Chen, K. S.; Elson, I. H.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 5341.

⁶⁰ Cain, E. N.; Solly, R. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 148; Howard, J. A.; Chelner, J. H. B.; Holden, D. A. *Can. J. Chem.* 1977, 55, 1463. См., однако, Tanner, D. D.; Blackburn, E. V.; Kosugi, Y.; Ruo, T. C. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 2714.

⁶¹ Hargis, J. H.; Shevlin, P. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 179.

⁶² Applequist, D. E.; Werner, N. D. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 48.

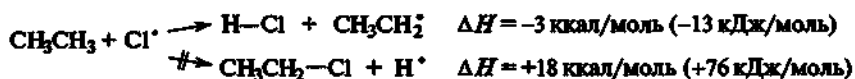
⁶³ Danen, W. C.; Winter, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 716.

⁶⁴ Ingold, K. U.; Griller, D.; Nazran, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 208. См. Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1979, 18, 173.

14.2. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

14.2.1. Реакционная способность по отношению к алифатическим субстратам⁶⁶

В цепной реакции стадией, которая определяет, какой именно продукт будет образовываться, является стадия отрыва (перенос атома). Под действием свободного радикала никогда не отрывается четырех-⁶⁶ или трехвалентный атом⁶⁷ (за исключением реакций с участием напряженных систем, см. разд. 15.2.4)⁶⁸ и очень редко отрывается двухвалентный атом⁶⁹. Как правило отрывается одновалентный атом; в органических соединениях это может быть атом водорода или галогена. Так, в реакции между радикалом хлора и этаном преобладает образование этильного радикала (перенос атома H), а не радикала водорода (перенос атома хлора):



Основная причина такой избирательности заключается в стерических эффектах. Одновалентный атом гораздо более подвержен атаке радикалом, чем многовалентный атом. Другая причина заключается в том, что во многих случаях отрыв одновалентного атома энергетически более выгоден. Например, в приведенной выше реакции, по какому бы пути ни пойдет дальше реакция, рвется связь $\text{C}_2\text{H}_5-\text{H}$ ($D = 100$ ккал/моль, 419 кДж/моль, см. т. I, табл. 5.2), однако в первом случае образуется связь $\text{H}-\text{Cl}$ ($D = 103$ ккал/моль, 432 кДж/моль), тогда как во втором образуется связь $\text{C}_2\text{H}_5-\text{Cl}$ ($D = 82$ ккал/моль, 343 кДж/моль). Таким образом, первая реакция предпочтительнее, так как она экзотермична на 3 ккал/моль (100–103) [13 кДж/моль (419–432)], тогда как второй путь эндотермичен на 18 ккал/моль [76 кДж/моль (419–343)]⁷⁰. Тем не менее для определения пути реакции более важны стерические факторы, поскольку даже в случаях, когда ΔH не слишком сильно отличается для двух возможных реакций, осуществляется отрыв одновалентного атома⁷¹. Проведено *ab initio*-исследование переходных структур для отрыва радикального водорода⁷².

⁶⁵ См. Tedder, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1982, 21, 401.

⁶⁶ См. Firouzbakht, M. L.; Ferrieri, R. A.; Wolf, A. P.; Rack, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2213.

⁶⁷ См. Back, R. A. *Can. J. Chem.* 1983, 61, 916.

⁶⁸ См. Jackson, R. A.; Townson, M. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1980, 1452. См. также Johnson, M. D. *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 343.

⁶⁹ См. Ingold, K. U.; Roberts, B. P. *Free-Radical Substitution Reactions*, Wiley, NY, 1971.

⁷⁰ Параметр ΔH для реакции радикального расщепления можно упрощенно рассматривать как разницу величин энергии диссоциации (D) для разрывающейся и образующейся связей.

⁷¹ Giese, B.; Hartung, J. *Chem. Ber.* 1992, 125, 1777.

⁷² Eksterowicz, J. E.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 427; Damm, W.; Dickhaut, J.; Wetterich, F.; Giese, B. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 431.

Таблица 14.1. Относительная восприимчивость к атаке радикалом $\text{Cl}^\cdot$ первичных, вторичных и третичных положений при 100 и 600 °C в газовой фазе^a

Температура, °C	Положение атома водорода		
	первичное	вторичное	третичное
100	1	4,3	7,0
600	1	2,1	2,6

^a См. ссылку 78.

Перепечатано с разрешения из Hass, H. B., McBee, E. T.; Weber, P. *Ind. Eng. Chem.* 1936, 28, 333. Copyright © 1936, American Chemical Society.

Реакционная способность алифатических субстратов изучалась главным образом на примерах, когда уходящей группой служит водород, а отрывающей частицей — хлор⁷³. В таких реакциях каждый атом водорода в субстрате потенциально может быть замещен на хлор и обычно получается смесь разнообразных продуктов. Однако отрывающий радикал в какой-то мере проявляет селективность и некоторые положения в молекуле теряют водород легче, чем другие. В *ab initio*-исследовании были изучены факторы, контролирующие отрыв водорода радикалом⁷⁴. Факторы, влияющие на скорость отрыва водорода *трет*-бутоксильным радикалом ($t\text{-Bu-O}^\cdot$), располагаются в следующий ряд в порядке снижения значимости: структура радикала > влияние заместителей⁷⁵ > эффект растворителя⁷⁶. Рассмотрим направление атаки в нескольких типах соединений⁷⁷:

1. **Алканы.** В алканах под действием почти всех радикалов в первую очередь отрывается третичный атом, затем вторичный. Этот порядок соответствует порядку величин D данных типов связи C—H (т. 1, табл. 5.4). Степень предпочтительности отрыва зависит от селективности отрывающегося радикала и от температуры. Из данных табл. 14.1 следует⁷⁸, что при повышенных температурах селективность уменьшается, как и можно было бы ожидать⁷⁹. Влияние селективности радикала можно продемонстрировать при сравнении атомов фтора и брома. Для первых соотношений продуктов отрыва первичного атома

⁷³ См. Hendry, D. G.; Mill, T.; Piszklewicz, L.; Howard, J. A.; Eigenmann, H. K. *J. Phys. Chem. Ref. Data* 1974, 3, 937; Roberts, B. P.; Steel, A. J. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 5167. См. Tanko, J. M.; Blackert, J. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1996, 1775.

⁷⁴ Zavitsas, A. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1998, 499.

⁷⁵ См. Wen, Z.; Li, Z.; Shang, Z.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 1466.

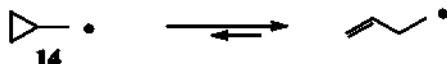
⁷⁶ Kim, S. S.; Kim, S. Y.; Ryou, S. S.; Lee, C. S.; Yoo, K. H. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 192.

⁷⁷ См. Tedder, J. M. *Tetrahedron* 1982, 38, 313; Kerr, J. A. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 18, Elsevier, NY, 1976, pp. 39–109; Russell, G. A. в Kochi, J. K. *Free Radicals*, Vol. 2, Wiley, NY, 1973, pp. 275–331; Rüchardt, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1970, 9, 830; Poutsma, M. L. *Methods Free-Radical Chem.* 1969, 1, 79; Davidson, R. S. *Q. Rev. Chem. Soc.* 1967, 21, 249; Pryor, W. A.; Fuller, D. L.; Stanley, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 1632.

⁷⁸ Hass, H. B.; McBee, E. T.; Weber, P. *Ind. Eng. Chem.* 1936, 28, 333.

⁷⁹ С фенил-радикалами: Kopinke, F.; Zimmermann, G.; Anders, K. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3571.

водорода и третичного составляет 1:1,4, тогда как для менее реакционноспособного брома это соотношение равно 1:1600. Порядок селективности могут изменить стерические факторы в случае некоторых объемистых радикалов. Например, при фотохимическом хлорировании изопентана в H_2SO_4 с N-хлорди-*трет*-бутиламино и N-хлор-*трет*-бутил-*трет*-пентиламином первичные атомы водорода отрываются в 1,7 раз быстрее третичных⁸⁰. В этом случае атакующие ион-радикалы ($\text{R}_2\text{NH}^{+\cdot}$, см. реакцию 14-1) достаточно объемны для того, чтобы создать стерическое затруднение, которое становится главным фактором.



Циклопропилкарбиновый радикал (14) — алкильный радикал, но вследствие относительно слабых связей циклопропанового цикла довольно легко получается бутенильный радикал⁸¹. Константа скорости этого процесса, полученная с помощью пикосекундных кинетических методов, принимает значение в интервале от $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ до $10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ для замещенных производных^{82, 83}. Циклобутилкарбиновые радикалы переходят в 4-пентенильные радикалы⁸⁴, но примеры обычно ограничиваются исходной системой и фенилзамещенными производными⁸⁵. Циклизация 4-пентенильного радикала обычно наблюдается тогда, когда образуемый радикал стабилизирован⁸⁶. Было изучено влияние заместителей⁸⁷. Следует отметить, что 2-азиридинметильные радикалы подвергаются раскрытию по связи C—N или C—C с образованием азотного или углеродного радикалов соответственно, причем сильнее на раскрытие цикла влияют заместители при атоме углерода C(1), нежели находящиеся при атоме азота⁸⁸. Наличие алкильных заместителей у атома C(1) обычно приводит к раскрытию цикла по связи C—N, тогда как карбонильный заместитель у C(1) способствует разрыву C—C⁸⁸.

⁸⁰ Deno, N. C.; Fishbein, R.; Wyckoff, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 2065. См. Dneprovskii, A. N.; Mil'tsov, S. A. *J. Org. Chem. USSR* 1988, 24, 1836.

⁸¹ Nonhebel, D. C. *Chem. Soc. Rev.* 1993, 22, 347. Дискуссия о перестройке растворитель-противоион: Tanko, J. M.; Gillmore, J. G.; Friedline, R.; Chahma, M. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4170.

⁸² Engel, P. S.; He, S.-L.; Banks, J. T.; Ingold, K. U.; Luszyk, J. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1210.

⁸³ Toy, P. H.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 8609. См. Martinez, F. N.; Schlegel, H. B.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 8547; 1998, 63, 3618 — *ab initio* исследования для определения констант скорости.

⁸⁴ См. Jin, J.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5098. Обсуждение раскрытия цикла и расширения цикла в бициклических циклокарбиновых радикалах см. в Shi, J.; Chong, S.-S.; Fu, Y.; Guo, Q.-X.; Liu, L. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 974.

⁸⁵ Choi, S.-Y.; Horner, J. H.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 4447.

⁸⁶ Cerretti, A.; D'Annibale, A.; Trogolo, C.; Umani, F. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3261.

⁸⁷ Baker, J. M.; Dolbier, Jr., W. R. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2662. См. Kirschberg, T.; Mattay, J. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 7217.

⁸⁸ Wang, Y.-M.; Fu, Y.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 3633.

Скорость раскрытия кольца циклопропилкарбинильного радикала⁸⁹ и других соединений определяли с использованием косвенного метода калибровки⁹⁰ быстрых радикальных реакций, примененного для радикалов с временем жизни меньше чем 1 пс⁹¹. Этот метод⁹² с применением *радикальных часов* основывается на использовании пиридин-2-тион-N-оксикарбонильных эфиров и (в качестве предшественника) как улавливателей радикалов высокореакционноспособных тиофенолов и фенилселенолов⁹³. Известен ряд таких субстратов, которые и называют радикальными часами⁹⁴. К другим процессам с участием радикальных часов относятся: рацемизация радикалов с хиральными конформациями⁹⁵, расширение цикла циклопентанов на один атом углерода⁹⁶, норкарана и спиро[2,5]октана⁹⁷, перегруппировки α - и β -туйон*-радикалов⁹⁸ (туйон — 1-изопропил-4-метилбисцикло[3.1.0]гексан-3-он), циклопропилметил- или алкоксикарбонильных радикалов, содержащих стабилизирующие заместители⁹⁹ и циклопропилкарбонильных радикалов¹⁰⁰. Реакции с участием радикальных часов изучали *ab initio* и с помощью теории функционала плотности¹⁰¹.

2. **Алкены.** При обработке хлором или бромом субстратов, молекулы которых содержат двойную связь, обычно происходит не замещение а присоединение, как описано в реакции 15–39. Однако для других радикалов (и даже для хлора или брома, когда они отрывают водород) местом атаки является аллильный атом углерода. Практически никогда не наблюдалось отрыва винильного атома водорода, тогда как аллильные атомы водорода отрываются намного легче, чем атомы водорода из любых других положений в молекуле, причем отщепление аллильного водорода от циклических алкенов обычно происходит быстрее, чем для ациклических аналогов¹⁰². Этот факт обычно объясняют¹⁰³ резонансной стабилизацией аллильного радикала (15).

⁸⁹ Mathew, L.; Warkentin, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 7981; Engel, P. S.; He, S.-L.; Banks, J. T.; Ingold, K. U.; Luszyk, J. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1210, 5656.

⁹⁰ C. M. Hollis, R.; Hughes, L.; Bowry, V. W.; Ingold, K. U. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 4284.

⁹¹ Newcomb, M.; Toy, P. H. *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 449. См. Horn, A. H. C.; Clark, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 2809.

⁹² См. Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* 1980, 13, 317.

⁹³ Newcomb, M.; Johnson, C. C.; Manek, M. B.; Varick, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 10915; Newcomb, M.; Varick, T. R.; Ha, C.; Manek, M. B.; Yue, X. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 8158.

⁹⁴ См. Kumar, D.; de Visser, S. P.; Sharma, P. K.; Cohen, S.; Shaik, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1907.

⁹⁵ Rychnovsky, S. D.; Hata, T.; Kim, A. I.; Buckmeier, A. *J. Org. Lett.* 2001, 3, 807.

⁹⁶ Chatgililoglu, C.; Timokhin, V. I.; Ballestri, M. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 1327.

⁹⁷ См. Auclair, K.; Hu, Z.; Little, D. M.; Ortiz de Montellano, P. R.; Groves, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 6020.

⁹⁸ He, X.; Ortiz de Montellano, P. R. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5684.

⁹⁹ Beckwith, A. L. J.; Bowry, V. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 2710. См. Cooksy, A. L.; King, H. F.; Richardson, W. H. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9441.

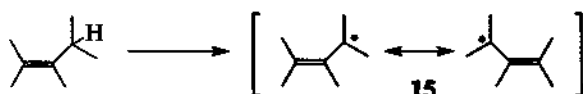
¹⁰⁰ Jin, J.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 4740.

¹⁰¹ Jäger, C. M.; Hennemann, M.; Mieszała, A.; Clark, T. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 1536.

¹⁰² Rothenberg, G.; Sasson, Y. *Tetrahedron* 1998, 54, 5417.

¹⁰³ См., однако, Kwart, H.; Brechbiel, M.; Miles, W.; Kwart, L. D. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 4524.

Как и следовало ожидать, в этом случае обычно происходят аллильные перегруппировки (см. реакцию 14-7)¹⁰⁴.



3. *Аллильные боковые цепи ароматических циклов.* Преимущественным местом атаки боковой цепи обычно является положение, непосредственно связанное с циклом (бензильное положение). Это положение атакуется быстрее, чем первичный атом углерода, как активными радикалами (например, хлором и фенилом), так и более селективными радикалами (например, бромом). Однако в случае активных радикалов атака бензильного положения медленнее, чем третичных положений, а в случае селективных радикалов быстрее. Если при атоме углерода имеются две или три арильные группы, водород при том же атоме углерода активируется даже в большей степени, чем можно было бы ожидать на основании представлений о резонансе. Это положение удобно продемонстрировать следующими соотношениями скоростей отрыва¹⁰⁵:

	Me-H	MeCH ₂ -H	Me ₂ CH-H	Me ₃ C-H	PhCH ₂ -H	Ph ₂ CH-H	Ph ₃ C-H
Br	0,0007	1	220	19 400	64 000	1,1 · 10 ⁶	6,4 · 10 ⁶
Cl	0,004	1	4,3	6,0	1,3	2,6	9,5

Однако для этих субстратов наблюдалось много аномальных результатов. Бензильное положение оказывается не всегда наиболее предпочтительным положением атаки. Единственное, что можно сказать с определенностью, это то, что *ароматические* атомы водорода редко отрываются, если в субстрате есть алифатические атомы водорода, которые и вступают в конкурентную реакцию (обратите внимание в т. 1, табл. 5.3, что *D* для связи Ph-H выше, чем для связи алкил-H). Для бензильных радикалов разработана шкала $\sigma^{\bullet}$ (аналогичная шкалам σ , σ^+ и σ^- , обсуждавшимся в т. 1, гл. 9)¹⁰⁶.

4. *Соединения, содержащие электроноакцепторные заместители.* При галогенировании электроноакцепторные группы существенно дезактивируют соседние положения. Соединения типа Z-CH₂-CH₃ подвергаются преимущественной или исключительной атаке по β -положению, если Z = CO₂H, COCl, COOR, SO₂Cl или CX₃. Такие соединения, как уксусная кислота и ацетилхлорид, вообще не подвергаются атаке, что кардинально отличается от электрофильного галогенирования (реакции 12-4-12-6), при котором замещается *только* α -положение. Дезактивация α -положения также противоречит ожидаемой устойчивости образующихся радикалов, которые должны были бы быть стабилизированы резонансом, подобно аллильным или бензильным радикалам. Такое поведение является результатом образования полярного переходного состояния, обсуждаемого

¹⁰⁴ См. Wilt, J. W. в Kochi, J. K. *Free Radicals*, Vol. 1 Wiley, NY, 1973, pp. 458-466.

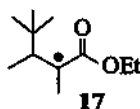
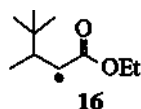
¹⁰⁵ Russell, G. A. в Kochi, J. K. *Free Radicals*, Vol. 2, Wiley, NY, 1973, p. 289.

¹⁰⁶ См. Fisher, T. H.; Dershem, S. M.; Prewitt, M. L. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1040.

в разд. 14.1.2. Галогены представляют собой электрофильные радикалы и ищут положения с высокой электронной плотностью. Атом водорода при углероде, соседнем с электроноакцепторной группой, имеет низкую электронную плотность (из-за эффекта поля группы Z) и поэтому не подвержен атаке. Такое поведение не характерно для других радикалов, не обладающих электрофильным характером. Например, такой практически неполярный радикал, как метил, не избегает положений, соседних с электроноакцепторными группами. Разница в поведении радикалов иллюстрируется сравнением относительных скоростей отрыва водорода от α - и β -атомов углерода пропионовой кислоты¹⁰⁷:

CH ₃ -CH ₂ -COOH		
Me [•]	1	7,8
Cl [•]	1	0,02

Радикалы можно генерировать по соседству с электроноакцепторной группой. Радикал 16 можно образовать и провести реакцию сочетания с небольшой селективностью. В случае образования радикала 17 быстрее происходит диспропорционирование, чем сочетание; продуктами будут алкен и алкан¹⁰⁸. Было показано, что такие радикалы проявляют конформационную предпочтительность ориентации орбитали, содержащей неспаренный электрон. В этом случае отрыв водорода происходит с хорошей стереоселективностью¹⁰⁹.



Некоторые свободные радикалы (например, *трет*-бутильный¹¹⁰, бензильный¹¹¹ и циклопропильный)¹¹² проявляют свойства нуклеофилов (они склонны отрывать атомы водорода с пониженной электронной плотностью)¹¹³. Фенильный радикал, по-видимому, обладает нуклеофильным характером в незначительной степени¹¹⁴. В случае длинных углеродных цепей эффект поля передается по цепи и β -положение также оказывается дезактивированным для атаки галогеном, хотя и в значительно меньшей степени, чем α -положение. Как отмечалось в разд. 14.1.2, отрыв α -водорода от замещенных в кольцо молекул толуола можно коррелировать с помощью уравнения Гаммета.

¹⁰⁷ Russell, G. A. в Kochi, J. K. *Free Radicals*, Vol. 2, Wiley, NY, 1973, p. 311.

¹⁰⁸ Porter, N. A.; Rosenstein, I. J. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7865.

¹⁰⁹ Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F.; Zeitz, H.-G. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 1863.

¹¹⁰ Pryor, W. A.; Tang, F. Y.; Tang, R. H.; Church, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 2885; Ditsch, H. R.; Fischer, H. *Int. J. Chem. Kinet.* 1982, 14, 195.

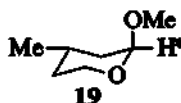
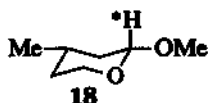
¹¹¹ Clerici, A.; Minisci, F.; Porta, O. *Tetrahedron* 1973, 29, 2775.

¹¹² Stefani, A.; Chuang, L.; Todd, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 4168.

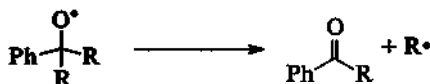
¹¹³ Индексы нуклеофильности и электрофильности были разработаны для радикалов. См. De Vleeschouwer, F.; Van Speybroeck, V.; Waroquier, M.; Geerlings, P.; De Proft, F. *Org. Lett.* 2007, 9, 2721.

¹¹⁴ Suehiro, T.; Suzuki, A.; Tsuchida, Y.; Yamazaki, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1977, 50, 3324.

5. **Стереoeлектронные эффекты.** Пример стереoeлектронного эффекта приводится в разд. 16.1.1, п. 4. Такие эффекты очень важны при отрыве водорода от атома углерода, соседнего со связью C—O или C—N. В этих случаях водород намного легче отрывается от атомов углерода, связь которых образует сравнительно небольшой двугранный угол ($\sim 30^\circ$) с орбиталью неспаренного электрона O и N, чем от атомов углерода с большим двугранным углом ($\sim 90^\circ$). Например, помеченный звездочкой водород в соединении **18** отрывается почти в 8 раз быстрее, чем в соединении **19**¹¹⁵.



Присутствие заместителей OR или SiR₃ в β-положении к атому углерода, несущему радикал, увеличивает скорость отрыва галогена¹¹⁶. Третичные арилкарбиноксид-радикалы подвергаются β-расщеплению с образованием кетона¹¹⁷.



Отрыв галогена изучен в значительно меньшей степени¹¹⁸, но установлено, что способность галогенов к отрыву уменьшается в следующем ряду: RI > RBr > RCl ≫ RF.

Известно много примеров, когда свободнорадикальные реакции катализируются переходными металлами¹¹⁹.

14.2.2. Реакционная способность положений в голове моста мостиковых систем¹²⁰

Известно много реакций свободнорадикального замещения при мостиковом атоме углерода (атоме углерода в голове моста мостиковых структур), как при образовании бромидов **20** (см. реакцию 14-30)¹²¹, демонстрирующих, что свободный радикал не обязательно должен быть плоским. Однако обработка норборнана сульфурилхлоридом и пероксидом бензоила приводит преимущественно к 2-хлорнорборнану, хотя положение

¹¹⁵ Hayday, K.; McKelvey, R. D. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 2222. См. также Beckwith, A. L. J.; Westwood, S. W. *Aust. J. Chem.* 1983, 36, 2123; Griller, D.; Bunce, N. J.; Cheung, H. K. Y.; Langshaw, J. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 5421.

¹¹⁶ Roberts, B. P.; Steel, A. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1994, 2411.

¹¹⁷ Bielti, M.; Gente, G.; Salamone, M. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 6820.

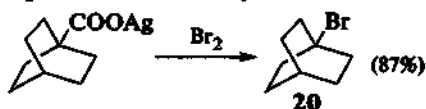
¹¹⁸ См. Danen, W. C. *Methods Free-Radical Chem.* 1974, 5, 1.

¹¹⁹ Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.* 1994, 94, 519.

¹²⁰ См. Bingham, R. C.; Schleyer, P. v. R. *Fortschr. Chem. Forsch.* 1971, 18, 1, pp. 79–81.

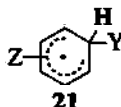
¹²¹ Grob, C. A.; Ohta, M.; Renk, E.; Weiss, A. *Helv. Chim. Acta* 1958, 41, 1191.

в голове моста третичное¹²². Итак, свободнорадикальное замещение в голове моста возможно, но оно не является преимущественным, вероятно, из-за имеющегося напряжения в молекуле¹²³.



14.2.3. Реакционная способность ароматических субстратов

Свободнорадикальное замещение при ароматическом атоме углерода редко происходит по механизму, в котором отрыв атома водорода сопровождается образованием арильного радикала. Подход к рассмотрению реакционной способности в этом случае аналогичен подходу, использованному в гл. 11 и 13: необходимо знать, какое положение кольца будет атаковано, чтобы образовался интермедиат 21.



Очевидный путь получения такой информации — это проведение реакций с различными группами Z и анализ процентного содержания *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеров в продукте, как это часто делается при исследовании реакций электрофильного замещения. Однако для реакций свободнорадикального замещения точность этого метода очень низка из-за множества побочных реакций. Например, *орто*-положение может быть более реакционноспособным, чем *пара*-положение, но при этом интермедиат, образующийся при атаке *пара*-положения, переходит в продукт реакции, а интермедиат, образующийся при атаке *орто*-положения, вступает в побочную реакцию. Тогда анализ относительного содержания трех продуктов не дает истинного представления того, какое положение более восприимчиво к атаке. Тем не менее можно сделать некоторые обобщения, хотя трактовка их весьма противоречива¹²⁴.

1. Все заместители повышают реакционную способность в *орто*- и *пара*-положениях по сравнению с незамещенным бензолом, причем независимо от того, являются ли они электронодонорными или электроноакцепторными группами.
2. Реакционная способность в *мета*-положении обычно близка к таковой в незамещенном бензоле и может лишь незначительно отклоняться в ту или иную сторону. Вместе с предыдущими этот факт означает, что все

¹²² Roberts, J. D.; Urbancik, L.; Armstrong, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 3049. См. также Kooyman, E. C.; Vegter, G. C. *Tetrahedron* 1958, 4, 382; Walling, C.; Mayahi, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 1485.

¹²³ См. Koch, V. R.; Gleicher, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1657.

¹²⁴ Vidal, S.; Court, J.; Bonnier, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1973, 2071; Tezuka, T.; Ichikawa, K.; Marusawa, H.; Narita, N. *Chem. Lett.* 1983, 1013.

заместители являются активирующими и *орто*—*пара*-направляющими и никакие заместители не являются дезактивирующими или *мета*-направляющими (преимущественно).

3. Реакционная способность в *орто*-положениях обычно несколько выше, чем в *пара*-положениях, за исключением тех случаев, когда объемные группы понижают реакционную способность *орто*-положения по стерическим причинам.
4. В условиях прямой конкуренции электроноакцепторные группы оказывают несколько большее влияние, чем электронодонорные. Результаты арилирования *пара*-дизамещенных соединений ($\text{XC}_6\text{H}_4\text{Y}$) показывают, что при увеличении электроноакцепторной способности группы X (при одном и том же Y) возрастает степень замещения в *орто*-положении к группе X¹²⁵, что коррелирует с константами Гаммета $\sigma_{\text{пара}}$ для групп X.
5. Влияние заместителей намного меньше, чем в реакциях электрофильного или нуклеофильного замещения, следовательно, факторы парциальной скорости невелики (см. т. 2, разд. 11.3)¹²⁶. Факторы парциальной скорости для некоторых групп приведены в табл. 14.2¹²⁷.
6. Хотя в большинстве реакций ароматического свободнорадикального замещения уходящей группой является водород, в некоторых случаях наблюдается *ипсо*-атака (т. 2, разд. 11.2.3) и *ипсо*-замещение (при котором уходящими группами служат, например, Br, NO₂, CH₃CO)¹²⁸.

В радикалах, полученных из диариллов, возможны обратимые 1,4-сдвиги водородного атома¹²⁹.

14.2.4. Реакционная способность атакующего радикала¹³⁰

Как было показано выше, селективность радикалов может сильно различаться (разд. 14.2.1). Так, атом брома настолько селективен, что если в субстрате имеются только первичные атомы водорода, как в неопентане или *трет*-бутилбензоле, то реакция протекает очень медленно; в то же время изобутан можно селективно бромировать до *трет*-бутилбромидом с высоким выходом. Однако толуол реагирует с атомом брома почти мгновенно. Бромирование других алкилбензолов (например, этилбензола или кумола) происходит исключительно по α -положению¹³¹, что указывает на селективность Br[•]. Энергия диссоциации (*D*) связи C—H более важна для радикалов с низкой реакционной способностью, чем для высокореакционноспособных радикалов, из-за большей степени разрыва связи

¹²⁵ Davies, D. I.; Hey, D. H.; Summers, B. *J. Chem. Soc. C* 1970, 2653.

¹²⁶ О количественных представлениях см. работы Charton, M.; Charton, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1988, 199.

¹²⁷ Davies, D. I.; Hey, D. H.; Summers, B. *J. Chem. Soc. C* 1971, 2681.

¹²⁸ См. Traynham, J. G. *J. Chem. Educ.* 1983, 60, 937; *Chem. Rev.* 1979, 79, 323; Tiecco, M. *Acc. Chem. Res.* 1980, 13, 51; *Pure Appl. Chem.* 1981, 53, 239.

¹²⁹ Peng, L.; Scott, L. T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 16518.

¹³⁰ См. Trotman-Dickenson, A. F. *Adv. Free-Radical Chem.* 1965, 1, 1; Gray, P.; Herod, A. A.; Jones, A. *Chem. Rev.* 1971, 71, 247.

¹³¹ Huyser, E. S. *Free-Radical Chain Reactions*, Wiley, NY, 1970, p. 97.

Таблица 14.2. Факторы парциальной скорости для атаки замещенных бензолов фенильными радикалами, генерированными из Bz_2O_2 (реакция 14-21)^a

Z	Фактор парциальной скорости		
	орто-	мета-	пара-
H	1	1	1
NO ₂	5,50	0,86	4,90
CH ₃	4,70	1,24	3,55
CMe ₃	0,70	1,64	1,81
Cl	3,90	1,65	2,12
Br	3,05	1,70	1,92
MeO	5,6	1,23	2,31

^a См. ссылку 127.

Воспроизведено из статьи Davis, D. I., Hey, D. H.; Summers, B. J. *Chem. Soc. C* 1971, 2681 с разрешения Royal Society of Chemistry.

Таблица 14.3. Некоторые свободные радикалы в порядке уменьшения активности^a

Радикал	E		Радикал	E	
	ккал/моль	кДж/моль		ккал/моль	кДж/моль
F [•]	0,3	1,3	H [•]	9,0	38
Cl [•]	1,0	4,2	Me [•]	11,8	49,4
MeO [•]	7,1	30	Br [•]	13,2	55,2
CF ₃ [•]	7,5	31			

^a E — энергия активации реакции $X^{\bullet} + C_2H_6 \rightarrow X-H + C_2H_5^{\bullet}$ ¹³².

Перепечатано с разрешения из Trotman-Dickson, A. F., *Adv. Free-Radical. Chem.* 1965, 1, 1. Elsevier Science © 1965.

в переходном состоянии. Так, по сравнению с хлором бром проявляет большую склонность к атаке α-положения по отношению к электроноакцепторной группе, поскольку энергия связи C—H в этом положении ниже, чем в других положениях молекулы.

Некоторые радикалы (например, трифенилметильный радикал) обладают настолько низкой реакционной способностью, что практически не могут оторвать атом водорода от субстрата. В табл. 14.3 указаны распространенные свободные радикалы в порядке, приблизительно соответствующем их реакционной способности¹³². $iPr^{\bullet}$ менее реакционноспособен, чем $Me^{\bullet}$, а $t-Bu^{\bullet}$ еще меньше¹³³.

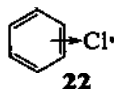
Замечено, что некоторые свободные радикалы (например, радикал хлора) проявляют электрофильные свойства, а другие (например, трет-бутил) — нуклеофильные. Следует иметь в виду, что эти свойства относительно слабо выражены по сравнению с электрофильностью положительно заряженного иона или нуклеофильностью отрицательно заряженного иона. Радикалы преимущественно обладают нейтральным характером, независимо от того, проявляют ли они тенденцию к электрофильному и нуклеофильному поведению.

¹³² Trotman-Dickenson, A. F. *Adv. Free-Radical Chem.* 1965, 1, 1.

¹³³ Kharasch, M. S.; Hambling, J. K.; Rudy, T. P. *J. Org. Chem.* 1959, 24, 303.

14.2.5. Влияние растворителя на реакционную способность¹³⁴

Как было отмечено ранее, растворители обычно оказывают незначительное влияние на свободнорадикальные реакции замещения в отличие от ионных реакций. Действительно, очень часто реакции в растворах по своему характеру очень сходны с теми же реакциями в газовой фазе, где растворитель вообще отсутствует. Однако в некоторых случаях природа растворителя может оказаться очень важной. Так, хлорирование 2,3-диметилбутана в алифатических растворителях дает около 60% $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$ и 40% $(\text{CH}_3)_2\text{CHCCl}(\text{CH}_3)_2$, тогда как в ароматических растворителях соотношение этих продуктов составляет 10:90¹³⁵. Эти результаты объясняются образованием комплекса между ароматическим растворителем и атомом хлора, что делает хлор более селективным¹³⁶.



Такой эффект не наблюдается в тех случаях, когда разница в способности отщеплять атом вызвана эффектом поля электроноакцепторных групп (разд. 14.2.1). В этих случаях ароматические растворители не вызывают заметных изменений¹³⁷. Комплекс 22 представляет собой¹³⁸ короткоживущую частицу, которую удалось обнаружить с помощью видимого спектра при импульсном радиолизе раствора бензола в CCl_4 ¹³⁹. Сообщалось также о различиях, вызываемых растворителем, в реакциях других радикалов¹⁴⁰. Некоторые аномальные результаты, обнаруженные при хлорировании боковых цепей ароматических соединений (разд. 14.2.1), можно также объяснить образованием подобных комплексов, но не с растворителем, а с реагирующей частицей¹⁴¹. Гораздо менее выраженные, но не менее заметные различия в селективности были обнаружены при замене алифатического растворителя на CCl_4 в процессах хлорирования 2,3-диметилбутана¹⁴². Однако причина этих различий заключается не в образовании

¹³⁴ См. Reichardt, C. *Solvent Effects in Organic Chemistry*, Verlag Chemie, Deerfield Beach, FL, 1979, pp. 110–123; Martin, J. C. в Kochi, J. K. *Free Radicals*, Vol. 2, Wiley, NY, 1973, pp. 493–524; Huyser, E. S. *Adv. Free-Radical Chem.* 1965, 1, 77.

¹³⁵ Russell, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 4987, 4997, 5002; *J. Org. Chem.* 1959, 24, 300.

¹³⁶ См. также Ingold, K. U.; Luszyk, J.; Raner, K. D. *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 219.

¹³⁷ Nagai, T.; Horikawa, Y.; Ryang, H. S.; Tokura, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1971, 44, 2771.

¹³⁸ См., однако, Skell, P. S.; Baxter III, H. N.; Tanko, J. M.; Chebolu, V. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6300. Аргументы в пользу противоположной точки зрения: Walling, C. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 305; Aver'yanov, V. A.; Shvets, V. F.; Semenov, A. O. *J. Org. Chem. USSR* 1990, 26, 1261.

¹³⁹ Bühler, R. E. *Helv. Chim. Acta* 1968, 51, 1558; Raner, K. D.; Luszyk, J.; Ingold, K. U. *J. Phys. Chem.* 1989, 93, 564.

¹⁴⁰ Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F.; Morini, G.; Serravalle, M.; Giordano, C. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 730.

¹⁴¹ См. Newkirk, D. D.; Gleicher, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 3543 и ссылки, приведенные там же.

¹⁴² См. Raner, K. D.; Luszyk, J.; Ingold, K. U. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 5220.

комплекса между $\text{Cl}^\bullet$ и растворителем, хотя необходимо отметить, что в некоторых случаях скорость реакции улавливания радикала зависит от полярности растворителя, особенно в воде¹⁴³.

14.3. РЕАКЦИИ

В настоящей главе реакции классифицированы по типу с уходящей группы. Наиболее распространенными уходящими группами являются водород и азот (обычно из иона диазония), они и будут рассмотрены в первую очередь.

14.3.1. Водород в качестве уходящей группы

А. Замещение на галоген

14-1 Галогенирование при алкильном атоме углерода¹⁴⁴

Галогенирование или галоген-де-гидрирование



Алканы можно хлорировать или бромировать при обработке хлором или бромом при облучении видимым или УФ-светом либо при нагревании¹⁴⁵. Эти реакции требуют добавления химических реагентов в качестве радикально-цепных инициаторов, или облучения, или высоких температур¹⁴⁶. Реакции можно также проводить с алкильными цепями, содержащими функциональные группы. Реакция хлорирования носит общий характер и обычно непригодна для препаративных целей, поскольку в ходе реакции происходит не только замещение практически у каждого алкильного атома углерода, а также ди- и полихлорзамещение даже при большом молярном соотношении субстрата к галогену. Отметим, что бензильное галогенирование (например, бромирование по Волло-Циглеру) обсуждается в реакции 14-3.

При наличии в субстрате функциональных групп действуют закономерности, описанные в разд. 14.2.1. Атаке в первую очередь подвергаются третичные атомы углерода, а первичные — в последнюю. Преимущественно замещение происходит в α -положения по отношению к ароматическому кольцу, тогда как замещение в α -положения к электроакцепторным группам наименее вероятно. Очень легко атакуется α -положение к группе OR. Тем не менее почти всегда образуется смесь продуктов. Эту картину можно противопоставить региоселективности электрофильного галогенирования (реакции 12-4—12-6), которое всегда

¹⁴³ Tronche, C.; Martinez, F. N.; Horner, J. H.; Newcomb, M.; Senn, M.; Giese, B. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 5845.

¹⁴⁴ Список реагентов со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed, Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 611—617.

¹⁴⁵ См. Poutsma, M. L. в Kochi, J. K. *Free Radicals*, Vol. 2, Wiley, NY, 1973, pp. 159—229; Huyser, E. S. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond*, pt. 1, Wiley, NY, 1973, pp. 549—607; Poutsma, M. L. *Methods Free-Radical Chem.* 1969, 1, 79 (хлорирование); Thaler, W. A. *Methods Free-Radical Chem.* 1969, 2, 121 (бромирование).

¹⁴⁶ Hill, C. L. *Activation and Functionalization of Alkanes*, Wiley, NY, 1989.

происходит по α -положению к карбонильной группе (за исключением реакций, катализируемых AgSbF_6). Естественно, если нужна смесь хлоридов, то реакция вполне пригодна. Применительно к получению чистых соединений реакция хлорирования существенно ограничена субстратами, которые имеют только один тип способного к замещению водорода (например, этан, циклогексан, неопентан). Чаще всего используют метилбензолы и другие субстраты, молекулы которых содержат метильные группы при ароматическом кольце, так как известны случаи, когда атомы галогена замещают водород ароматического кольца¹⁴⁷. Конечно же, замещение в кольце происходит в присутствии катализаторов, образующих положительно заряженные ионы (реакция 11-10). Кроме смеси различных алкилгалогенидов образуются следы других соединений, включая газообразный водород, алкены, высшие и низшие алканы и их галогенпроизводные. В этом процессе важную роль играет растворитель¹⁴⁸.

Атом брома намного более селективен, чем атом хлора. Часто удается селективно бромировать третичные и бензильные положения (разд. 14.2.4). Если реакция может идти по механизму с участием соседних групп, региоселективность существенно повышается (см. разд. 14.1.4).

Как уже отмечалось, галогенирование обычно проводят обработкой хлором и бромом. Фтор используют значительно реже¹⁴⁹, так как он слишком реакционноспособен и реакцию трудно контролировать¹⁵⁰. Под действием фтора углеродные цепи часто разрываются на осколочные фрагменты; эта побочная реакция иногда наблюдается и при хлорировании. Разработан метод фторирования¹⁵¹ при использовании трифторида хлора (ClF_3) при -75°C ¹⁵². Этим методом из циклогексана можно получить 41% фторциклогексана, а из метилциклогексана — 47% 1-фтор-1-метилциклогексана. Фторокситрифторметан (CF_3OF) фторирует третичные положения некоторых молекул с хорошими выходами и высокой региоселективностью¹⁵³. Например, адамантан дает 75% 1-фторадамантана. Высокорегиоселективным реагентом для фторирования третичных

¹⁴⁷ Dermer, O. C.; Edmison, M. T. *Chem. Rev.* 1957, 57, 77, pp. 110–112. См. Kooyman, E. C. *Adv. Free-Radical Chem.* 1965, 1, 137.

¹⁴⁸ Dneprovskii, A. S.; Kuznetsov, D. V.; Eliseenkov, E. V.; Fletcher, B.; Tanko, J. M. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 8860.

¹⁴⁹ Rozen, S. *Acc. Chem. Res.* 1988, 21, 307; Purrington, S. T.; Kagen, B. S.; Patrick, T. B. *Chem. Rev.* 1986, 86, 997, pp. 1003–1005; Gerstenberger, M. R. C.; Haas, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1981, 20, 647; Hudlicky, M. *The Chemistry of Organic Fluorine Compounds*, 2nd ed., Ellis Horwood, Chichester, 1976, pp. 67–91. О приемах работы с F_2 см. Vypel, H. *Chimia* 1985, 39, 305.

¹⁵⁰ См. Rozhkov, I. N. в Baizer, M. M.; Lund, H. *Organic Electrochemistry*, Marcel Dekker, NY, 1983, pp. 805–825; Lagow, R. J.; Margrave, J. L. *Prog. Inorg. Chem.* 1979, 26, 161. См. также Adcock, J. L.; Evans, W. D. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2719; Huang, H.; Lagow, R. J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1986, 993.

¹⁵¹ См. German, L.; Zemskov, S. *New Fluorinating Agents in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1989.

¹⁵² Brower, K. R. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 798.

¹⁵³ Alker, D.; Barton, D. H. R.; Hesse, R. H.; Lister-Jones, J.; Markwell, R. E.; Pechet, M. M.; Rozen, S.; Takeshita, T.; Toh, H. T. *Nouv. J. Chem.* 1980, 4, 239.

положений является также фтор, разбавленный N_2 при $-70^\circ C$ ¹⁵⁴, и трифторид брома при $25-35^\circ C$ ¹⁵⁵. Такие реакции, по-видимому, идут по электрофильному¹⁵⁶, а не по свободнорадикальному механизму. Успех реакций с F_2 зависит от температуры и (или) использования радикальных добавок. Фторирование 1,3-дикарбонильных и активированных ароматических соединений можно провести в отсутствие растворителя с использованием реагента SelectfluorTM ($F-TEDA-BF_4$)¹⁵⁷.

Галогенирование иодом можно осуществить при помощи активирующего облучения УФ-светом с длиной волны 184,9 нм¹⁵⁸, но реакции иодирования непосредственно молекулярным иодом проводят крайне редко, в основном из-за того, что образующийся HI восстанавливает алкилиодид. Прямое галогенирование алифатических углеводородов иодом — сильно эндотермический процесс в отличие от галогенирования другими галогенами, и желаемой цепной реакции получить не удастся¹⁵⁹. Тем не менее в реакции иода ($CCl_4 \cdot 2AlI_3$) с алканами при $-20^\circ C$ получен хороший выход иодалканов¹⁶⁰. Реакция алканов с *трет*-бутилгипоиодидом (*t*-BuOI) при $40^\circ C$ дает иодалканы с хорошим выходом¹⁶¹. Реакция алканов с иодом и $PhI(OAc)_2$ приводит к иодалканам¹⁶². Была разработана радикальная методика с применением тетраиодида углерода (Cl_4) и основания. Например, действием Cl_4 в присутствии порошкообразного NaOH¹⁶³ удалось иодировать циклогексан. Реакцию проводят при использовании иодоформа на твердом NaOH. Описано иницированное основаниями бромирование. 2-Метилбутан реагирует с 50%-м водным раствором NaOH и CBr_4 в условиях межфазного катализа, при этом с умеренным выходом образуется 2-бром-2-метилбутан. α -Иодэфиры и α -иодлактоны получали из исходных эфиров и лактонов при их обработке $Et_4N \cdot 4HF$ в электролитических условиях¹⁶⁴.

Описано использование многих других галогенирующих агентов, среди которых наиболее распространен сульфурилхлорид (SO_2Cl_2)¹⁶⁵. Также применяют N-бромсукцинимид (БСИ, см. реакцию 14-3), CCl_4 ¹⁶⁶, PCl_5 ¹⁶⁷, N-галогенамины и серную кислоту¹⁶⁸. Во всех этих случаях необходим

¹⁵⁴ Rozen, S.; Gal, C. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2803. (См. ссылку 153.)

¹⁵⁵ Boguslavskaya, L. S.; Kartashov, A. V.; Chuvatkin, N. N. *J. Org. Chem. USSR* 1989, 25, 1835.

¹⁵⁶ См., например, Rozen, S.; Gal, C. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2769.

¹⁵⁷ Stavber, G.; Zupan, M.; Stavber, S. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 2671.

¹⁵⁸ Gover, T. A.; Willard, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 3816.

¹⁵⁹ Liguori, L.; Björsvik, H.-R.; Bravo, A.; Fontana, R.; Minisci, F. *Chem. Commun.* 1997, 1501.

¹⁶⁰ Akhrem, I.; Orlinkov, A.; Vitt, S.; Chistyakov, A. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1333.

¹⁶¹ Montoro, R.; Wirth, T. *Org. Lett.* 2003, 5, 4729.

¹⁶² Barfueña, J.; González-Bobes, F.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2556.

¹⁶³ Schreiner, P. R.; Lauenstein, O.; Butova, E. D.; Fokin, A. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 2786.

¹⁶⁴ Hasegawa, M.; Ishii, H.; Fuchigami, T. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1503.

¹⁶⁵ См. Tashiro, I.; Kitaguchi, H. в Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 4, Wiley, NY, 1981, pp. 336–396.

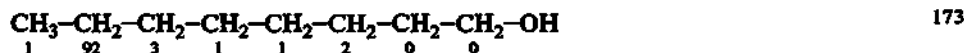
¹⁶⁶ См. Hawari, J. A.; Davis, S.; Engel, P. S.; Gilbert, B. C.; Griller, D. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 4721.

¹⁶⁷ Wyman, D. P.; Wang, J. Y. C.; Freeman, W. R. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 3173.

¹⁶⁸ См. Minisci, F. *Synthesis* 1973, 1; Deno, N. C. *Methods Free-Radical Chem.* 1972, 3, 135; Sosnovsky, G.; Rawlinson, D. J. *Adv. Free-Radical Chem.* 1972, 4, 203.

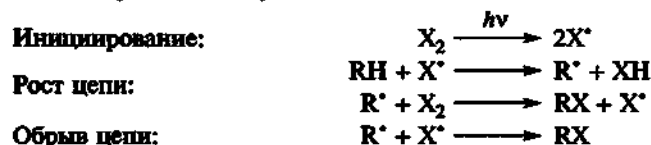
катализатор, инициирующий цепную реакцию; с этой целью обычно используют пероксид или УФ-облучение¹⁶⁹.

При хлорировании N-галогенаминами и серной кислотой (в условиях катализа УФ-светом или ионами металлов) селективность намного выше, чем в реакциях с другими реагентами¹⁶⁸. В частности, алкильные цепи хлорируются с высокой региоселективностью по положению, соседнему с концом цепи ($\omega-1$ -положение)¹⁷⁰. Ниже приведены некоторые типичные значения селективности¹⁷¹:



Реакции ди- и полихлорирования с применением этой методики наблюдаются в значительно меньшей степени. Дикарбоновые кислоты подвергаются хлорированию преимущественно по среднему положению цепи¹⁷⁵, а адамантан и бицикло[2.2.2]октан — по положениям в голове моста¹⁷⁶. Причины высокой специфичности по отношению к $\omega-1$ -положению не совсем ясны¹⁷⁷. Под действием MoCl_5 алкилхлориды превращаются в дихлориды¹⁷⁸. Повышенную селективность по терминальному положению *n*-алканов достигали при адсорбции субстрата на цеолите типа пентазил¹⁷⁹. Региоселективное хлорирование по некоторым положениям стероидных колец описано на примере реакции 19-2 (т. 4).

Почти во всех случаях галогенирование происходит по цепному радикальному механизму:



¹⁶⁹ Schreiner, P. R.; Lauenstein, O.; Kolomitsyn, I. V.; Nadi, S.; Kokin, A. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1895.

¹⁷⁰ Региоселективность в положениях $\omega-1$ уменьшается в случае цепей, состоящих более чем из 10 атомов углерода, см. Deno, N. C.; Jedziniak, E. J. *Tetrahedron Lett.* 1976, 1259; Konen, D. A.; Maxwell, R. J.; Silbert, L. S. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3594.

¹⁷¹ См., однако, Deno, N. C.; Pohl, D. G. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 380.

¹⁷² Bernardi, R.; Galli, R.; Minisci, F. *J. Chem. Soc. B* 1968, 324. См. также Fuller, S. E.; Lindsay Smith, J. R.; Norman, R. O. C.; Higgins, R. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1981, 545.

¹⁷³ Deno, N. C.; Billups, W. E.; Fishbein, R.; Pierson, C.; Whalen, R.; Wyckoff, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 438.

¹⁷⁴ Minisci, F.; Gardini, G. P.; Bertini, F. *Can. J. Chem.* 1970, 48, 544.

¹⁷⁵ Kämpfer, F.; Schäfer, H. J.; Luftmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, 15, 306.

¹⁷⁶ Smith, C. V.; Billups, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 4307.

¹⁷⁷ См., однако, Dneprovskii, A. S.; Mil'tsov, S. A.; Arbuzov, P. V. *J. Org. Chem. USSR* 1988, 24, 1826. См. также Tanner, D. D.; Arhart, R.; Meintzer, C. P. *Tetrahedron* 1985, 41, 4261.

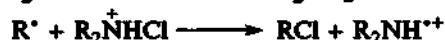
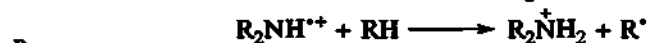
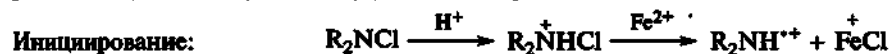
¹⁷⁸ San Filippo, Jr., J.; Sowinski, A. F.; Romano, L. J. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 3463.

¹⁷⁹ Turro, N. J.; Fehlner, J. R.; Hessler, D. P.; Welsh, K. M.; Ruderman, W.; Firnberg, D.; Braun, A. M. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 3731.

При использовании в качестве реагентов галогенов инициирование происходит, как показано выше¹⁸⁰. С другими реагентами происходит аналогичное расщепление (катализируемое облучением или, чаще, пероксидами), за которым следуют стадии роста цепи, не обязательно включающие отрыв уходящей группы галогеном. Например, стадии роста цепи при хлорировании *трет*-бутилгипохлоритом ($t\text{-BuOCl}$) могут быть представлены следующими уравнениями¹⁸¹:



Отрывающимися радикалами при галогенировании N-галогенаминов служат аминиевые катион-радикалы ($\text{R}_2\text{NH}^{+\bullet}$, реакция 11-5); механизм реакции будет следующим (при инициировании ионами Fe^{2+})¹⁶⁸:



Механизм сходен с механизмом реакции Хофмана—Лёфлера (т. 4, реакция 18-40).

Показанные выше стадии роста цепи сразу приводят к главным продуктам реакции (RX и HX), но возможны и другие стадии роста цепи, приводящие к другим продуктам. Точно так же только одна показанная выше стадия обрыва цепи приводит к продукту RX , однако любые два радикала могут рекомбинировать ($^\bullet\text{H}$, $^\bullet\text{CH}_3$, $^\bullet\text{Cl}$, $^\bullet\text{CH}_2\text{CH}_3$ в любых комбинациях). Таким образом в результате могут образоваться такие продукты, как водород, высшие алканы, высшие алкилгалогениды. В случае субстрата метана скоростьюопределяющей стадией является стадия



Доказательством служит наблюдаемый при 0°C изотопный эффект, равный 12,1¹⁸². Для хлорирования характерна очень большая длина цепи — обычно стадии обрыва цепи предшествуют 10^4 – 10^6 стадий роста.

Порядок реакционной способности галогенов может быть объяснен на основании рассмотрения энергетических данных. Величины ΔH для двух главных стадий роста цепи при галогенировании метана следующие:

	F_2	Cl_2	Br_2	I_2	F_2	Cl_2	Br_2	I_2
	ккал/моль				кДж/моль			
$\text{CH}_4 + \text{X}^\bullet \rightarrow \text{CH}_3^\bullet + \text{HX}$	-31	+2	+17	+34	-132	+6	+72	+140
$\text{CH}_4 + \text{X}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{X} + \text{X}^\bullet$	-70	-26	-24	-21	-293	-113	-100	-87

¹⁸⁰ Доказательства наличия радикалов в клетке растворителя приведены в работах: Rane, K. D.; Luszyk, J.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 3519; Tanko, J. M.; Anderson III, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 3525.

¹⁸¹ См. Walling, C.; McGuiness, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 2053. См. также Zhulin, V. M.; Rubinshtein, B. I. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* 1977, 26, 2082.

¹⁸² Wiberg, K. B.; Motell, E. L. *Tetrahedron* 1963, 19, 2009.

Таблица 14.4. Величины D для некоторых связей^a

Связь	D	
	ккал/моль	кДж/моль
H-F	136	570
H-Cl	103	432
H-Br	88	366
H-I	71	298
F-F	38	159
Cl-Cl	59	243
Br-Br	46	193
I-I	36	151
CH ₃ -F	108	452
CH ₃ -Cl	85	356
CH ₃ -Br	70	293
CH ₃ -I	57	238

^a См. ссылку 183.Перепечатано с разрешения Lide, D. R. (Ed.), *Handbook of Chemistry and Physics*, 87th ed. CRC Press, Boca Raton, FL, 2007, pp. 5-42. Copyright © 2007, Taylor and Francis Group LLC.

Для связи CH₃-H значение D всегда составляет 105 ккал/моль (438 кДж/моль), для остальных связей значения D приведены в табл. 14.4¹⁸³. Фтор (F₂) настолько реакционноспособен¹⁸⁴, что для реакции не нужны ни УФ-свет, ни какие-либо инициаторы (суммарная величина $\Delta H = -101$ ккал/моль, -425 кДж/моль)¹⁸⁵, тогда как Br₂ и I₂ практически не реагируют с метаном. Вторая стадия во всех четырех случаях экзотермическая, но поскольку она может произойти только после первой стадии, она оказывается энергетически невыгодной для Br₂ и I₂. Очевидно, что самым важным фактором, определяющим порядок уменьшения реакционной способности в ряду F₂ > Cl₂ > Br₂ > I₂, является сила связи HX в ряду HF > HCl > HBr > HI. Увеличение реакционной способности вторичных и третичных положений согласуется с уменьшением величин D для R-H в порядке: первичная > вторичная > третичная (т. 1, табл. 5.4). (Следует отметить, что при хлорировании первая стадия экзотермична практически для всех субстратов, кроме метана, поскольку большинство алифатических связей C-H более слабые, чем связи C-H в метане.)

Известны реакции галогенирования, активируемые металлами. Нагревание алкенов с бромом в присутствии MnO₂ приводит к монобромид-

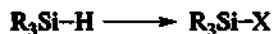
¹⁸³ Lide, D. R. (Ed.), *Handbook of Chemistry and Physics*, 87th ed., CRC Press, Boca Raton, FL, 2007, pp. 5-4-5-42.¹⁸⁴ См. Johnson, G. L.; Andrews, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 5736.¹⁸⁵ Для F₂ возможна следующая стадия иницирования: F₂ + RH → R[•] + F[•] + HF (впервые продемонстрировано в Miller, Jr., W. T.; Koch, Jr., S. D.; McLafferty, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 4992).

рованным производным¹⁸⁶. Для радикального бромирования применяли систему пероксид водорода—HBr в воде¹⁸⁷. В условиях катализа AgSbF₆ бромирование и хлорирование алканов может происходить также по электрофильному механизму¹⁸⁸. Прямое хлорирование винильного положения по электрофильному механизму было осуществлено фенилселенилхлоридом [PhSe(O)Cl] и AlCl₃ или AlBr₃¹⁸⁹. Однако если некоторые замещенные алкены дают высокие выходы продуктов замещения, то другие (например, стирол) подвергаются присоединению Cl₂ по двойной связи (реакция 15-39)¹⁵¹. Об электрофильном фторировании говорилось выше (разд. 14.3.1).

OS II, 89, 133, 443, 549; III, 737, 788; IV, 807, 921, 984; V, 145, 221, 328, 504, 635, 825; VI, 271, 404, 715; VII, 491; VIII, 161.

14-2 Галогенирование кремния

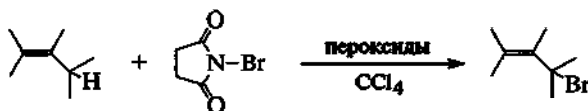
Галогенирование или галоген-де-гидрирование



Галогенирование атома кремния происходит точно так же, как и радикальное галогенирование атома углерода с отрывом водорода. В реакции триизопропилсилана (iPr₃Si-H) с *tert*-бутилхлоридом (t-BuOCl) при -10°C образуется триизопропилхлорсилан (iPr₃Si-Cl)¹⁹⁰.

14-3 Аллильное и бензильное галогенирование

Галогенирование или галоген-де-гидрирование



Эта реакция — частный случай реакции 14-1, но она достаточно важна для того, чтобы рассмотреть ее отдельно¹⁹¹. Бромирование алкенов по аллильным положениям можно осуществить под действием многих реагентов, из которых чаще используется N-бромсукцинимид (БСИ)¹⁹². В этом случае процесс носит название *бромирования по Волю—Циглеру* (Wohl-Ziegler bromination). Обычно для реакции применяют неполярные растворители, чаще всего CCl₄, но можно использовать и ионные жидкости¹⁹³. В вариантах методики проведения этой реакции БСИ применяли с 5% Yb(OTf)₃ и 5% ClSiMe₃¹⁹⁴. Можно использовать и другие

¹⁸⁶ Jiang, X.; Shen, M.; Tang, Y.; Li, C. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 487.

¹⁸⁷ Podgorsek, A.; Stavber, S.; Zupan, M.; Iskra, J. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 7245.

¹⁸⁸ Olah, G. A.; Renner, R.; Schilling, P.; Mo, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 7686. См. также Olah, G. A.; Wu, A.; Farooq, O. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1463.

¹⁸⁹ Kamigata, N.; Satoh, T.; Yoshida, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, 44, 449.

¹⁹⁰ Chawla, R.; Larson, G. L. *Synth. Commun.* 1999, 29, 3499.

¹⁹¹ См. Nechvatal, A. *Adv. Free-Radical Chem.* 1972, 4, 175.

¹⁹² См. Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 2, Wiley, NY, 1974, pp. 1-63.

¹⁹³ Togo, H.; Hirai, T. *Synlett* 2003, 702.

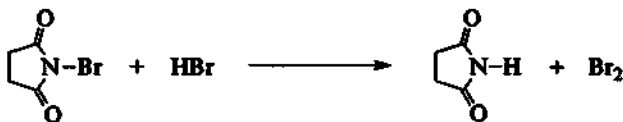
¹⁹⁴ Yamanaka, M.; Arisawa, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2403.

N-Бромсукцинимид оказывается также высокорегнотелективным бромнрующим агентом относительно других положений, включая α -положения к карбонильной группе, к тройной связи и к ароматическому кольцу (бензильное положение). Когда в одной молекуле есть и двойная, и тройная связь, замещение преимущественно происходит по α -положению к тройной связи²⁰⁴.

Свободнорадикальный характер механизма аллильного бромнрования был обнаружен Даубеном и Маккоем²⁰⁵, которые отметили, что реакция очень чувствительна к свободнорадикальным инициаторам и ингибиторам и не происходит в отсутствие хотя бы следов инициатора. В последующих работах было показано, что частицей, которая действительно отрывает водород от субстрата, является атом брома. Реакция инициируется небольшими количествами $\text{Br}^{\cdot}$; как только он образуется, главные стадии роста цепи имеют вид:



Молекулярный бром образуется в результате быстрой реакции между БСИ и HBr , выделяющимся в стадии 1:



Функции БСИ, таким образом, заключаются в обеспечении источника Br_2 в низкой стационарной концентрации и в эффективном использовании выделяющегося на первой стадии HBr ²⁰⁶. Основным доказательством этого механизма служит тот факт, что и БСИ, и бром проявляют близкую селективность²⁰⁷. Кроме того, различные N-бромамиды также имеют близкую селективность²⁰⁸, что согласуется с гипотезой о том, что в каждом случае реагирующей является одна и та же частица²⁰⁹.

Может возникнуть вопрос: почему же Br_2 , если он является реагирующей частицей, не присоединяется по двойной связи либо по ионному, либо по свободнорадикальному механизму (см. реакцию 15-39)? По-видимому, причиной является слишком низкая концентрация брома. При бромнровании двойной связи с субстратом связывается только один атом атакующей молекулы брома независимо от того, по какому механизму

²⁰⁴ Peiffer, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1963, 537.

²⁰⁵ Dauben, Jr, H. J.; McCoy, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 4863.

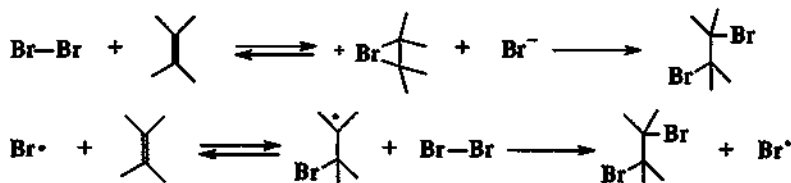
²⁰⁶ См. Adam, J.; Gosselain, P. A.; Goldfinger, P. *Nature (London)* 1953, 171, 704; *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1956, 65, 533.

²⁰⁷ Walling, C.; Rieger, A. L.; Tanner, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 3129; Russell, G. A.; Desmond, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 3139; Pearson, R.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 3142; Skell, P. S.; Tuleen, D. L.; Readio, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2850.

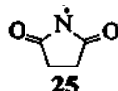
²⁰⁸ Incremona, J. H.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 627.

²⁰⁹ Другие доказательства см. в Day, J. C.; Lindstrom, M. J.; Skell, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 5616.

происходит присоединение — по электрофильному или свободнорадикальному:



Второй атом брома поставляется другой бромсодержащей молекулой или ионом. Ясно, что это не является проблемой в реакциях с участием бензильных соединений, так как бензольное кольцо не склонно к таким реакциям присоединения. Если концентрация достаточно низкая, вероятность того, что подходящая частица окажется в непосредственной близости от интермедиата, очень мала. Интермедиат в любом случае возвращается в исходное состояние, что открывает путь конкурентной реакции аллильного замещения. Если это суждение справедливо, должна существовать возможность бромирования алкена по аллильному положению без конкурентного присоединения даже в отсутствие БСИ или других аналогичных агентов, при условии поддержания очень низкой концентрации брома и удаления HBr по мере образования, с тем чтобы подавить конкурентную стадию присоединения. Это было подтверждено экспериментально²¹⁰.



Бромирование неалкенильных субстратов (например, алканов) с участием БСИ может происходить и по другому механизму²¹¹, включающему отрыв водорода от субстрата сукцинимидным радикалом²¹² 25. Этот процесс облегчается в присутствии некоторых растворителей (например, CH₂Cl₂, CHCl₃ или MeCN), в которых БСИ лучше растворим, и в присутствии небольших количеств алкена, не имеющего аллильного водорода (например, этана). Алкен служит для улавливания бром-радикалов, образующихся из реагента. Одним из доказательств механизма, включающего радикал 25, служит проявление селективности отрыва атомов, подобной наблюдаемой для Cl[•], и выделение β-бромпропионилизотиоаната (BrCH₂CH₂CONCS), который образуется при раскрытии цикла 25.

Аллилсиланы реагируют с переходными металлами, содержащими хлорные лиганды, давая аллилхлориды, в которых хлор замещает частицу Me₃Si²¹³.

OS IV, 108; V, 825; VI, 462; IX, 191.

²¹⁰ McGrath, B. P.; Tedder, J. M. *Proc. Chem. Soc.* 1961, 80.

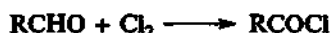
²¹¹ См. Chow, Y. L.; Naguib, Y. M. A. *Rev. Chem. Intermed.* 1984, 5, 325.

²¹² Lüning, U.; Seshadri, S.; Skell, P. S. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2071; Zhang, Y.; Dong, M.; Jiang, X.; Chow, Y. L. *Can. J. Chem.* 1990, 68, 1668.

²¹³ Fujii, T.; Hirao, Y.; Ohshiro, Y. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 5601.

14-4 Галогенирование альдегидов

Галогенирование или галоген-де-гидрирование



Об α -галогенировании карбонильных соединений упоминалось в реакции 14-2. Возможна и другая реакция галогенирования, при которой альдегиды могут напрямую превращаться в ацилхлориды при обработке хлором, однако она осуществляется при условии, что в альдегиде нет α -атома водорода и даже в этом случае протекает не всегда успешно. При наличии водорода в α -положении альдегида вместо этой реакции происходит α -галогенирование (реакции 12-4 и 14-2). В качестве источников хлора можно использовать также SO_2Cl_2 ²¹⁴ и $t\text{-BuOCl}$ ²¹⁵. По-видимому, реакции идут по механизму свободнорадикального типа. Каталитическая система N-бромсукцинимид с ДАК (разд. 14.1.1) используется для превращения альдегидов в ацилбромиды²¹⁶. В присутствии пероксида бензоила в качестве инициатора $\text{Br}_3\text{CCO}_2\text{Et}$ превращает альдегиды в ацилбромиды²¹⁷.

OS I, 155.

Б. Замещение на кислород

14-5 Гидроксилирование ароматического атома углерода²¹⁸

Гидроксилирование или гидрокси-де-гидрирование



Для гидроксилирования ароматических колец используется смесь пероксида водорода и сульфата железа(II)²¹⁹ — реагент Фентона²²⁰, однако из-за побочного образования диариллов²²¹ выходы обычно невысоки²²². В качестве других реагентов известны H_2O_2 и ион титана; O_2 и Cu(I) ²²³ или Fe(III) ²²⁴; смесь ионов железа, кислорода, аскорбиновой кислоты

²¹⁴ Arai, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1964, 37, 1280; 1965, 38, 252.

²¹⁵ Walling, C.; Mintz, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 1515.

²¹⁶ Markó, I. E.; Mekhalifa, A. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 7237. Соответствующие методики см. в Cheung, Y. *Tetrahedron Lett.* 1979, 3809.

²¹⁷ Kang, D. H.; Joo, T. Y.; Chavasiri, W.; Jang, D. O. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 285.

²¹⁸ См. Vysotskaya, N. A. *Russ. Chem. Rev.* 1973, 42, 851; Sangster, D. F. в Patai, S. *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, pt. 1, Wiley, NY, 1971, pp. 133–191; Metelitsa, D. I. *Russ. Chem. Rev.* 1971, 40, 563; Loudon, J. D. *Prog. Org. Chem.* 1961, 5, 47.

²¹⁹ См. Sosnovsky, G.; Rawlinson, D. J. в Swern, D. *Organic Peroxides*, Vol. 2, Wiley, NY, 1970, pp. 269–336. См. также Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press, NY, 1981.

²²⁰ См. Walling, C. *Acc. Chem. Res.* 1975, 8, 125.

²²¹ См. обсуждение свободнорадикального механизма замещения ароматических соединений в разд. 14.1.2.

²²² Выход можно улучшить с помощью межфазного катализа: Karakhanov, E. A.; Narin, S. Yu.; Filippova, T. Yu.; Dedov, A. G. *Doklad. Chem.* 1987, 292, 81.

²²³ См. Cruse, R. W.; Kaderli, S.; Meyer, C. J.; Zuberbühler, A. D.; Karlin, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 5020; Ito, S.; Kunai, A.; Okada, H.; Sasaki, K. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 296.

²²⁴ Funabiki, T.; Tsujimoto, M.; Ozawa, S.; Yoshida, S. *Chem. Lett.* 1989, 1267.

и этилентетрааминтетракарбоновой кислоты (реактив Уденфринда)²²⁵; O_2 и KOH в жидком NH_3 ²²⁶, а также различные пероксикислоты (например, пероксинитро- и перокситрифторуксусная кислоты).

В результате многочисленных исследований реакций с реагентом Фентона установлено, что арильные радикалы (образующиеся в процессах типа $HO^\bullet + ArH \rightarrow Ar^\bullet + H_2O$) не являются интермедиатами реакции и в сущности механизм аналогичен описанному в разд. 14.1.3 с $HO^\bullet$ в качестве атакующей частицы²²⁷, образующейся по реакции

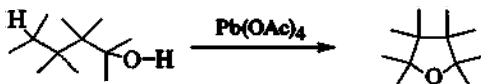


Скоростьюопределяющая стадия реакции — образование $HO^\bullet$, а не реакция этого радикала с ароматическим субстратом.

Описано альтернативное окисление аренов в фенолы с использованием $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$, 30%-го пероксида водорода в фосфатном буфере²²⁸.

См. также реакцию 11-26.

14-6 Образование простых циклических эфиров (5)ОС-Цикло-алкокси-де-галоген-замещение



Спирты, содержащие атом водорода в δ -положении, могут циклизироваться под действием тетраацетата свинца²²⁹. Реакцию обычно проводят при $\sim 80^\circ C$ (чаще всего при кипячении в бензоле), но если облучать реакционную смесь УФ-светом, то реакция идет и при комнатной температуре. Тетрагидрофураны образуются с высокими выходами, однако четырех- и шестичленные циклические эфиры (оксетаны и тетрагидропираны соответственно) получаются в незначительных количествах или не образуются вовсе даже при наличии в γ - и δ -положениях подвижных атомов водорода. Реакцию также проводили со смесью галогена (Br_2 или I_2), соли или оксида серебра и ртути (главным образом HgO или $AgOAc$)²³⁰, с ацетатом иодозобензола и I_2 ²³¹ и с гексанитратоцератом(IV) аммония (ГЦА)²³². Вероятный механизм для реакции с тетраацетатом

²²⁵ Udenfriend, S.; Clark, C. T.; Axelrod, J.; Brodie, B. B. *J. Biol. Chem.* 1954, 208, 731; Brodie, B. B.; Shore, P. A.; Udenfriend, S. *J. Biol. Chem.* 1954, 208, 741. См. также Tamagaki, S.; Suzuki, K.; Tagaki, W. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1989, 62, 148, 153, 159.

²²⁶ Malykhin, E. V.; Kolesnichenko, G. A.; Shteingarts, V. D. *J. Org. Chem. USSR* 1986, 22, 720.

²²⁷ Brook, M. A.; Castle, L.; Lindsay Smith, J. R.; Higgins, R.; Morris, K. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1982, 687; Kumai, A.; Hata, S.; Ito, S.; Sasaki, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6012.

²²⁸ Nasreen, A.; Adapa, S. R. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2000, 32, 373.

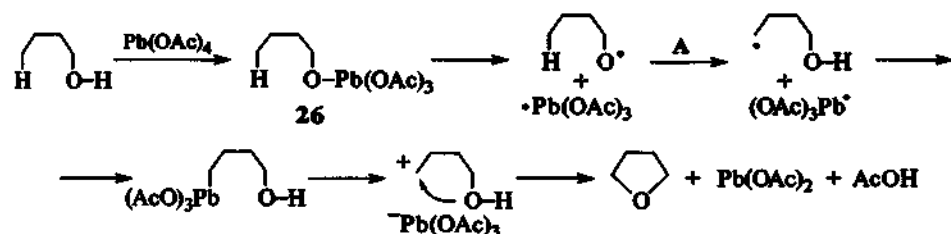
²²⁹ См. Mihailovic, M. Lj.; Patch, R. *Sel. Org. Transform.* 1972, 2, 97; Mihailovic, M. Lj.; Cekovic, Z. *Synthesis* 1970, 209; Butler, R. N. в Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 3, Wiley, NY, 1977, pp. 277–419.

²³⁰ Roscher, N. M.; Shaffer, D. K. *Tetrahedron* 1984, 40, 2643. См. Kalvoda, J.; Heusler, K. *Synthesis* 1971, 501. Список ссылок см. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed, Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 889–890.

²³¹ Furuta, K.; Nagata, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2215.

²³² См. Doyle, M. P.; Zuidema, L. J.; Bade, T. R. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 1454.

свинца представляется следующим²³³, хотя интермедиат **26** не удается выделить:



Стадия А представляет собой внутренний 1,5-отрыв водорода; он хорошо изучен (см. реакцию 18-40) и гораздо предпочтительнее 1,4 или 1,6-отрыва (в результате 1,6-отрыва образуются небольшие количества тетрагидропирана)²³⁴.

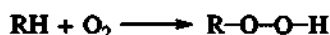
Иногда с процессами циклизации конкурируют окисление до альдегидов или кислот (реакции 19-3 и 19-22) и фрагментация субстрата. Может наблюдаться образование трансаннулярных продуктов циклизации, если группа OH прикреплена по крайней мере к семичленному циклу, как в превращении 1-октанола в соединение **27**²³⁵. Из β-гидроксиэфиров могут получаться циклические ацетали (например, **28**)²³⁶.



Ссылки в Organic Syntheses отсутствуют, но можно ознакомиться с родственными реакциями: OS V, 692; VI, 958.

14-7 Образование гидропероксидов

Гидропероксин-де-гидрирование



Медленное атмосферное окисление C-H до C-O-O-H называется *автоокислением* (применительно к окислению *медленное* означает *идущее без горения*)²³⁷. Этот процесс происходит, если вещество оставляют на воздухе и катализируется светом, поэтому во избежание нежелательного автоокис-

²³³ Mihailovic, M. Lj.; Cekovic, Z.; Maksimovic, Z.; Jeremic, D.; Lorenc, Lj.; Mamuzic, R. I. *Tetrahedron* 1965, 21, 2799.

²³⁴ Mihailovic, M. Lj.; Cekovic, Z.; Jeremic, D. *Tetrahedron* 1965, 21, 2813.

²³⁵ Mihailovic, M. Lj.; Cekovic, Z.; Andrejevic, V.; Matic, R.; Jeremic, D. *Tetrahedron* 1968, 24, 4947.

²³⁶ Furuta, K.; Nagata, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2215.

²³⁷ Термин «автоокисление» применим к любому медленному окислению кислородом воздуха. См. Goosen, A.; Morgan, D. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1994, 557. В целях ознакомления см. Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Adv. Catal.* 1976, 25, 272; Howard, W. G. в Kochi, J. K. *Free Radicals*, Vol. 2, Wiley, NY, 1973, pp. 3-62; Lloyd, W. G. *Methods Free-Radical Chem.* 1973, 4, 1; Betts, J. Q. *Rev. Chem. Soc.* 1971, 25, 265; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* 1969, 2, 1; Mayo, F. R. *Acc. Chem. Res.* 1968, 1, 193.

ления вещество следует хранить в темном месте. Поскольку большинство процессов автоокисления — это радикальные цепные процессы с участием пероксидных радикалов²³⁸, чтобы не допустить автоокисления нужно добавить антиоксидант, который предотвратит или замедлит реакцию с атмосферным кислородом²³⁹. Хотя некоторые лактоны продаются как антиоксиданты, многие радикалы, генерируемые из них, проявляют низкую реакционную способность или полное ее отсутствие по отношению к кислороду²³⁹. Образующиеся пероксиды часто претерпевают дальнейшее превращение в спирты, кетоны и более сложные соединения, так что реакцию редко используют в препаративных целях, хотя в некоторых случаях пероксиды удавалось получить с высокими выходами²⁴⁰. Именно из-за автоокисления пищевые продукты, резина, краски, смазочные масла и другие материалы с течением времени портятся и разрушаются под атмосферным воздействием. С другой стороны, именно благодаря автоокислению лаки и краски быстро сохнут на воздухе. Как и в других свободнорадикальных реакциях некоторые связи C—H атакуются более легко, чем другие²⁴¹ (разд. 14.2.1), хотя селективность при высоких температурах и в газовой фазе очень низка. Реакцию можно успешно провести с третичными (в меньшей степени вторичными), бензильными²⁴² и аллильными соединениями (окисление аллильных соединений сопровождается перегруппировками)²⁴³. 2-Фенилпропан, например, реагирует с кислородом с образованием $\text{PhMe}_2\text{C}-\text{OON}$. Весьма восприимчива к окислению альдегидная связь C—H, но образующиеся при этом пероксиды трудно выделить²⁴⁴, так как они превращаются в соответствующие карбоновые кислоты (реакция 19-23). Легко атакуются кислородом также α -положения в простых эфирах $[\text{RO}-\text{C}-\text{H} \rightarrow \text{RO}-\text{C}-\text{OON}]$, но образующиеся при этом гидропероксиды почти никогда не выделяют. Реакция представляет определенную опасность, поскольку растворы гидропероксидов и продуктов их перегруппировок, накапливающиеся при хранении эфиров, способны спонтанно взрываться²⁴⁵.

Сам кислород (бирадикал) недостаточно активен для того, чтобы быть той частицей, которая в действительности отщепляет водород. Но если в результате процесса инициирования образуется какое-либо количество свободного радикала (скажем $\text{R}'\cdot$), то он реагирует с кислородом²⁴⁶

²³⁸ Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* 1969, 2, 1.

²³⁹ Bejan, E. V.; Font-Sanchis, E.; Scalano, J. C. *Org. Lett.* 2001, 3, 4059.

²⁴⁰ См. Sheldon, R. A. в Patai, S. *The Chemistry of Peroxides*, Wiley, NY, 1983, pp. 161–200.

²⁴¹ См. Korcek, S.; Chenier, J. H. B.; Howard, J. A.; Ingold, K. U. *Can. J. Chem.* 1972, 50, 2285 и другие статьи этой серии.

²⁴² См. Santamaria, J.; Jroundi, R.; Rigaudy, J. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 4677.

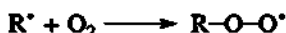
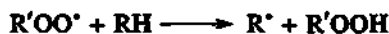
²⁴³ См. Voronenkov, V. V.; Vinogradov, A. N.; Belyaev, V. A. *Russ. Chem. Rev.* 1970, 39, 944.

²⁴⁴ Swern, D. *Organic Peroxides*, Vol. 1, Wiley, NY, 1970, p. 313.

²⁴⁵ С методами обнаружения и удаления пероксидов из эфирных растворителей можно ознакомиться в Gordon, A. J.; Ford, R. A. *The Chemist's Companion*, Wiley, NY, 1972, p. 437; Burfield, D. R. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3821.

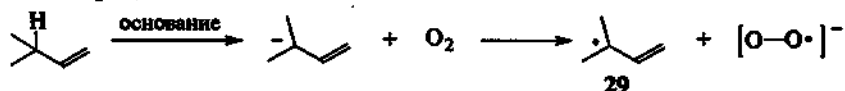
²⁴⁶ См. Schwetlick, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1988, 2007.

с образованием $R'-O-O^{\bullet}$ и последняя частица отрывает водород; цепная реакция имеет следующий вид:



и т. д.

В некоторых случаях (в щелочных средах)²⁴⁷ возможно образование карбаниона и его окисление (O_2), приводящее к радикалу $R^{\bullet}$, такому как аллильный радикал **29**²⁴⁸:



Автоокисление в щелочной среде может идти и по другому механизму: $R-H + \text{основание} \rightarrow R^{\bullet} + O_2 \rightarrow ROO^{\bullet-249}$.

При обработке алкенов предварительно фотосенсибилизированным кислородом (т. 1, разд. 7.1.4, п. 6), наблюдается замещение группой OOH в аллильном положении; эта реакция пригодна для синтетических целей²⁵⁰. На первый взгляд данная реакция подобна автоокислению, но это не совсем так, поскольку она всегда на 100% сопровождается аллильной перегруппировкой. Реагентом здесь служит кислород не в основном триплетном состоянии, а в возбужденном синглетном состоянии²⁵¹ (в котором все электроны спарены), и роль фотосенсибилизации заключается в переводе кислорода в это синглетное состояние. Синглетный кислород можно получить и нефотохимическим путем²⁵², например, реакцией между H_2O_2 и $NaOCl$ ²⁵³ или между озоном и трифенилфосфином²⁵⁴; также с этой целью применяют устойчивый дипероксодигидрат пероксида кальция ($CaO_2 \cdot 2H_2O_2$)²⁵⁵. Независимо от того, каким путем генерирован кислород — фотохимически или нефотохимически, он

²⁴⁷ Sosnovsky, G.; Zaret, E. H. в Swern, D. *Organic Peroxides*, Vol. 1, Wiley, NY, 1970, pp. 517–560.

²⁴⁸ Barton, D. H. R.; Jones, D. W. *J. Chem. Soc.* 1965, 3563; Russell, G. A.; Bemis, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 5491.

²⁴⁹ Gersmann, H. R.; Bickel, A. F. *J. Chem. Soc. B* 1971, 2230.

²⁵⁰ См. Frimer, A. A.; Stephenson, L. M. в Frimer, A. A. *Singlet O_2* , Vol. 2, CRC Press, Boca Raton, FL, 1985, pp. 67–91; Wasserman, H. H.; Ives, J. L. *Tetrahedron* 1981, 37, 1825; Gollnick, K.; Kuhn, H. J. в Wasserman, H. H.; Murray, R. W. *Singlet Oxygen*, Academic Press, NY, 1979, pp. 287–427; Denny, R. W.; Nickon, A. *Org. React.* 1973, 20, 133; Adams, W. R. в Augustine, R. L. *Oxidation*, Vol. 2, Marcel Dekker, NY, 1969, pp. 65–112.

²⁵¹ См. Frimer, A. A. *Singlet O_2* , 4 Vols., CRC Press, Boca Raton, FL, 1985; Wasserman, H. H.; Murray, R. W. *Singlet Oxygen*, Academic Press, NY, 1979; Frimer, A. A. в Patai, S. *The Chemistry of Peroxides*, Wiley, NY, 1983, pp. 201–234; Gorman, A. A.; Rodgers, M. A. *J. Chem. Soc. Rev.* 1981, 10, 205; Ohloff, G. *Pure Appl. Chem.* 1975, 43, 481; Kearns, D. R. *Chem. Rev.* 1971, 71, 395; Wayne, R. P. *Adv. Photochem.* 1969, 7, 311.

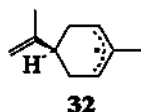
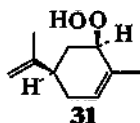
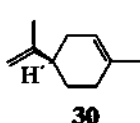
²⁵² См. Turro, N. J.; Ramamurthy, V. в de Mayo, P. *Rearrangements in Ground and Excited States*, Vol. 3, Academic Press, NY, 1980, pp. 1–23; Murray, R. W. в Wasserman, H. H.; Murray, R. W. *Singlet Oxygen*, Academic Press, NY, 1979, pp. 59–114; Adam, W.; Cilento, G. *Chemical and Biological Generation of Excited States*, Academic Press, NY, 1982.

²⁵³ Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 3879.

²⁵⁴ См. Bartlett, P. D.; Mendenhall, G. D.; Durham, D. L. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 4269.

²⁵⁵ Pierlot, C.; Nardello, V.; Schrive, J.; Mabile, C.; Barbillat, J.; Sombret, B.; Aubry, J.-M. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2418.

реагирует с алкенами одинаковым образом²⁵⁶; это свидетельствует о том, что реагирующей частицей в фотохимической реакции является именно синглетный кислород, а не некий гипотетический комплекс между триплетным кислородом и фотосенсибилизатором, как предполагалось ранее.



Факт всегда имеющей место 100%-й аллильной перегруппировки противоречит свободнорадикальному механизму. Дополнительное доказательство того, что свободные радикалы не участвуют в этом процессе, основано на результатах, полученных при обработке оптически активного лимонена (30) синглетным кислородом. Среди продуктов был обнаружен оптически активный пероксид 31, который не мог бы образоваться, если бы интермедиатом было соединение 32, имеющее плоскость симметрии²⁵⁷. Наоборот, автоокисление соединения 30 дает оптически неактивный продукт 31, представляющий собой смесь четырех диастереомеров, в которой две пары энантиомеров составляют рацемическую смесь. Как показывает этот пример, синглетный кислород быстрее реагирует с более замещенными алкенами. Реакционная способность алкенов уменьшается в следующем порядке: тетразамещенные > тризамещенные > дизамещенные. Электроноакцепторные заместители оказывают дезактивирующее действие на молекулу алкена²⁵⁸. В простых тризамещенных алкенах преимущественно отщепляется атом водорода, расположенный на более замещенной стороне двойной связи²⁵⁹. В *цис*-алкенах типа $RCH=CHR'$ водород отщепляется от более объемной группы R ²⁶⁰. Наличие сразу нескольких функциональных групп в аллильном положении приводит к тому, что водород отщепляется с этой стороны легче, чем с другой (геминальная селективность)²⁶¹. Например, в алкилзамещенных алкенах преимущественно отщепляется тот водород, который расположен в геминальном положении к большему заместителю при двойной связи²⁶². Для реакций с синглетным кислородом было предложено несколько механизмов²⁶³. Один из них — перициклический механизм, аналогичный

²⁵⁶ Foote, C. S.; Wexler, S.; Ando, W.; Higgins, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 975. См. также McKeown, E.; Waters, W. A. *J. Chem. Soc. B* 1966, 1040.

²⁵⁷ См. Schenck, G. O.; Neumüller, O.; Ohloff, G.; Schroeter, S. *Liebigs Ann. Chem.* 1965, 687, 26.

²⁵⁸ См. Foote, C. S.; Denny, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 5162.

²⁵⁹ Rautenstrauch, V.; Thommen, W.; Schulte-Elte, K. H. *Helv. Chim. Acta* 1986, 69, 1638 и ссылки, приведенные там же.

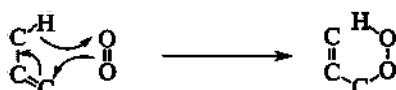
²⁶⁰ Orfanopoulos, M.; Stratakis, M.; Elemes, Y. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 4875.

²⁶¹ Clennan, E. L.; Chen, X.; Koola, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 5193 и ссылки, приведенные в списке литературы там же.

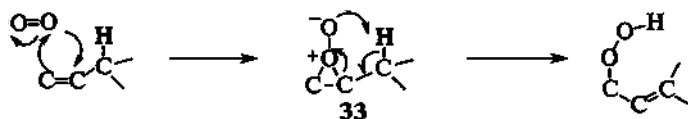
²⁶² Orfanopoulos, M.; Stratakis, M.; Elemes, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 6417.

²⁶³ См. Frimer, A. A.; Stephenson, L. M. в Frimer, A. A. *Singlet O₂*, Vol. 2, CRC Press, Boca Raton, FL, 1985, pp. 80–87; Stephenson, L. M.; Grdina, M. J.; Orfanopoulos, M. *Acc. Chem. Res.* 1980, 13, 419; Gollnick, K.; Kuhn, H. J.; Wasserman, H. H.; Murray, R. W. *Singlet Oxygen*, Academic Press, NY, 1979, pp. 288–341; Frimer, A. A. *Chem. Rev.* 1979, 79, 359; Foote, C. S. *Pure Appl. Chem.* 1971, 27, 635; Gollnick, K. *Adv. Photochem.* 1968, 6, 1; Kearns, D. R. *Chem. Rev.* 1971, 71, 395.

механизму енового синтеза (реакция 15-23) и первой стадии реакции алкенов с SeO_2 (т. 4, реакция 19-14).



Однако есть веские возражения против этого механизма²⁶⁴, а более вероятный механизм включает присоединение синглетного кислорода по двойной связи с образованием эпоксида 33²⁶⁵ с последующим внутримолекулярным переносом водорода²⁶⁶.

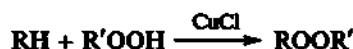


Предлагался также механизм с образованием бирадикалов или диполярных интермедиатов²⁶⁷.

OS IV, 895.

14-8 Образование пероксидов

Алкилдиоксиде-гидрирование



Пероксигруппу (ROO) можно ввести в некоторые органические молекулы при обработке их гидропероксидом в присутствии хлорида меди или других катализаторов (например, солей кобальта и марганца)²⁶⁸; выходы обычно очень высокие. Как и в реакциях с БСИ (например, реакция 14-3), замещению подвергается в основном бензильный, аллильный или третичный водород. Следовательно, реакция идет по механизму свободнорадикального типа с участием радикала $\text{ROO}^\bullet$, образующегося из ROOH под действием иона металла. Реакцию можно использовать для деметилирования третичных аминов (R_2NCH_3), так как продукт реакции $\text{R}_2\text{NHCH}_2\text{OOR}'$ легко гидролизуеться кислотой (реакция 10-6) с образованием R_2NH ²⁶⁹.

²⁶⁴ Asveld, E. W. H.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 1250.

²⁶⁵ См. Mitchell, J. C. *Chem. Soc. Rev.* 1985, 14, 399, p. 401.

²⁶⁶ См. Wilson, S. L.; Schuster, G. B. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2056; Davies, A. G.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 7099; Orfanopoulos, M.; Smonou, I.; Foote, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3607.

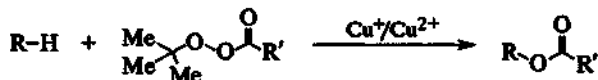
²⁶⁷ См. Jefford, C. W. *Helv. Chim. Acta* 1981, 64, 2534.

²⁶⁸ См. Sosnovsky, G.; Rawlinson, D. J. в Swern, D. *Organic Peroxides*, Vol. 2, Wiley, NY, 1970, pp. 153-268. См. также Murahashi, S.; Naota, T.; Kuwabara, T.; Saito, T.; Kumabayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 7820; Sheldon, R. A. в Patai, S. *The Chemistry of Peroxides*, Wiley, NY, 1983, p. 161.

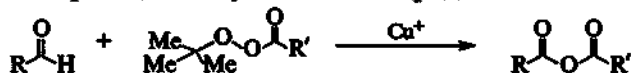
²⁶⁹ См. Murahashi, S.; Naota, T.; Yonemura, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 8256.

14-9 Ацилоксилирование

Ацилоксилирование или ацилокси-де-гидрирование



Определенные чувствительные положения в органических соединениях поддаются прямому ацилоксилированию²⁷⁰ под действием *трет*-бутилпероксиэфиров перкислот. Наиболее часто используют эфиры уксусной или бензойной кислот ($R' = \text{Me}$ или Ph)²⁷¹. Для реакции необходим катализатор (катализатором служит ион Cu^+ , причем достаточно лишь следовых количеств Cu^{2+} , а поскольку они обычно присутствуют в соединениях меди(II), последние чаще и используют для катализа). Без катализатора процесс неселективен. Чувствительные к реакции положения — те же самые, что и в реакции 14-6: бензильное, аллильное и α -положение в простых эфирах и сульфидах. Алкены с концевой двойной связью всегда практически нацело замещаются по положению 3 с очень небольшой примесью продуктов аллильной перегруппировки, тогда как из алкенов с внутренней двойной связью обычно получаются смеси, содержащие значительный процент продукта, образующегося в результате аллильного сдвига. Если реакцию с алкенами проводят в избытке другой кислоты ($R''\text{COOH}$), образуется эфир *этой* кислоты (ROCOR''). Из альдегидов в результате этой реакции получают ангидриды:



Ацилоксилирование можно также осуществить под действием ацетатов металлов [например, тетраацетата свинца²⁷², ацетата ртути²⁷³ или ацетата палладия(II)]²⁷⁴. В случае ацетатов свинца и ртути замещение осуществляется не только по аллильному и бензильному положениям и по α -положениям к группам OR или SR, но также и по α -положениям к карбонильной группе альдегидов, кетонов, сложных эфиров и по α -положениям к двум карбонильным группам ($\text{ZCH}_2\text{Z}'$). Вероятно, в последних случаях в реакцию вступают енольные формы. α -Ацилоксилирование кетонов можно провести косвенным путем, обрабатывая различные производные енолов ацетатами металлов (например, силиловые эфиры енола иодкарбоксилатом серебра²⁷⁵, тиозефиры енола тетраацетатом свинца²⁷⁶ и енамины²⁷⁷ тетраацетатом свинца)²⁷⁸. Тетраацетат свинца

²⁷⁰ Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed, Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1625–1630, 1661–1663.

²⁷¹ См. Rawlinson, D. J.; Sosnovsky, G. *Synthesis* 1972, 1; Sosnovsky, G.; Rawlinson, D. J. в Swern, D. *Organic Peroxides*, Vol. 1, Wiley, NY, 1970, pp. 585–608; Doumaux Jr, A. R. в Augustine, R. L. *Oxidation*, Vol. 2, Marcel Dekker, NY, 1971, pp. 141–185.

²⁷² См. Butler, R. N. в Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 3, Wiley, NY, p. 277.

²⁷³ Larock, R. C. *Organomercury Compounds in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1985, pp. 190–208; Rawlinson, D. J.; Sosnovsky, G. *Synthesis* 1973, 567.

²⁷⁴ Hansson, S.; Heumann, A.; Rein, T.; Akermarck, B. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 975; Bystrom, S. E.; Larsson, E. M.; Akermarck, B. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5674.

²⁷⁵ Rubottom, G. M.; Mott, R. C.; Juve Jr., H. D. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2717.

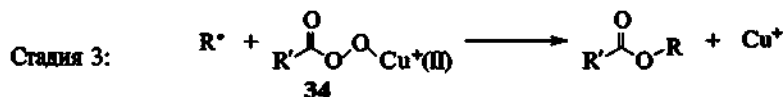
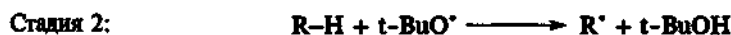
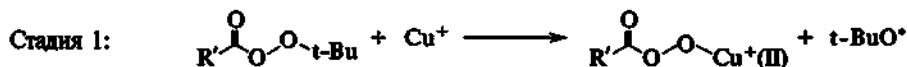
²⁷⁶ Trost, B. M.; Tanigawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 4413.

²⁷⁷ См. Cook, A. G. в Cook, A. G. *Enamines*, 2nd ed., Marcel Dekker, NY, 1988, pp. 251–258.

²⁷⁸ См. Butler, R. N. *Chem. Ind. (London)* 1976, 499.

ацилоксилирует даже алканы по третичным и вторичным положениям и в меньшей степени по первичным (реакция идет медленно — от 10 дней до 2 недель)²⁷⁹. α,β -Ненасыщенные кетоны ацилоксилируют с хорошими выходами по α' -положению обработкой триацетатом марганца²⁸⁰. Под действием ацетата палладия алкены превращаются в винил- и (или) аллилацетаты²⁸¹. Известно ацилоксилирование некоторых алканов ацетатом палладия(II)²⁸².

Изучение реакций, катализируемых медью, позволило сформулировать общий механизм²⁸³:



Этот механизм, включающий участие радикала R^* , согласуется с наблюдаемыми аллильными сдвигами²⁸⁴. Тот факт, что *трет*-бутиловые эфиры пероксикислот, меченные ^{18}O по карбонильному кислороду, дают сложные эфиры, меченные по каждому атому кислорода на 50%²⁸⁵, согласуется с рекомбинацией радикала R^* с интермедиатом 34, в котором связь с атомами меди ионная и оба атома кислорода практически эквивалентны. Другим подтверждением механизма служит то, что *трет*-бутоксирадикалы улавливаются в виде продуктов реакции с диенами²⁸⁶. Механизм реакций с ацетатами других металлов²⁸⁷ изучен в гораздо меньшей степени.

Свободнорадикальное ацилоксилирование ароматических субстратов²⁸⁸ осуществляется при действии ряда реагентов: ацетата меди(II)²⁸⁹, комплексов серебра(II)²⁹⁰, трифторацетата кобальта²⁹¹ и др.

OS III, 3; V, 70, 151; VIII, 137.

²⁷⁹ См. Mosher, M. W.; Cox, J. L. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 3753.

²⁸⁰ Demir, A. S.; Sayrac, T.; Watt, D. S. *Synthesis* 1990, 1119.

²⁸¹ См. Rylander, P. N. *Organic Synthesis with Noble Metal Catalysts*, Academic Press, NY, 1973, pp. 80–87; Jira, R.; Freiesleben, W. *Organomet. React.* 1972, 3, 1, pp. 44–84; Heck, R. F. *Fortschr. Chem. Forsch.* 1971, 16, 221, pp. 231–237; Tsuji, J. *Adv. Org. Chem.* 1969, 6, 109, pp. 132–143.

²⁸² См. Sen, A.; Gretz, E.; Oliver, T. F.; Jiang, Z. *New J. Chem.* 1989, 13, 755.

²⁸³ Kochi, J. K.; Mains, H. E. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 1862. См. также Beckwith, A. L. J.; Zavitsas, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 8230.

²⁸⁴ Goering, H. L.; Mayer, U. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 3753.

²⁸⁵ Denney, D. B.; Denney, D. Z.; Feig, G. *Tetrahedron Lett.* 1959, 15, p. 19.

²⁸⁶ Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 2785, 3271; Story, P. R. *Tetrahedron Lett.* 1962, 401.

²⁸⁷ См., например, Jones, S. R.; Mellor, J. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1977, 511.

²⁸⁸ См. Haines, A. H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*, Academic Press, NY, 1985, pp. 177–180, 351–355.

²⁸⁹ Takizawa, Y.; Tateishi, A.; Sugiyama, J.; Yoshida, H.; Yoshihara, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 104. См. также Kaeding, W. W.; Kerlinger, H. O.; Collins, G. R. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 3754.

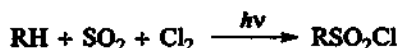
²⁹⁰ Nyberg, K.; Wistrand, L. G. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2613.

²⁹¹ См. DiCosimo, R.; Szabo, H. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1365.

В. Замещение на серу

14-10

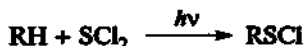
Хлорсульфирование или хлорсульфо-де-гидрирование



Хлорсульфирование органических молекул хлором и диоксидом серы называют *реакцией Риды*²⁹². По характеру получаемых продуктов реакция подобна реакции 14-1. Механизмы этих двух реакций также аналогичны, за исключением того, что в реакции Риды дополнительно имеются две главные стадии роста цепи:



Хлорсульфенирование²⁹³ можно провести обработкой субстрата SCl_2 в УФ-свете:



Г. Замещение на азот

14-11 Прямое превращение альдегидов в амиды

Аминирование или аминно-де-гидрирование



Алифатические и ароматические альдегиды можно превратить в амиды обработкой аммиаком или первичными либо вторичными аминами в присутствии БСИ и каталитических количеств ДАК (разд. 14.1.1)²⁹⁴, но этот метод имеет ограничения. Ароматические и α,β -ненасыщенные альдегиды также можно перевести в соответствующие амиды при обработке сухим газообразным аммиаком в присутствии пероксида никеля²⁹⁵. Наилучших выходов (80–90%) добивались при температурах от -20°C до -25°C . В реакциях с пероксидом никеля в качестве субстратов также использовались соответствующие спирты (ArCH_2OH).

Окислительное амидирование альдегидов можно провести с использованием AgIO_3 в присутствии CuI в качестве катализатора²⁹⁶. Этой же цели добиваются с участием H_2O_2 и Pd -катализатора²⁹⁷. Амиды получали из альдегидов при обработке БСИ и Cu -катализатора²⁹⁸. Был использован также гипервалентный иод с Fe -катализатором²⁹⁹. Окислительное ами-

²⁹² См. Gilbert, E. E. *Sulfonation and Related Reactions*, Wiley, NY, 1965, pp. 126–131.

²⁹³ Müller, E.; Schmidt, E. W. *Chem. Ber.* 1964, 97, 2614; Kühle, E. *Synthesis* 1970, 561; 1971, 563, 617.

²⁹⁴ Markó, I. E.; Mekhalifa, A. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 7237. См. Ekoue-Kovi, K.; Wolf, C. *Chemistry: European J.* 2008, 14, 6302.

²⁹⁵ Nakagawa, K.; Onoue, H.; Minami, K. *Chem. Commun.* 1966, 17.

²⁹⁶ Yoo, W.-J.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 13064.

²⁹⁷ Suto, Y.; Yamagishi, N.; Torisawa, Y. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 5732.

²⁹⁸ Wang, L.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Chemistry: European J.* 2008, 14, 10722.

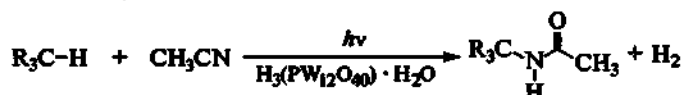
²⁹⁹ Fang, C.; Qian, W.; Bao, W. *Synlett* 2008, 2529.

дирование оксоном в шаровой мельнице без растворителя приводит к соответствующим амидам³⁰⁰. Амидирование нуклеофильными N-гетероциклическими карбенами сопровождается раскрытием проксимальных эпоксидов³⁰¹ или циклопропильной группы³⁰². Ароматические альдегиды превращаются в соответствующие амиды при обработке $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ в присутствии LaCl_3 (TMS — триметилсилил), описана также стехиометрическая реакция с $[(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{N}]_3\text{Ln}(\text{i-Cl})\text{Li}(\text{THF})_3$ ³⁰³.

Сообщалось об удачно проведенной реакции с MnO_2 и NaCN , аммиаком или аминами при 0°C в изопропиловом спирте³⁰⁴. Обработка альдегидов иодом и водным аммиаком с последующим окислением водным H_2O_2 позволяет получать первичные амиды³⁰⁵. Вторичные амины реагируют с альдегидами при использовании Pt-³⁰⁶ или Rh-катализаторов³⁰⁷. Косвенный путь превращения альдегидов в амиды обсуждался в реакции 12-32. Тиамины (RCSNR'_2) были синтезированы с высокими выходами из тиаальдегидов (получаемых *in situ* из фосфоранов и серы) и вторичных аминов³⁰⁸.

14-12 Амидирование и аминирование при алкильном атоме углерода

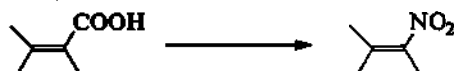
Ациламино-де-гидрирование



Если алканы, имеющие третичный атом водорода, облучать УФ-светом в ацетонитриле, содержащем гетерополивольфрамовую кислоту, то они подвергаются амидированию³⁰⁹. Источником кислорода служит вольфрамовая кислота. При наличии в субстрате двух соседних третичных атомов преимущественно будет образовываться алкен (за счет потери двух атомов водорода) (реакция 19-2). Амидил-радикалы могут быть получены другими способами³¹⁰.

14-13 Замещение на нитрогруппу

Нитро-де-карбоксилирование



В процессе, названном *нитрореакцией Хундиккера* (см. реакцию 14-30), винилкарбоновые кислоты (сопряженные кислоты) обрабатывают азотной

³⁰⁰ Gao, J.; Wang, G.-W. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 2955.

³⁰¹ Vora, H. U.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 13796.

³⁰² Bode, J. W.; Sohn, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 13798.

³⁰³ Zhang, L.; Wang, S.; Zhou, S.; Yang, G.; Sheng, E. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3149.

³⁰⁴ Gilman, N. W. *Chem. Commun.* 1971, 733.

³⁰⁵ Shie, J.-J.; Fang, J.-M. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 1158.

³⁰⁶ Tamaru, Y.; Yamada, Y.; Yoshida, Z. *Synthesis* 1983, 474.

³⁰⁷ Tilack, A.; Rudloff, I.; Beller, M. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 523.

³⁰⁸ Okuma, K.; Komiya, Y.; Ohta, H. *Chem. Lett.* 1988, 1145.

³⁰⁹ Renneke, R. F.; Hill, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 3528.

³¹⁰ Moutrille, C.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* 2004, 1848.

кислотой и каталитическими количествами ДАК (разд. 14.1.1). Продукт реакции — нитровинильное соединение — образуется путем декарбоксилирования радикального интермедиата³¹¹.

Арилгалогениды превращают в ароматические нитросоединения в ходе катализируемой медью реакции с нитратами ($\text{Ar-X} \rightarrow \text{Ar-NO}_2$)³¹². Для этих целей также используют ГЦА в ацетонитриле³¹³.

Сопряженные амиды в присутствии избытка иодида самария(II) сочетаются по γ -атому углерода с образованием димерных диамидов с хорошими выходами; с оптически активными добавками можно добиться умеренной энантиоселективности³¹⁴.

Д. Замещение на углерод

В этих реакциях образуется новая углерод-углеродная связь и к ним можно применить общее название *реакций сочетания*. В ходе любой такой реакции генерируется алкильный или арильный радикал, который либо рекомбинирует с другим радикалом (стадия обрыва цепи), либо атакует ароматическое кольцо или алкен с образованием продукта сочетания³¹⁵.

14-14 Простое сочетание по подходящему положению

Де-водород-сочетание



Алканы и алкильные субстраты RH при обработке пероксидами разлагаются с образованием радикалов, которые отщепляют водород от RH с образованием димеризующегося R $\cdot$. Для реакции используют диалкил- и диацилпероксиды, а также реагент Фентона (см. реакцию 14-5). Реакция не носит общего характера, хотя в некоторых случаях выходы вполне приемлемые. Положения, по которым может идти реакция сочетания, — третичный атом углерода³¹⁶, α -положение по отношению к фенильной группе (особенно, если присутствуют еще α -алкильная или α -хлоргруппа)³¹⁷ и к другим группам³¹⁸: карбонильной³¹⁹, цианогруппе³²⁰, диалкиламиногруппе³²¹ или сложноэфирной карбоксильной группе (кислотной или

³¹¹ Das, J. P.; Sinha, P.; Roy, S. *Org. Lett.* 2002, 4, 3055.

³¹² Saito, S.; Koizumi, Y. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4715.

³¹³ Rao, A. S.; Srinivas, P. V.; Babu, K. S.; Rao, J. M. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8141.

³¹⁴ Kikukawa, T.; Hanamoto, T.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7497.

³¹⁵ См. Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, Elmsford, NY, 1986.

³¹⁶ Meshcheryakov, A. P.; Érzyutova, E. I. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* 1966, 94.

³¹⁷ Johnston, K. M.; Williams, G. H. *J. Chem. Soc.* 1960, 1168.

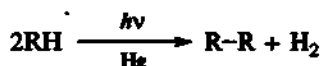
³¹⁸ Pfordte, K.; Leuschner, G. *Liebigs Ann. Chem.* 1961, 643, 1.

³¹⁹ Hawkins, E. G. E.; Large, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1974, 280.

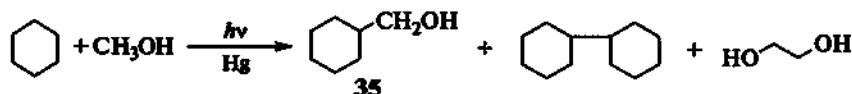
³²⁰ Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G. *Tetrahedron* 1958, 3, 97.

³²¹ Schwetlick, K.; Jentzsch, J.; Karl, R.; Wolter, D. *J. Prakt. Chem.* 1964, [4] 25, 95.

спиртовой составляющих стороны кислоты либо со стороны спирта)³²². Иногда возможно кросс-сочетание. При нагревании толуола с аллилбромидом в присутствии *трет*-бутоксипероксида с количественным выходом образуется 4-фенил-1-бутен³²³. Фотосенсибилизируемая димеризация алканов в газовой фазе в присутствии ртути — процесс, используемый в синтетической практике³²⁴.



Наилучшие результаты наблюдались при сочетании по третичным положениям, но для соединений, у которых нет третичных атомов (например, с циклогексаном), тоже были получены хорошие выходы. Димеризация *n*-алканов идет через сочетание вторичных положений, первичные положения обычно не затрагиваются. Спирты и эфиры димеризуются по α -положениям к кислороду [например, $2EtOH \rightarrow MeCH(OH)CH(OH)Me$].



При использовании смеси соединений одновременно происходят процессы кросс-димеризации (образование соединения 35) и гомодимеризации. Когда один из реагентов — алкан, даже при невысоких выходах методы кросс-димеризации до сих пор применяются, так как продукты реакции легко разделить, а также по той причине, что это один из путей функционализации алканов. Особенно ценно кросс-сочетание алканов с триоксаном, поскольку в результате гидролиза продуктов реакции (реакция 10-6) получаются альдегиды ($RH \rightarrow RCHO$). Механизм, вероятно, заключается в отрыве водорода атомом Hg в возбужденном состоянии (Hg^*) и рекомбинации образующихся радикалов.

Реакцию распространяли на кетоны, карбоновые кислоты и сложные эфиры (все они сочетаются по α -положению к карбонильной группе), а также амиды (которые сочетаются по α -положению к азоту) с выделением H_2 ³²⁵. В этих условиях весьма вероятно, что Hg^* может оторвать H^* от H_2 , а второй, оставшийся, H^* может оторвать водород от субстрата. Радикал, генерированный в бензильном положении, может вступать в сочетание с эпоксидами, давая спирты³²⁶.

OS IV, 367; V, 1026; VII, 482.

³²² Boguslavskaya, L. S.; Razuvaev, G. A. *J. Gen. Chem. USSR* 1963, 33, 1967.

³²³ Tanko, J. M.; Sadeghipour, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 159.

³²⁴ Brown, S. H.; Crabtree, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 2935, 2946; *J. Chem. Educ.* 1988, 65, 290.

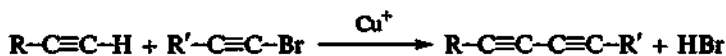
³²⁵ Boojamra, C. G.; Crabtree, R. H.; Ferguson, R. R.; Muedas, C. A. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5583.

³²⁶ Rawal, V. H.; Krishnamurthy, V.; Fabre, A. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 2899.

окислитель [например, перманганат или пероксид водорода, феррицианид калия, иод или соли Cu(II)]³³². Для циклического сочетания метод не дает хороших результатов. Выделения ацетиленидов меди в процессе реакции можно избежать при проведении реакции в пиридине или циклогексил-амине в присутствии каталитических количеств CuCl_2 ³³³. С комплексом $\text{N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин-CuCl}$ реакция Глазера идет с хорошими выходами практически в любом органическом растворителе³³⁴. Модификация реакции Глазера с использованием молекулярного кислорода в качестве окислителя известна как *реакция Хая*.

Реакцию сочетания терминальных алкинов проводили с применением CuCl_2 в сверхкритическом CO_2 (см. т. 1, разд. 9.4.2)³³⁵ и в ионных жидкостях³³⁶, при использовании CuCl_2 на $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ в условиях микроволнового облучения³³⁷. Описаны катализируемая кобальтом реакция Глазера³³⁸ и сочетание в присутствии переходных металлов³³⁹. Известна модификация реакции Глазера с участием KF/оксид алюминия ³⁴⁰. С использованием ацетата меди сочетание осуществляют при комнатной температуре³⁴¹. Медь(II) катализирует гомосочетание терминальных алкинов в сверхкритическом CO_2 ³⁴². Другой вариант проведения реакции кросс-сочетания — использование никелевого катализатора³⁴³. При обработке терминальных алкинов системой Cu-иод ³⁴⁴ образуются 1,3-диины.

Несимметричные диины были получены по реакции сочетания *Кадио-Ходкевича*³⁴⁵.



Эту реакцию можно рассматривать как вариант реакции 10-74, но механизм ее должен быть иным, поскольку в отличие от ацетиленовых галогенидов обычные алкилгалогениды в эту реакцию не вступают. Это вряд ли согласуется с механизмом нуклеофильного замещения, но, правда, механизм рассматриваемой реакции полностью и не выяснен. Один из вариантов проведения этой реакции состоит в нанесении алкинилбромидов на полимер и последующим высвобождением диина с носителя³⁴⁶. Алкины

³³² Gunter, H. V. *Chemistry of Acetylenes*, Marcel Dekker, NY, 1969, pp. 597–647 и ссылки, приведенные в списке литературы там же.

³³³ Stansbury, H. A.; Proops, W. R. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 320.

³³⁴ Hay, A. S. *J. Org. Chem.* 1960, 25, 1275; Hay, A. S. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 3320.

³³⁵ Li, J.; Jiang, H. *Chem. Commun.* 1999, 2369.

³³⁶ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. B.; Gayathri, K. U.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6493.

³³⁷ Kabalka, G. W.; Wang, L.; Pagni, R. M. *Synlett* 2001, 108.

³³⁸ Hill, G.; Hengst, C.; Arndt, M. *Synthesis* 2009, 395.

³³⁹ Yan, J.; Wang, L. *Synth. Commun.* 2005, 35, 2333.

³⁴⁰ Sharifi, A.; Mirzaei, M.; Naimi-Jamal, M. R. *Monat. Chemie* 2006, 137, 213.

³⁴¹ Balaraman, K.; Kesavan, V. *Synthesis* 2010, 3461.

³⁴² Jiang, H.-F.; Tang, J. Y.; Wang, A.-Z.; Deng, G.-H.; Yang, S.-R. *Synthesis* 2006, 1155.

³⁴³ Yin, W.; He, C.; Chen, M.; Zhang, H.; Lei, A. *Org. Lett.* 2009, 11, 709.

³⁴⁴ Li, D.; Yin, K.; Li, J.; Jia, X. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 5918.

³⁴⁵ Chodkiewicz, W. *Ann. Chim. (Paris)* 1957, [13] 2, 819.

³⁴⁶ Montierth, J. M.; DeMario, D. R.; Kurth, M. J.; Schore, N. E. *Tetrahedron* 1998, 54, 11741.

сочетаются также при использовании CuI и Pd-катализаторов³⁴⁷. Вариант метода Кадио—Ходкевича состоит в обработке алкингалогеида ($R'C\equiv CX$) ацетиленидом меди ($RC\equiv CCu$)³⁴⁸. Метод применим для получения ди-инов, в которых $R' = H$, если использовать $BrC\equiv CSiEt_3$ с последующим отщеплением группы $SiEt_3$ ³⁴⁹. Эту защитную группу можно использовать также в методах Эглинтонна и Глазера³⁵⁰.

Механизм реакций Эглинтонна и Глазера, вероятно, начинается с потери протона, так как в среде присутствует основание, а ацетиленовые протоны кислые:



Последняя стадия, по-видимому, заключается в сочетании двух свободных радикалов:



Однако можно лишь догадываться о том, как именно карбанион окисляется до радикала и какую роль помимо образования ацетилениды играет ион меди³⁵¹, причем построение возможных моделей зависит еще от окислителя. Само собой разумеется, что ион меди образует комплексы с тройными связями. Один из предлагаемых механизмов допускает роль Cu(II) как окислителя³⁵². Было показано, что в этом случае молекулярный кислород образует аддукт с Cu(I) с третичными аминами, который может быть интермедиатом реакции Глазера³⁵³. Механизм реакции Хая включает каталитический цикл Cu(I)/Cu(III)/Cu(II)/Cu(I), а ключевой стадией этой реакции является активация молекулярного кислорода в процессе комплексообразования с двумя молекулами ацетилениды с образованием комплекса Cu(III)³⁵⁴. Этот механизм был подтвержден на основании анализа выделенного в ходе сочетания Глазера комплекса Cu(III).

Сочетание Соногашира между арилгалогенидами и терминальными алкинами в присутствии Pd-катализатора было распространено на реакцию с участием двух алкинов³⁵⁵. Действительно, катализируемое палладием сочетание двух алкинов дает дин³⁵⁶, которое часто называют *кросс-сочетанием Соногашира* или *Соногашира-подобным сочетанием*. В качестве

³⁴⁷ Liu, Q.; Burton, D. J. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 4371.

³⁴⁸ Curtis, R. F.; Taylor, J. A. *J. Chem. Soc. C* 1971, 186.

³⁴⁹ Ghose, B. N.; Walton, D. R. M. *Syntheses* 1974, 890.

³⁵⁰ Johnson, T. R.; Walton, D. R. M. *Tetrahedron* 1972, 28, 5221.

³⁵¹ См. Nigh, W. G. в Trahanovsky, W. S. *Oxidation in Organic Chemistry*, pt. B, Academic Press, NY, 1973, pp. 27–31; Fedenok, L. G.; Berdnikov, V. M.; Shvartsberg, M. S. *J. Org. Chem. USSR* 1973, 9, 1806; Clifford, A. A.; Waters, W. A. *J. Chem. Soc.* 1963, 3056.

³⁵² Bohlmann, F.; Schönowsky, H.; Inhoffen, E.; Grau, G. *Chem. Ber.* 1964, 97, 794.

³⁵³ Wiegardt, K.; Chaudhuri, P. *Prog. Inorg. Chem.* 1987, 37, 329.

³⁵⁴ Fomina, L.; Vazquez, B.; Tkatchouk, E.; Fomine, S. *Tetrahedron* 2002, 58, 6741.

³⁵⁵ См. Henriksen, S. T.; Tanner, D.; Skrydstrup, T.; Norrby, P.-O. *Chemistry: Eur. J.* 2010, 16, 9494.

³⁵⁶ См. Kurita, T.; Abe, M.; Maegawa, T.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Synlett* 2007, 2521.

примера можно привести превращение **38** в **39** при комнатной температуре в присутствии 1,4-диазобисцикло[2.2.2]октана (ДАБЦО)³⁵⁷:



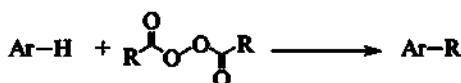
В этом превращении могут участвовать не только терминальные алкины. 1-Триметилсилилалкины ($\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiMe}_3$) также дают диины ($\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$) в реакции с CuCl ³⁵⁸ или $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{Bu}_4\text{NF}$ ³⁵⁹.

Алкинилбораты подвергаются гомосочетанию с образованием симметричных 1,3-диinov в присутствии солей Cu ³⁶⁰. Катализируемое медью гомосочетание алкиниltrифторборатов ведет к 1,3-диинам³⁶¹. В родственных реакциях алкиниltrифторбораты реагируют с винилтеллуридами с образованием 1,3-енинов³⁶². Катализируемая Pd реакция винилбромидов с терминальными алкинами приводит к енинам³⁶³. 1,3-Диены получали катализируемым Pd гомосочетанием алкиниltrифторборатов³⁶⁴.

OS V, 517; VI, 68, 925; VIII, 63.

14-17 Алкилирование и арилирование ароматических соединений пероксидами

Алкилирование или алкил-де-гидрирование



Чаще всего реакцию проводят с пероксидами, в которых R = арил, так что конечный результат тот же самый, что и в реакции 13-27, хотя реагенты разные³⁶⁵. Реакция имеет ту же область применения, что и реакция 13-27, но используется реже. Для R = алкил применимость реакции уже³⁶⁶. Этим методом можно алкилировать только некоторые ароматические соединения, в частности бензольные циклы с двумя или несколькими нитрогруппами и конденсированные циклические системы. 1,4-Хиноны

³⁵⁷ Li, J.-H.; Liang, Y.; Xie, Y.-X. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4393.

³⁵⁸ Nishihara, Y.; Ikegashira, K.; Hirabayashi, K.; Ando, J.-i.; Mori, A.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1780.

³⁵⁹ Heuft, M. A.; Collins, S. K.; Yap, G. P. A.; Fallis, A. E. *Org. Lett.* 2001, 3, 2883.

³⁶⁰ Nishihara, Y.; Okamoto, M.; Inoue, Y.; Miyazaki, M.; Miyasaka, M.; Takagi, K. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8661.

³⁶¹ Paixão, M. W.; Weber, M.; Braga, A. L.; de Azeredo, J. B.; Deobald, A. M.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2366.

³⁶² Stefani, H. A.; Cella, R.; Dörr, F. A.; Pereira, C. M. P.; Zeni, G.; Gomes, Jr., M. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 563.

³⁶³ Feuerstein, M.; Chahen, L.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron* 2006, 62, 112.

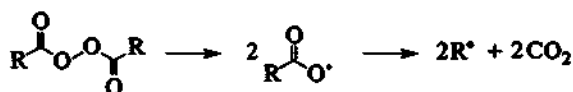
³⁶⁴ Weber, M.; Singh, F. V.; Vieira, A. S.; Stefani, H. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 4324.

³⁶⁵ См. Bolton, R.; Williams, G. H. *Chem. Soc. Rev.* 1986, 15, 261; Hey, D. H. *Adv. Free-Radical Chem.* 1966, 2, 47.

³⁶⁶ См. Tiecco, M.; Testaferri, L. *React. Intermed. (Plenum)* 1983, 3, 61.

подвергаются алкилированию под действием диацетилпероксидов или тетраацетата свинца (в этих случаях наблюдается метилирование).

Механизм реакции аналогичен показанному в разд. 14.1.3 (для реакции также наблюдается индуцированная динамическая поляризация ядер³⁶⁷); радикалы образуются в процессе распада пероксида:



Поскольку в системе не имеется относительно стабильных свободных радикалов (таких как $\cdot\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{Ar}$ в реакции 13-27), основные продукты образуются за счет димеризации и диспропорционирования³⁶⁸. Добавление небольших количеств нитробензола увеличивает выход продукта арилирования благодаря тому, что нитробензол превращается в дифенилнитроксид, который отрывает водород, уменьшая степень побочных реакций³⁶⁹.



Другой вариант реакции представляет собой катализируемое палладием метилирование ароматических колец в присутствии дикумилпероксида³⁷⁰. Ароматические соединения арилируются также под действием трикарбоксилатов арилсвинца³⁷¹. Лучшие выходы (70–85%) получали с субстратами, содержащими алкильные группы; реакция, по-видимому, происходит по механизму электрофильного замещения. Фенолы фенилируются в *орто*-положение к группе OH (фенилируются и енолы) хлоридом трифенилвисмута или некоторыми другими реагентами Bi(V)³⁷². Побочной может происходить O-фенилирование. Как и в случае арилирования трикарбоксилатов реализация радикального механизма маловероятна³⁷³.

OS V, 51. См. также OS V, 952; VI, 890.

14-18 Фотохимическое арилирование ароматических соединений

Арилирование или арил-дегидрирование



Другой метод свободнорадикального арилирования состоит в фотолизе арилоидов в ароматических растворителях³⁷⁴. Выходы в этой реакции,

³⁶⁷ Kaptein, R.; Freeman, R.; Hill, H. D. W.; Bargon, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 953.

³⁶⁸ На самом деле механизм более сложный. См. DeTar, D. F.; Long, R. A. J.; Rendleman, J.; Bradley, J.; Duncan, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 4051; DeTar, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 4058. См. также Jandu, K. S.; Nicolopoulou, M.; Perkins, M. J. *J. Chem. Res. (S)* 1985, 88.

³⁶⁹ Chalfont, G. R.; Hey, D. H.; Liang, K. S. Y.; Perkins, M. J. *J. Chem. Soc. B* 1971, 233.

³⁷⁰ Zhang, Y.; Feng, J.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 2900.

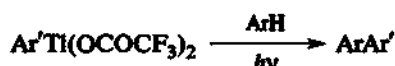
³⁷¹ Bell, H. C.; Kalman, J. R.; May, G. L.; Pinhey, J. T.; Sternhell, S. *Aust. J. Chem.* 1979, 32, 1531.

³⁷² См. Abramovitch, R. A.; Barton, D. H. R.; Finet, J. *Tetrahedron* 1988, 44, 3039, pp. 3040–3047.

³⁷³ Barton, D. H. R.; Finet, J.; Giannotti, C.; Halley, F. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1987, 241.

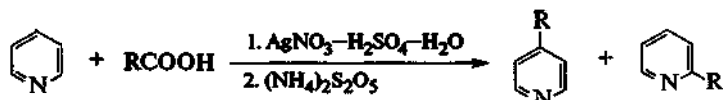
³⁷⁴ См. Sharma, R. K.; Kharasch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1968, 7, 36.

как правило, выше, чем в реакциях 13-27 или 14-17. Арилийодид может содержать группы OH или COOH. Было описано сочетание иодбензола и азулена, которое привело к фенилазулену (конверсия — 41%, выход — 85%)³⁷⁵. Механизм аналогичен механизму реакции 13-27. Арильные радикалы генерируются при фотолитическом расщеплении: $\text{ArI} \rightarrow \text{Ar}^\bullet + \text{I}^\bullet$. Реакция применима для внутримолекулярного арилирования (аналогично реакции Пшорра)³⁷⁶. Она родственна реакции фотолиза бис(трифторацетата) арилгаллия (реакция 12-23) в ароматическом растворителе. В рассматриваемом случае также с хорошими выходами получаются несимметричные диарилы³⁷⁷. В этом случае арильные радикалы получаются посредством расщепления связи C—Ti.

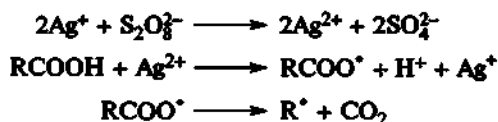


14-19 Алкилирование, ацилирование и карбалкоксилирование азотсодержащих гетероциклических соединений³⁷⁸

Алкилирование или алкил-де-гидрирование и т. п.



Алкилирование протонированных азотистых гетероциклов (например, пиридинов, хинолинов) достигается обработкой карбоновой кислотой, нитратом серебра, серной кислотой и пероксидисульфатом аммония³⁷⁹. Группа R может быть первичной, вторичной или третичной. Атакующей частью является R[•], образующийся следующим образом³⁸⁰:



Гидроксиметильную группу можно ввести ($\text{ArH} \rightarrow \text{ArCH}_2\text{OH}$) несколькими методами³⁸¹. Алкилирование таких субстратов может также достигаться генерированием алкильных радикалов другими путями: из гидропероксидов и FeSO_4 ³⁸², из алкилийодидов и H_2O_2 — Fe(II) ³⁸³, из карбоновых кислот

³⁷⁵ Ho, T.-L.; Ku, C.-K.; Liu, R. S. H. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 715.

³⁷⁶ См. Jeffs, P. W.; Hansen, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 2798; Thyagarajan, B. S.; Kharasch, N.; Lewis, H. B.; Wolf, W. *Chem. Commun.* 1967, 614.

³⁷⁷ Taylor, E. C.; Kienzie, F.; McKillop, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 6088.

³⁷⁸ См. Heinisch, G. *Heterocycles* 1987, 26, 481; Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F. *Heterocycles* 1989, 28, 489; Vorbrüggen, H.; Maas, M. *Heterocycles* 1988, 27, 2659.

³⁷⁹ Fontana, F.; Minisci, F.; Barbosa, M. C. N.; Vismara, E. *Tetrahedron* 1990, 46, 2525.

³⁸⁰ Anderson, J. M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 1651.

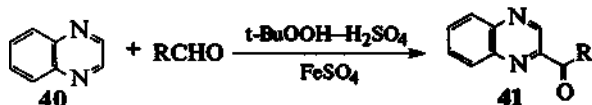
³⁸¹ См. Katz, R. B.; Mistry, J.; Mitchell, M. B. *Synth. Commun.* 1989, 19, 317.

³⁸² Minisci, F.; Selva, A.; Porta, O.; Barilli, P.; Gardini, G. P. *Tetrahedron* 1972, 28, 2415.

³⁸³ Fontana, F.; Minisci, F.; Barbosa, M. C. N.; Vismara, E. *Acta Chem. Scand.* 1989, 43, 995.

и тетраацетата свинца или фотохимически иницируемым декарбоксилированием карбоновых кислот диацетатом иодозобензола³⁸⁴.

При обработке альдегидом, *трет*-бутилгидропероксидом, серной кислотой и сульфатом железа(II) протонированные азотсодержащие гетероциклы [например, хиноксалин (40)] подвергаются ацилированию с образованием 41³⁸⁵.

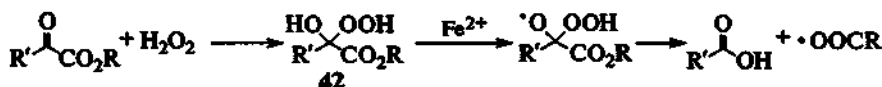


Фотохимическое алкилирование протонированного хинолина осуществляется $\text{Ph}_2\text{Se}(\text{O}_2\text{C}-\text{цикло-}\text{C}_6\text{H}_{11})_2$ ³⁸⁶.

Другие положительно заряженные гетероциклы реагируют аналогичным путем. При обработке трифлата N-фторпиридина енолят-анионом в ацетоне с умеренным выходом образуется 2-(2-оксопропил)пиридин³⁸⁷.

Рассмотренные реакции имеют важное значение, поскольку ацилирование и алкилирование по Фриделю—Крафтсу (реакции 11-11 и 11-17) не распространяются на большинство азотсодержащих гетероциклических соединений (см. также реакцию 13-17).

Протонированные азотсодержащие гетероциклы подвергаются карбалкоксилированию³⁸⁸ при обработке их эфирами α -кетокислот и реагентом Фентона (пиридин, например, карбалкоксилируется по C(2) и C(4)-положениям). Атакующая частица — радикал $\cdot\text{COOR}$ — образуется из сложных эфиров через образование гидропероксида (42).



Аналогично можно ввести карбамоильную группу³⁸⁹ при использовании радикалов $\text{H}_2\text{N}-\cdot\text{C}=\text{O}$ и $\text{Me}_2\text{N}-\cdot\text{C}=\text{O}$, генерируемых из формамида или ДМФА в присутствии H_2SO_4 , H_2O_2 и FeSO_4 и некоторых других окислителей.

14.3.2. N_2 в качестве уходящей группы³⁹⁰

В этих реакциях соли диазония расщепляются до арильных радикалов³⁹¹ в большинстве случаев под действием солей меди. Реакции 13-27 и 13-26 можно также рассматривать как относящиеся к этой категории с точки

³⁸⁴ Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F.; Barbosa, M. C. N. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 4569.

³⁸⁵ Arnoldi, A.; Bellatti, M.; Caronna, T.; Citterio, A.; Minisci, F.; Porta, O.; Sesana, G. *Gazz. Chim. Ital.* 1977, 107, 491.

³⁸⁶ Togo, H.; Miyagawa, N.; Yokoyama, M. *Chem. Lett.* 1992, 1677.

³⁸⁷ Kiselyov, A. S.; Strekowski, L. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 4476.

³⁸⁸ См. Heinisch, G.; Lötsch, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1985, 24, 692.

³⁸⁹ Minisci, F.; Citterio, A.; Vismara, E.; Giordano, C. *Tetrahedron* 1985, 41, 4157.

³⁹⁰ См. Wulfinan, D. S. в Patai, S. *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, pt. 1, Wiley, NY, 1978, pp. 286–297.

³⁹¹ См. Galli, C. *Chem. Rev.* 1988, 88, 765; Zollinger, H. *Acc. Chem. Res.* 1973, 6, 355, pp. 339–341.

зрения атакующей частицы. Нуклеофильное замещение солей диазония рассматривалось на примерах реакций 13-20—13-23. Реакции, в которых азот замещается на атом водорода, относятся к процессам восстановления (т. 4, гл. 19).

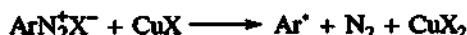
14-20 Замещение диазониевой группы на хлор и бром

Хлор-де-диазонирование и т. п.



Обработка солей диазония хлоридом и бромидом меди(II) приводит к образованию арилхлоридов и арилбромидов соответственно; в обоих случаях этот процесс называют *реакцией Зандмейера (Sandmeyer)*³⁹². Аналогичную реакцию также можно проводить с медью и HBr или HCl, в этом случае ее называют *реакцией Гаттермана* (не путать с реакцией 11-18). Хотя известно катализируемое медью *бромирование по Зандмейеру*³⁹³. Реакция Зандмейера — это самый распространенный и, пожалуй, самый лучший способ введения брома и хлора в ароматическое кольцо, однако она не используется для получения фторидов и иодидов. Арилхлориды и арилбромиды получают обычно с высокими выходами.

Механизм реакции до конца не выяснен, но полагают, что она происходит по следующему пути³⁹⁴:



Первая стадия заключается в восстановлении иона диазония ионом меди, что приводит к образованию арильного радикала. На следующей стадии этот арильный радикал отрывает галоген от галогенида меди(II), восстанавливая его до CuX. Таким образом, галогенид меди(II) регенерируется и по существу служит катализатором.

Арилбромиды и арилхлориды можно синтезировать в одну стадию из первичных ароматических аминов разными путями³⁹⁵, включая обработку амина *трет*-бутилнитритом и безводным CuCl₂ или CuBr₂ при 65 °C³⁹⁶. В другом методе используют *трет*-бутилтионитрит или *трет*-бутилтионитрат и CuCl₂ или CuBr₂ при комнатной температуре³⁹⁷. Эти методики, по существу, представляют собой комбинацию реакции 13-19 и реакции Зандмейера; преимущество состоит в том, что нет необходимости охлаждать реакционную систему до 0 °C. В родственной реакции для превращения анилина в хлорбензол использовали смесь Me₃SiCl и NaNO₂³⁹⁸.

³⁹² Были определены константы скорости этой реакции: Hanson, P.; Hammond, R. C.; Goodacre, P. R.; Purcell, J.; Timms, A. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1994, 691.

³⁹³ Beletskaya, I. P.; Sigeev, A. S.; Peregodov, A. S.; Petrovskii, P. V. *Synthesis* 2007, 2534.

³⁹⁴ Galli, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1984, 897. См. также Hanson, P.; Jones, J. R.; Gilbert, B. C.; Timms, A. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1991, 1009.

³⁹⁵ См. также Brackman, W.; Smit, P. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1966, 85, 857; Cadoogan, J. I. G.; Roy, D. A.; Smith, D. M. *J. Chem. Soc. C* 1966, 1249.

³⁹⁶ Doyle, M. P.; Siegfried, B.; Dellaria, Jr., J. F. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2426.

³⁹⁷ Oae, S.; Shinham, K.; Kim, Y. H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1980, 53, 1065.

³⁹⁸ Lee, J. G.; Cha, H. T. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3167.

Получение арилфторидов и арилиодидов из солей диазония рассматривалось на примерах реакций 13-32 и 13-31.

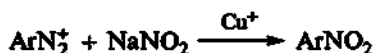
Отметим, что реакция солей арилдазония с CuCN с образованием производных бензонитрила также называется реакцией Зандмейера. Ее обычно проводят в нейтральных растворах во избежание выделения HCN .



OS I, 135, 136, 162, 170; II, 130; III, 185; IV, 160. См. также OS III, 136; IV, 182. О реакции с CuCN см. OS I, 514.

14-21 Замещение диазониевой группы на нитрогруппу

Нитро-де-диазонирование



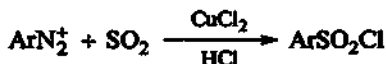
При обработке солей диазония нитритом натрия в присутствии иона Cu^+ образуются нитросоединения с хорошими выходами. Реакция идет только в нейтральных и щелочных средах. Ее обычно не называют реакцией Зандмейера, хотя, как и реакция 14-20, она была открыта Зандмейером. Тетрафторборат (BF_4^-) часто используют в качестве отрицательно заряженного иона, так как его пониженная нуклеофильность позволяет избежать конкурентной реакции с хлорид-ионом. Механизм ее, по-видимому, аналогичен механизму реакции 14-20³⁹⁹. При наличии в молекуле субстрата электроноакцепторных групп, катализ не нужен; под действием одного лишь NaNO_2 с высоким выходом образуются ароматические нитросоединения⁴⁰⁰.

Для превращения 1-аминонафталина в нафталин в альтернативной методике применяют электролиз в 60%-м растворе HNO_3 ⁴⁰¹.

OS II, 225; III, 341.

14-22 Замещение диазониевой группы на серосодержащие группы

Хлорсульфо-де-диазонирование



Соль диазония можно превратить в сульфонилхлорид обработкой диоксидом серы в присутствии хлорида меди(II)⁴⁰². Использование FeSO_4 и металлической меди вместо CuCl_2 дает сульфоновые кислоты (ArSO_2H)⁴⁰³ (см. также реакцию 13-21).

OS V, 60; VII, 508.

³⁹⁹ См. Singh, P. R.; Kumar, R.; Khanna, R. K. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 5191.

⁴⁰⁰ Bagal, L. I.; Pevzner, M. S.; Frolov, A. N. *J. Org. Chem. USSR* 1969, 5, 1767.

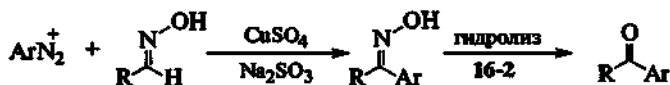
⁴⁰¹ Torii, S.; Okumoto, H.; Satoh, H.; Minoshima, T.; Kurozumi, S. *SynLett*, 1995, 439.

⁴⁰² Gilbert, E. E. *Synthesis* 1969, 1, p. 6.

⁴⁰³ Wittig, G.; Hoffmann, R. W. *Org. Synth.* V, 60, 317.

14-23 Превращение солей диазония в альдегиды, кетоны и карбоновые кислоты

Ацил-де-диазонирование и т. п.



Соли диазония реагируют с оксимами с образованием арилоксимов, которые легко гидролизуются до альдегидов ($\text{R} = \text{H}$) или кетонов⁴⁰⁴. Для реакции необходим катализатор — сульфат меди(II)—сульфит натрия. В большинстве случаев альдегиды получаются с более высокими выходами (40–60%), чем кетоны. В другом методе⁴⁰⁵ для превращения $\text{ArN}_2^+ \rightarrow \text{ArCOR}$ соль диазония обрабатывают R_4Sn и CO в присутствии ацетата палладия в качестве катализатора⁴⁰⁶. Сообщалось также о варианте реакции, в котором силиловые эфиры енолов арилкетонов ($\text{Ar}'\text{C}(\text{OSiMe}_3)=\text{CHR}$) вводили во взаимодействие с борфторидами арилдазония ($\text{ArN}_2^+\text{BF}_4^-$) с образованием кетонов ($\text{ArCHRCOAr}'$)⁴⁰⁷. Фактически это арилирование арилкетонов.

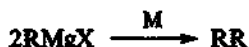
Карбоновые кислоты могут быть получены с выходами от умеренных до высоких при обработке солей диазония монооксидом углерода и ацетатом палладия⁴⁰⁸ или хлоридом меди(I)⁴⁰⁹. В качестве интермедиатов в реакции образуются смешанные ангидриды (ArCOOCOMe), которые могут быть выделены. Используя другие соли, можно получить другие смешанные ангидриды⁴¹⁰. Интермедиатами в этой реакции, вероятно, служат арилпалладиевые соединения³⁶⁸.

OS V, 139.

14.3.3. Металл в качестве уходящей группы

14-24 Сочетание реактивов Гриньяра

Де-металло-сочетание



Реакции сочетания металлоорганических соединений, тесно связанные с сочетанием Вюрца, уже рассматривались при обсуждении реакции 10-56, а о сочетании других металлоорганических соединений будет сказано ниже, в реакции 14-25. Реактивы Гриньяра могут вступать в реакции сочетания с образованием симметричных димеров⁴¹¹ при обработке бромидом таллия(I)⁴¹² или галогенидами переходных металлов (например, соединениями

⁴⁰⁴ Beech, W. F. *J. Chem. Soc.* 1954, 1297.

⁴⁰⁵ См. Citterio, A.; Serravalle, M.; Vimara, E. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 1831.

⁴⁰⁶ Kikukawa, K.; Idemoto, T.; Katayama, A.; Kono, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1987, 1511.

⁴⁰⁷ Sakakura, T.; Hara, M.; Tanaka, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1545.

⁴⁰⁸ Nagira, K.; Kikukawa, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 2365.

⁴⁰⁹ Olah, G. A.; Wu, A.; Bagno, A.; Prakash, G. K. S. *Synlett*, 1990, 596.

⁴¹⁰ Kikukawa, K.; Kono, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 4413.

⁴¹¹ Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed, Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 85–88.

⁴¹² McKillop, A.; Elsom, L. F.; Taylor, E. C. *Tetrahedron* 1970, 26, 4041.

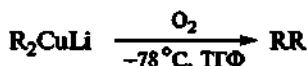
Fe^{413} , CrCl_2 , CrCl_3 , CoCl_2 , CoBr_2 или CuCl_2)⁴¹⁴. Галогениды металлов являются окислителями и восстанавливаются в процессе реакции. Как арильные, так и алкильные реактивы Гриньяра могут димеризоваться различными методами, однако метод с применением TIBg не годится в случае, когда R = первичная алкильная группа, или при наличии в алкильной группе *орто*-заместителей. Арильные реактивы Гриньяра димеризуются также под действием 1,4-дихлор-2-бутена, 1,4-дихлор-2-бутина или 2,3-дихлорпропена⁴¹⁵. Винильные и алкинильные реактивы Гриньяра димеризуются (давая 1,3-диены или 1,3-диины соответственно) под действием тионилхлорида⁴¹⁶. Первичные алкильные, винильные, арильные и бензильные реактивы Гриньяра дают симметричные димеры с высокими выходами (~90%) при обработке солями серебра(I) в присутствии азотсодержащих окислителей (например, нитрата лития, метилнитрата или NO_2)⁴¹⁷. Рассматриваемый метод был использован для построения четырех-, пяти- и шестичленных циклических соединений⁴¹⁸.

Механизм реакций с участием галогенидов металлов, по крайней мере в некоторых случаях, начинается с превращения RMgX в RM (реакция 12-36) и последующего распада на свободные радикалы⁴¹⁹.

OS VI, 488.

14-25 Сочетание других металлоорганических реагентов³³²

Де-металло-сочетание



Под действием O_2 литийдиалкилкупраты окисляются в ТТФ до симметричных димеров при -78°C ⁴²⁰. Вместо O_2 можно использовать и другие окислители (например, нитробензол). Винилмедные реагенты димеризуются в 1,3-диены обработкой O_2 либо просто при стоянии при 0°C в течение нескольких дней или при 25°C в течение нескольких часов⁴²¹. В ходе реакции наблюдается сохранение конфигурации, что свидетельствует о том, что в механизме свободные радикалы не участвуют.

Сочетание реактивов Гриньяра обсуждалось в реакциях 14-24. Известны катализируемые железом реакции кросс-сочетания⁴²². Литийалюминийорганические соединения (LiAlR_4) димеризуются с образованием R-R

⁴¹³ Liu, W.; Lei, A. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 610.

⁴¹⁴ См. Kauffmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1974, 13, 291; Elsom, L. F.; Hunt, J. D.; McKillop, A. *Organomet. Chem. Rev. Sect. A* 1972, 8, 135; Nigh, W. G. в Trahanovsky, W. S. *Oxidation in Organic Chemistry, pt. B*; Academic Press, NY, 1973, pp. 85–91. См. Terao, J.; Todo, H.; Begum, S. A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 2086.

⁴¹⁵ Cheng, J.; Luo, F. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 1293.

⁴¹⁶ Uchida, A.; Nakazawa, T.; Kondo, I.; Iwata, N.; Matsuda, S. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 3749.

⁴¹⁷ Tamura, M.; Kochi, J. K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1972, 45, 1120.

⁴¹⁸ Whitesides, G. M.; Gutowski, F. D. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 2882.

⁴¹⁹ См. Kashin, A. N.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.* 1982, 51, 503.

⁴²⁰ Whitesides, G. M.; San Filippo Jr., J.; Casey, C. P.; Panek, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 5302. См. также Bertz, S. H.; Gibson, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 8286.

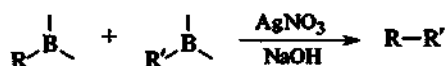
⁴²¹ Rao, S. A.; Periasamy, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 495. См. также Lambert, G. J.; Duffley, R. P.; Dalzell, H. C.; Razdan, R. K. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3350.

⁴²² Fürstner, A.; Martin, R. *Chem. Lett.* 2005, 34, 624.

под действием $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ⁴²³. Винилаланы с концевой двойной связью (синтезированные по реакции 15-17) можно димеризовать в 1,3-диены под действием CuCl в ТГФ⁴²⁴. Симметричные 1,3-диены могут быть также получены из высших бензилбромидов⁴²⁵, а также обработкой винильных хлоридов ртути⁴²⁶ LiCl в присутствии Rh-катализатора⁴²⁷ или обработкой винильных соединений олова с Pd-катализатором⁴²⁸. Винильные, алкинильные и арильные соединения олова димеризуются с $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ ⁴²⁹. Алкилиндиевые реагенты, сочетающиеся с алкил- и ариллитиевыми соединениями, можно димеризовать под действием галогенидов переходных металлов по реакции, аналогичной 14-24⁴³⁰.

Несимметричное сочетание винильных, алкинильных и арильных ртутьорганических соединений было осуществлено с выходами от умеренных до хороших с помощью алкил- или виниллитийдиалкилкупратов (например, $\text{PhCH}=\text{CHHgCl} + \text{Me}_2\text{CuLi} \rightarrow \text{PhCH}=\text{CHMe}$)⁴³¹. Описаны реакции радикального сочетания, в которых арилгалогениды реагируют с Bu_3SnH , ДАК и бензолом с последующей обработкой метиллитием; в результате образуются диарилы⁴³².

14-26 Сочетание боранов Алкил-де-диалкилборирование



При обработке нитратом серебра и основанием алкилбораны вступают в реакцию сочетания⁴³³. Поскольку алкилбораны легко получить из алкенов (реакция 15-16), рассматриваемый процесс по существу представляет собой восстановление; действительно, реакции гидроборирования и сочетания алкенов можно провести в одном реакционном сосуде. Симметричные димеры ($\text{R} = \text{R}'$) образуются из терминальных алкенов с выходами от 60 до 80%, а для алкенов с внутренней двойной связью — с выходами от 35 до 50%. Реакции несимметричного сочетания⁴³⁴ также удалось провести, но выходы при этом довольно низкие. Арилбораны

⁴²³ Sato, F.; Mori, Y.; Sato, M. *Chem. Lett.* 1978, 1337.

⁴²⁴ Zweifel, G.; Miller, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 6678.

⁴²⁵ Ranu, B. C.; Banerjee, S.; Adak, L. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7374.

⁴²⁶ См. Russell, G. A. *Acc. Chem. Res.* 1989, 22, 1; Larock, R. C. *Organomercury Compounds in Organic Synthesis* Springer, NY, 1985, pp. 240–248.

⁴²⁷ Larock, R. C.; Bernhardt, J. C. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 1680; Larock, R. C.; Riefling, B. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 1468.

⁴²⁸ Tolstikov, G. A.; Miftakhov, M. S.; Danilova, N. A.; Vel'der, Ya. L.; Spirikhin, L. V. *Syntheses* 1989, 633.

⁴²⁹ Ghosal, S.; Luke, G. P.; Kyle, K. S. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 4296.

⁴³⁰ Morizur, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1964, 1331.

⁴³¹ Larock, R. C.; Leach, D. R. *Organometallics* 1982, 1, 74. См. также Larock, R. C.; Herschberger, S. S. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 2443.

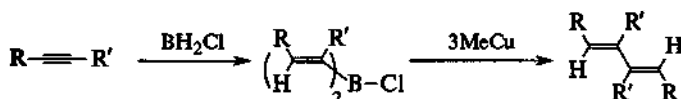
⁴³² Studer, A.; Bossart, M.; Vasella, T. *Org. Lett.* 2000, 2, 985.

⁴³³ Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*, Academic Press, NY, 1988, pp. 306–308.

⁴³⁴ Brown, H. C.; Verbrugge, C.; Snyder, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 1001.

реагируют аналогично с образованием диариллов⁴³⁵. Вероятно, реакция происходит по механизму свободнорадикального типа.

Винильные димеры можно получить при обработке дивинилхлорборанов (получаемых присоединением BH_2Cl к алкенам, см. реакцию 15-16) с метилкупратом. Так, (*E,E*)-1,3-диены синтезировали с высокими выходами⁴³⁶.



Аналогичным образом при взаимодействии диалкилдиалкинилборатов лития $\text{Li}^+ [\text{R}'_2\text{B}(\text{C}\equiv\text{CR})_2]^-$ с иодом получены симметричные сопряженные диены $\text{RC}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CR}$ ⁴³⁷.

14.3.4. Галоген в качестве уходящей группы

Превращение RX в RH может происходить по свободнорадикальному механизму, но оно будет рассмотрено в т. 4 (реакция 19-53).

14.3.5. Сера как уходящая группа

14-27 Десульфуризация

Гидро-де-меркаптозамещение



Тиолы и тиоэфиры⁴³⁸ (как алкильные, так и арильные) можно десульфурить в ходе гидрогенолиза над никелем Ренея⁴³⁹. Обычно обходятся без подачи водорода в реакционную смесь, поскольку никель Ренея уже содержит достаточное для этой реакции количество водорода. Аналогичным образом десульфуриванию подвергаются и другие содержащие серу соединения, в том числе дисульфиды (RSSR'), тионоэфиры (RCSOR')⁴⁴⁰, тиоамиды (RCSNHR'), сульфоксиды (RSOR') и тиоацетали (RSCSR'). В последней реакции, представляющей собой

⁴³⁵ Breuer, S. W.; Broster, F. A. *Tetrahedron Lett.* 1972, 2193.

⁴³⁶ Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Maruyama, K.; Sonoda, A.; Murahashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 5652; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1977, 50, 3427. См. Rao, V. V. R.; Kumar, C. V.; Devaprabhakara, D. *J. Organomet. Chem.* 1979, 179, C7; Campbell, Jr., J. B.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 549.

⁴³⁷ Pelter, A.; Smith, K.; Tabata, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 857; Pelter, A.; Hughes, R.; Smith, K.; Tabata, M. *Tetrahedron Lett.* 1976, 4385; Sinclair, J. A.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 1078.

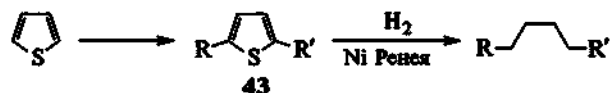
⁴³⁸ См. Block, E. в Patai, S. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E*, pt. 1, Wiley, NY, 1980, pp. 585-600.

⁴³⁹ См. Belen'kii, L. I. в Belen'kii, L. I. *Chemistry of Organosulfur Compounds*, Ellis Horwood, Chichester, 1990, pp. 193-228; Pettit, G. R.; van Tamelen, E. E. *Org. React.* 1962, 12, 356; Hauptmann, H.; Walter, W. F. *Chem. Rev.* 1962, 62, 347.

⁴⁴⁰ См. Baxter, S. L.; Bradshaw, J. S. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 831.

косвенный путь восстановления карбонильной группы до метиленовой (см. реакцию 19-61), может также образоваться алкен, если в α -положении имеется атом водорода⁴⁴¹. В большинстве проведенных примеров группа R может быть арильной. Используются и другие реагенты^{442, 443}, в частности Sm в уксусной кислоте, который используется для десульфуризации винилсульфонов⁴⁴⁴.

Важным частным случаем восстановления RSR является десульфуризация производных тиофена. Этот процесс сопровождается восстановлением двойных связей. Алкилирование тиофена (см. 43) с последующим восстановлением до соответствующего алкана позволяет получать многие соединения, недоступные для синтеза другими методами.



Тиофены можно также десульфуривать до алкенов ($\text{RCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{R}'$ из 43) с использованием такого катализатора, как борид никеля, получаемый из хлорида никеля(II) и NaBH_4 в метаноле⁴⁴⁵. При необходимости восстановления только одной группы SR дитиоацетали обрабатывают системой боран—пиридин в трифторуксусной кислоте или CH_2Cl_2 в присутствии AlCl_3 ⁴⁴⁶. Фенилселениды (PhSeR) удается восстановить до RH с помощью Ph_3SnH ⁴⁴⁷ или борида никеля⁴⁴⁸.

По поводу точного механизма реакций с никелем Ренея до сих пор ведутся споры, хотя с большой долей вероятности возможно участие свободных радикалов⁴⁴⁹. Было показано, что восстановление тиофена происходит через бутadiен и бутен, а не через 1-бутилмеркаптан или другие серосодержащие соединения; это означает, что сера удаляется до того, как восстанавливаются двойные связи. В пользу этого предположения свидетельствует выделение алкенов и тот факт, что никакие серосодержащие интермедиаты выделить не удается⁴⁵⁰.

Другие реакции восстановления серосодержащих соединений рассмотрены в т. 4, гл. 19.

OS IV, 638; V, 419; VI, 109, 581, 601. См. также OS VII, 124, 476.

⁴⁴¹ Fishman, J.; Torigoe, M.; Guzik, H. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 1443.

⁴⁴² Список реагентов со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed, Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 53–60. См. Luh, T.; Ni, Z. *Syntheses* 1990, 89; Becker, S.; Fort, Y.; Vanderesse, R.; Caubère, P. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4848.

⁴⁴³ См. Shigemasa, Y.; Ogawa, M.; Sashiwa, H.; Saimoto, H. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1277; Ho, K. M.; Lam, C. H.; Luh, T. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4474.

⁴⁴⁴ Liu, Y.; Zhang, Y. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2001, 33, 376.

⁴⁴⁵ Schut, J.; Engberts, J. B. F. N.; Wynberg, H. *Synth. Commun.* 1972, 2, 415.

⁴⁴⁶ Kikugawa, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 609.

⁴⁴⁷ Clive, D. L. J.; Chittattu, G.; Wong, C. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 41.

⁴⁴⁸ Back, T. G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1417.

⁴⁴⁹ См. Bonner, W. A.; Grimm, R. A. в Kharasch, N.; Meyers, C. Y. *The Chemistry of Organic Sulfur Compounds*, Vol. 2, Pergamon, NY, 1966, pp. 35–71, 410–413. См. также Friend, C. M.; Roberts, J. T. *Acc. Chem. Res.* 1988, 21, 394.

⁴⁵⁰ Owens, P. J.; Ahnberg, C. H. *Can. J. Chem.* 1962, 40, 941.

14-28 Превращение сульфидов в литийорганические соединения

Литий-де-фенилтно-замещение



Сульфиды подвергаются расщеплению, приводящему к замене фенилтиогруппы на литий⁴⁵¹, при обработке литием или нафталинидом лития в ТГФ⁴⁵². Хорошие выходы были получены с субстратами, в которых R = первичные, вторичные или третичные алкильные или алильные группы⁴⁵³, а также содержащих двойные связи или галогены. Дилитиевые соединения могут быть получены из соединений, содержащих две изолированные группы SPh; в случае когда при одном атоме углерода находятся две группы SPh, замещается одна из них и получается α-литийсульфид⁴⁵⁴. Реакцию также используют для синтеза α-литийэфиров и органических α-литийсиланов⁴⁵¹. Для некоторых соединений более подходящим реагентом, чем Li или нафталинид лития, является 1-(диметиламин)нафталинид лития⁴⁵⁵. Реакция идет по механизму свободнорадикального типа.

14.3.6. Углерод в качестве уходящей группы

14-29 Димеризация с декарбоксилированием. Реакция Кольбе-Де-карбоксил-сочетание



Декарбоксилирование карбоксилат-ионов в процессе электролиза с последующей рекомбинацией образующихся радикалов, приводящей к образованию продукта сочетания R-R, носит название *реакции Кольбе (электросинтеза Кольбе)*⁴⁵⁶. Эту реакцию используют для синтеза симметричных углеводородов R-R. Алкильные радикалы могут иметь как прямую, так и разветвленную цепь, но в последнем случае реакция характеризуется совсем маленькими или нулевыми выходами. Реакция не идет в случае, если R = арил. В реакцию вступают функционально замещенные субстраты, но некоторые функциональные группы могут подавлять реакцию⁴⁵⁶. Введением в реакцию смеси двух разных кислот можно получать несимметричные димеры R-R'. Сообщалось о реакции Кольбе, проведенной с использованием нанесенного на поверхность твердого основания⁴⁵⁷.

451 См. Cohen, T.; Bhupathy, M. *Acc. Chem. Res.* 1989, 22, 152.

452 Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 1064; 1979, 44, 713.

453 См. Cohen, T.; Guo, B. *Tetrahedron* 1986, 42, 2803.

454 См. Cohen, T.; Sherbine, J. P.; Matz, J. R.; Hutchins, R. R.; McHenry, B. M.; Willey, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 3245; Agex, D. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1986, 183.

455 См. Cohen, T.; Matz, J. R. *Synth. Commun.* 1980, 10, 311.

456 См. Nuding, G.; Vögtle, F.; Danielmeier, K.; Steckhan, E. *Synthesis* 1996, 71; Schäfer, H. J. *Top. Curr. Chem.* 1990, 152, 91; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1981, 20, 911; Fry, A. J. *Synthetic Organic Electrochemistry*, 2nd ed, Wiley, NY, 1989, pp. 238–253; Eberson, L.; Utley, J. H. P. в Baizer, M. M.; Lund, H. *Organic Electrochemistry*, Marcel Dekker, NY, 1983, pp. 435–462.

457 Kurihara, H.; Fuchigami, T.; Tajima, T. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 6888.

Реакция идет по свободнорадикальному механизму.



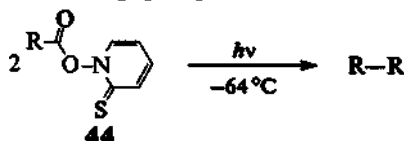
Среди доказательств этого механизма следующие⁴⁵⁸. Так, образующиеся в реакции побочные продукты (RH, алкены) характерны для процессов с участием свободнорадикальных интермедиатов; при электролизе ацетатов в присутствии стирола часть его полимеризуется в полистирол, что может быть вызвано индуцирующим действием свободных радикалов (см. разд. 15.2.1). Иногда получают другие побочные продукты (RON, RCO₂R), образующиеся за счет дальнейшего окисления радикала R[•] до карбокатиона R⁺⁴⁵⁹.

При проведении реакции в присутствии 1,3-диенов может наблюдаться аддитивная димеризация⁴⁶⁰:



Радикал R[•] присоединяется к сопряженной системе с образованием RCH₂CH=CHCH₂[•], который впоследствии димеризуется. При рекомбинации двух разных радикалов может образоваться другой возможный продукт — RCH₂CH=CHCH₂R⁴⁶¹.

Не прибегая к электролизу, в реакции, ограниченной R = первичные алканы, из тиогидроксамовых эфиров (44) можно получать димеры в условиях облучения при -64 °C в атмосфере аргона⁴⁶²:



В другом неэлектролитическом процессе арилуксусные кислоты превращали в вицинальные диарильные соединения (2ArCR₂COOH → → ArCR₂CR₂Ar) путем обработки персульфатом натрия (Na₂S₂O₈) в присутствии каталитических количеств AgNO₃⁴⁶³. Через стадию декарбоксилирования к димерным алканам ведет фотолиз карбоновых кислот в присутствии Hg₂F₂⁴⁶⁴. Обе эти реакции включают димеризацию свободных радикалов. В еще одном процессе электронодефицитные ароматические ацилхлориды димеризуются до диариллов (Ar-Ar) при обработке дисиланом R₃SiSiR₃ в присутствии Pd-катализатора⁴⁶⁵.

OS III, 401; V, 445, 463; VII, 181.

⁴⁵⁸ См. Kracutler, B.; Jaeger, C. D.; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 4903.

⁴⁵⁹ См. Corey, E. J.; Bauld, N. L.; La Londe, R. T.; Casanova Jr, J.; Kaiser, E. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 2645.

⁴⁶⁰ Khrizolitova, M. A.; Mirkind, L. A.; Fioshin, M. Ya. *J. Org. Chem. USSR* 1968, 4, 1640; Bruno, F.; Dubois, J. E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, 2270.

⁴⁶¹ См. Schäfer, H.; Pistorius, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1972, 11, 841.

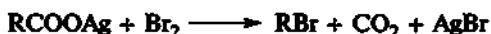
⁴⁶² Barton, D. H. R.; Bridon, D.; Fernandez-Picot, I.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* 1987, 43, 2733.

⁴⁶³ Fristad, W. E.; Klang, J. A. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 2219.

⁴⁶⁴ Habibi, M. H.; Farhadi, S. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2821.

⁴⁶⁵ Krafft, T. E.; Rich, J. D.; McDermott, P. J. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5430.

14-30 Реакция Хундиккера Бром-де-карбоксилирование



Взаимодействие серебряных солей карбоновых кислот с бромом носит название *реакции Хундиккера*⁴⁶⁶; она представляет собой способ уменьшения длины углеродной цепи на один атом углерода⁴⁶⁷. Реакция очень распространена и дает хорошие результаты в случае неразветвленных алильных групп с числом атомов углерода от 2 до 18, а также в случае многих разветвленных алильных групп, приводя к первичным, вторичным и третичным алкилбромидам. В реакцию вступают функционально замещенные субстраты за исключением соединений, содержащих заместителей в α -положении к карбоксильной группе. Реакция распространяется также на ароматические соединения. Однако при наличии в R кратных связей редко получаются хорошие результаты. Хотя бром — наиболее широко применяемый галоген, реакции проводят и с хлором, и с иодом. Известна каталитическая реакция Хундиккера⁴⁶⁸, иногда ее проводят в условиях микроволнового облучения⁴⁶⁹.

При проведении реакции с иодом большое значение имеет соотношение реагентов, от которого зависит состав продуктов реакции. При соотношении соли и иода 1 : 1 получается алкилгалогенид, как показано выше. Однако при соотношении 2 : 1 образуется эфир RCOOR. Последний процесс называется *реакцией Симонини* и иногда применяется в целях получения сложных эфиров карбоновых кислот. Реакцию Симонини можно также выполнить со свинцовыми солями кислот⁴⁷⁰. Для реакции Хундиккера требуются очень чистые и сухие соли, которые нелегко приготовить, поэтому более удобным способом проведения реакции является использование вместо соли смеси кислоты и оксида ртути(II)⁴⁷¹.

Известны и другие методы осуществления реакции⁴⁷²: (1) обработка карбоксилатов таллия(I) бромом⁴⁷³; (2) обработка карбоновых кислот тетраацетатом свинца и галогенид-ионами (Cl^- , Br^- или I^-)⁴⁷⁴; (3) взаимодействие карбоновых кислот с тетраацетатом свинца и БСИ, приводящее к третичным и вторичным хлоридам с хорошими выходами (но малоприспособное для R = первичный алкил или фенил)⁴⁷⁵; (4) обработка тиогидроксамовых

⁴⁶⁶ Об этой реакции впервые сообщил русский химик Александр Бородин: *Liebigs Ann. Chem.* 1861, 119, 121.

⁴⁶⁷ См. Wilson, C. V. *Org. React.* 1957, 9, 332; Johnson, R. G.; Ingham, R. K. *Chem. Rev.* 1956, 56, 219. См. также Naskar, D.; Chowdhury, S.; Roy, S. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 699.

⁴⁶⁸ Das, J. P.; Roy, S. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7861.

⁴⁶⁹ Kuang, C.; Yang, Q.; Senboku, H.; Tokuda, M. *Synthesis* 2005, 1319.

⁴⁷⁰ Bachman, G. B.; Kite, G. F.; Tuccarbasu, S.; Tullman, G. M. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 3167.

⁴⁷¹ Cristol, S. J.; Firth, W. C. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 280. См. также Meyers, A. I.; Fleming, M. P. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3405 и ссылки, приведенные там же.

⁴⁷² Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed, Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 741–744.

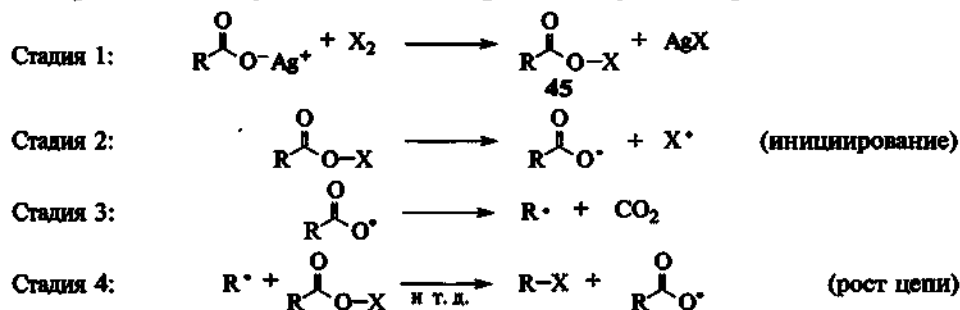
⁴⁷³ Cambie, R. C.; Hayward, R. C.; Jurina, J. L.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1981, 2608.

⁴⁷⁴ Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 2500; *J. Org. Chem.* 1965, 30, 3265; Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Org. React.* 1972, 19, 279, pp. 326–334, 390–399.

⁴⁷⁵ Becker, K. B.; Geisel, M.; Grob, C. A.; Kuhn, F. *Synthesis* 1973, 493.

эфиров CCl_4 , BrCCl_3 (приводит к продуктам бромирования), CH_3I или CH_2I_2 в присутствии инициаторов радикальных процессов⁴⁷⁶; (5) фотолиз эфиров оксимов бензофенона и карбоновых кислот в CCl_4 ($\text{RCON}=\text{CPh}_2 \rightarrow \text{RCl}$)⁴⁷⁷. При обработке карбоновых кислот XeF_2 можно получать алкилфториды с выходами от умеренных до хороших⁴⁷⁸. Этот метод работает лучше, когда R = первичный, третичный алкил и бензил. Ароматические и винильные кислоты в реакцию не вступают.

Предложен следующий механизм реакции Хундиккера:



Механизм первой стадии точно не известен, известно только, что в ней свободные радикалы не участвуют⁴⁷⁹. Предполагается, что интермедиатом является ацилгипогалогенид (45), хотя он никогда не был выделен из реакционной смеси. Среди доказательств механизма — потеря оптической активности группы R (за исключением тех случаев, когда в молекуле имеется соседний атом брома, см. разд. 14.1.4); отсутствие перегруппировки, которую можно было бы ожидать для карбокатионов, если R = неопентил; образование в качестве побочного продукта R-R. Все эти данные согласуются со свободнорадикальным механизмом. Имеются указания на то, что реакция Симонини идет по тому же механизму, что и реакция Хундиккера, но образовавшийся алкилгалогенид взаимодействует затем с избытком RCOOAg (реакция 10-17) с образованием сложного эфира⁴⁸⁰ (см. также реакцию 19-12).

Винилкарбоновые кислоты (сопряженные кислоты) реагируют с БСИ и ацетатом лития в водном растворе ацетонитрила, давая соответствующие винилбромиды ($\text{CH}_2=\text{CH}_2-\text{COOH} \rightarrow \text{CH}_2=\text{CH}_2-\text{Br}$) в условиях микроволнового облучения⁴⁸¹. Описана аналогичная реакция с участием Na_2MoO_4 , KBr и водного H_2O_2 ⁴⁸².

⁴⁷⁶ Barton, D. H. R.; Lacher, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* 1987, 43, 4321; Stofer, E.; Lion, C. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1987, 96, 623; Della, E. W.; Tsanaktisidis, J. *Aust. J. Chem.* 1989, 42, 61.

⁴⁷⁷ Hasebe, M.; Tsuchiya, T. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 6287.

⁴⁷⁸ Patrick, T. B.; Johri, K. K.; White, D. H.; Bertrand, W. S.; Mokhtar, R.; Kilbourn, M. R.; Welch, M. J. *Can. J. Chem.* 1986, 64, 138. Другой метод: Grakauskas, V. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 2446.

⁴⁷⁹ При реакции Br_2 с субстратом, в котором R = арил, в условиях низких температур и инертного растворителя можно выделить комплексное соединение, содержащее как молекулярный бром, так и карбоксилат серебра. См. Bryce-Smith, D.; Isaacs, N. S.; Tuml, S. O. *Chem. Lett.* 1984, 1471.

⁴⁸⁰ Bunce, N. J.; Murray, N. G. *Tetrahedron* 1971, 27, 5323.

⁴⁸¹ Kuang, C.; Senboku, H.; Tokuda, M. *Synlett* 2000, 1439.

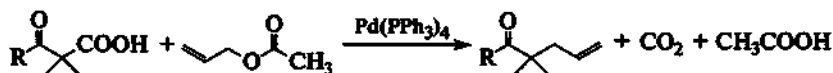
⁴⁸² Sinha, J.; Layek, S.; Bhattacharjee, M.; Mandal, G. C. *Chem. Commun.* 2001, 1916.

В родственной реакции взаимодействие натриевой соли алкилсульфокислоты и тионилхлорида при 100 °C приводит к образованию алкилхлорида⁴⁸³.

OS III, 578; V, 126; VI, 179; 75, 124; X, 237. См. также OS IV, 403.

14-31 Аллилирование с декарбоксилированием

Аллил-де-карбоксилирование



Группа COOH β-кетокислоты замещается на аллильную группу при обработке кислоты аллилацетатом в присутствии Pd-катализатора при комнатной температуре⁴⁸⁴. Реакция идет успешно для аллильных групп с разными заместителями, причем новая связь образуется у менее замещенного конца аллильной группы.

14-32 Декарбонилирование альдегидов и ацилгалогенидов

Карбонил-экструзия



Как алифатические, так и ароматические альдегиды подвергаются декарбонилированию⁴⁸⁵ при нагревании с катализатором (Rh⁴⁸⁶, Pd и др.)⁴⁸⁷. Соединение RhCl(Ph₃P)₃ часто называют катализатором Уилкинсона (*Wilkinson's catalyst*)⁴⁸⁸. В описанной ранее реакции алифатические (но не ароматические) альдегиды декарбонилировали нагреванием с ди-*трет*-бутилпероксидом или другими пероксидами⁴⁸⁹ обычно в растворе, содержащем донор водорода, такой как тиол. Реакции инициируются облучением или нагреванием (в отсутствие инициатора) до температуры до 500 °C.

Декарбонилирование катализатором Уилкинсона проводят также с ароматическими ацилгалогенидами при 180 °C (ArCOX → ArH)⁴⁹⁰. Эту реакцию проводят с ацилиодидами⁴⁹¹, ацилбромиды и ацилхлоридами. В реакцию

⁴⁸³ Carlsen, P. H. J.; Rist, Ø.; Lund, T.; Helland, I. *Acta Chem. Scand. B* 1995, 49, 701.

⁴⁸⁴ Tsuda, T.; Okada, M.; Nishi, S.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 421.

⁴⁸⁵ См. Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA 1987, pp. 768–775; Baird, M. C. в Patai, S. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement B*, pt. 2, Wiley, NY, 1979, pp. 825–857; Tsuji, J. в Wender, I.; Pino, P. *Organic Syntheses Via Metal Carbonyls*, Vol. 2, Wiley, NY, 1977, pp. 595–654; Tsuji, J.; Ohno, K. *Synthesis* 1969, 157; Bird, C. W. *Transition Metal Intermediates in Organic Synthesis*, Academic Press, NY, 1967, pp. 239–247.

⁴⁸⁶ Ohno, K.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 99; Baird, C. W.; Nyman, C. J.; Wilkinson, G. J. *Chem. Soc. A* 1968, 348.

⁴⁸⁷ Rylander, P. N. *Organic Synthesis with Noble Metal Catalysts*, Academic Press, NY, 1973, pp. 260–267.

⁴⁸⁸ Обзор по этому катализатору: Jardine, F. H. *Prog. Inorg. Chem.* 1981, 28, 63.

⁴⁸⁹ См. Vinogradov, M. G.; Nikishin, G. I. *Russ. Chem. Rev.* 1971, 40, 916; Schubert, W. M.; Kintner, R. R. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbonyl Group*, Vol. 1, Wiley, NY, 1966, pp. 711–735.

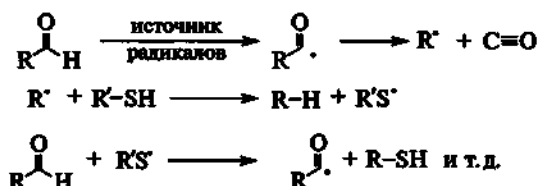
⁴⁹⁰ Kampmeier, J. A.; Rodehorst, R.; Philip Jr., J. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 1847.

⁴⁹¹ Blum, J.; Rosenman, H.; Bergmann, E. D. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 1928.

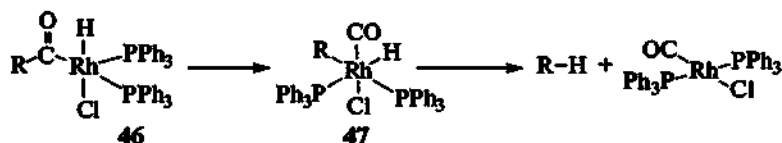
также вступают алифатические ацилгалогениды, не содержащие α -атом водорода⁴⁹², в противном случае вместо декабонилирования происходит элиминирование (реакция 17-17). Ароматические ацилианиды в ходе этой реакции превращаются в арилианиды ($\text{ArCOCN} \rightarrow \text{ArCN}$)⁴⁹³. Ароматические ацилхлориды и цианиды декабонилируются также при содействии Pd-катализатора⁴⁹⁴.

Ацилгалогениды можно декабонилировать и другим путем, в результате чего получают алканы ($\text{RCOCl} \rightarrow \text{RH}$). Для этого субстрат нагревают с трипропилсиланом (Pr_3SiH) в присутствии *трет*-бутилпероксида⁴⁹⁵. Реакция идет с хорошими выходами, если R = первичная или вторичная алкильная группа, но значительно хуже, если R = третичный алкил или бензил. При R = Ar реакция не идет. (См. также декабонилирование $\text{ArCOCl} \rightarrow \text{Ar-Ar}$, реакция 14-29.)

Механизм реакции, инициируемой пероксидами или облучением, представляется следующим (в присутствии тиола)⁴⁹⁶:



Реакция альдегидов с катализатором Уилкинсона идет через комплексы 46 и 47, которые были уловлены⁴⁹⁷. Было показано, что реакция идет с сохранением конфигурации хирального R⁴⁹⁸; использование дейтериевой метки выявило внутримолекулярный путь реакции — RCOD дает RD ⁴⁹⁹. Радикалы в реакции не участвуют⁵⁰⁰. Реакции с участием ацилгалогенидов протекают по более сложному механизму⁵⁰¹.



Декабонилирование альдегидов по электрофильному механизму рассмотрено в реакции 11-34.

⁴⁹² Tsuji, J.; Ohno, K. *Tetrahedron Lett.* 1966, 4713; *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 3452.

⁴⁹³ Blum, J.; Oppenheimer, E.; Bergmann, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 2338.

⁴⁹⁴ Murahashi, S.; Naota, T.; Nakajima, N. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 898.

⁴⁹⁵ Billingham, N. C.; Jackson, R. A.; Malek, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 1137.

⁴⁹⁶ Berman, J. D.; Stanley, J. H.; Sherman, V. W.; Cohen, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 4010. См.

Frstrup, P.; Kreis, M.; Palmelund, A.; Norrby, P.-O.; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 5206.

⁴⁹⁷ Kampmeier, J. A.; Harris, S. H.; Mergelsberg, I. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 621.

⁴⁹⁸ Walborsky, H. M.; Allen, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 5465. См. также Tsuji, J.; Ohno, K. *Tetrahedron Lett.* 1967, 2173.

⁴⁹⁹ Walborsky, H. M.; Allen, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 5465. См., однако, Baldwin, J. E.; Barden, T. C.; Pugh, R. L.; Widdison, W. C. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3303.

⁵⁰⁰ Kampmeier, J. A.; Harris, S. H.; Wedegaertner, D. K. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 315.

⁵⁰¹ Kampmeier, J. A.; Liu, T. *Organometallics* 1989, 8, 2742.

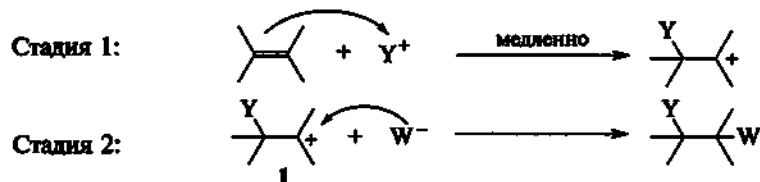
РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ К КРАТНЫМ СВЯЗЯМ УГЛЕРОД-УГЛЕРОД

Присоединение по двойной и тройной связи может осуществляться по четырем основным путям. Три из них представляют собой двухстадийные процессы, в которых первая стадия — атака нуклеофила, электрофила или радикала. Вторая стадия заключается в рекомбинации получающегося интермедиата соответственно с положительно заряженной, отрицательной или нейтральной частицей. В механизме четвертого типа атака на оба атома углерода двойной или тройной связи происходит одновременно. Реализация одного из этих четырех механизмов в каждом конкретном случае определяется природой субстрата и реагента и условиями реакции. Некоторые реакции, рассмотренные в этой главе, могут идти по всем четырем механизмам.

15.1. МЕХАНИЗМЫ

15.1.1. Электрофильное присоединение¹

При осуществлении этого механизма положительная частица приближается к двойной или тройной связи, и на первой стадии происходит образование σ -связи за счет пары π -электронов².

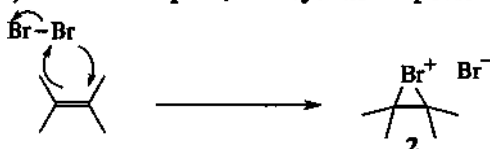


По номенклатуре ИЮПАК обозначение этого механизма $A_E + A_N$ (или $A_H + A_N$, если $Y^+ = H^+$). Как и в случае электрофильного замещения (т. 2, разд. 11.1.1) Y не обязательно должен быть положительным ионом, но может представлять собой положительную часть диполя или индуцируемого диполя, причем отрицательно заряженная часть отщепляется либо на первой стадии, либо вскоре после ее завершения. В любом случае ион 1

¹ См. de la Mare, P. B. D.; Bolton, R. *Electrophilic Additions to Unsaturated Systems*, 2nd ed., Elsevier, NY, 1982. В целях ознакомления см. Schmid, G. H. в Patai, S. *Supplement A: The Chemistry of Double-bonded Functional Groups*, Vol. 2, pt. 1, Wiley, NY, 1989, pp. 679–731; Schmid, G. H.; Garratt, D. G. в Patai, S. *Supplement A: The Chemistry of Double-bonded Functional Groups*, Vol. 1, pt. 2, Wiley, NY, 1977, pp. 725–912; Freeman, F. *Chem. Rev.* 1975, 75, 439.

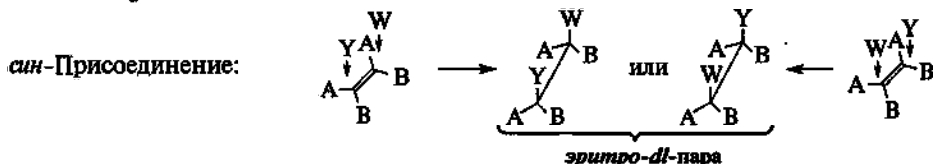
² См. Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, 66.

несет положительный заряд на втором атоме углерода. На второй стадии ион **1** соединяется с частицей, несущей неподеленную пару электронов и обычно обладающей отрицательным зарядом. Эта стадия идентична второй стадии механизма S_N1 . Имеются доказательства того, что не во всех случаях интермедиатом действительно является ион **1**. Для многих реакций бромирования довольно точно установлено, что ион **1**, если вообще образуется, очень быстро циклизуется в бромониевый ион (**2**):

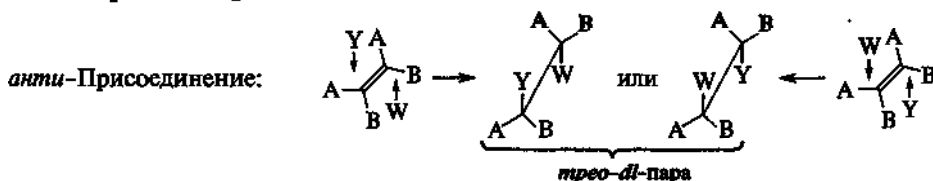


Этот ион аналогичен интермедиатам в механизме с участием соседней группы при нуклеофильном замещении (см. т. 2, разд. 10.3). Атака частицы **W** на интермедиат типа **2** — это вторая стадия механизма S_N2 . Поскольку интермедиатом является **1** или **2**, механизм называется Ad_E2 (бимолекулярное электрофильное присоединение).

При исследовании механизма присоединения к двойной связи, по-видимому, наиболее ценную информацию можно получить из стереохимии реакции³. Два атома углерода двойной связи и четыре непосредственно присоединенных к ней атома лежат в одной плоскости (см. т. 1, разд. 1.4). Таким образом, существуют три возможности: частицы **Y** и **W** могут входить в молекулу с одной стороны плоскости, и тогда это стереоспецифичное *син*-присоединение; они могут входить с противоположных сторон, и тогда это стереоспецифичное *анти*-присоединение, или присоединение может происходить нестереоспецифично. Для того чтобы установить, какая из этих возможностей реализуется в данной реакции, часто проводят следующий эксперимент. К *цис*- и *транс*-изомерам алкена присоединяют молекулу типа $ABC=CBA$. Рассмотрим в качестве примера *цис*-алкен. Если реакция протекает как *син*-присоединение, то продуктом реакции будет *эритро*-*dl*-пара, так как вероятность атаки каждого атома углерода атомом **Y** равна 50%:



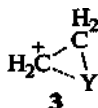
Если же реакция протекает как *анти*-присоединение, то будет образовываться *трео*-*dl*-пара:



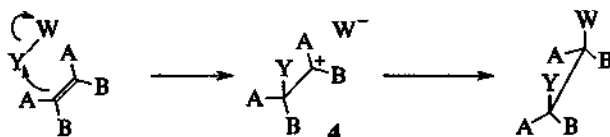
³ См. Fahey, R. C. *Top. Stereochem.* 1968, 3, 237; Bartlett, P. A. *Tetrahedron* 1980, 36, 2, pp. 3—15.

Естественно, *транс*-изомер даст противоположный результат: *трео*-пару, если присоединение идет по *син*-пути, и *эритро*-пару, если будет наблюдаться *эритро*-присоединение. *трео*- и *эритро*-Диастереомеры имеют различные физические свойства. В особых случаях, когда $Y = W$ (как при присоединении Bg_2), «*эритро*-пара» представляет собой *мезо*-соединение. При *син*-присоединении по тройной связи типа $AC \equiv CA$ образуются *цис*-алкены, а при *анти*-присоединении — *транс*-алкены. Согласно определению, данному в разд. 4.14 (т. 1), присоединение по тройной связи не может быть стереоспецифичным, хотя оно может быть и часто на самом деле является стереоселективным.

Легко показать, что в реакциях, включающих циклический интермедиат типа 2, присоединение может идти по *анти*-пути, так как вторая стадия описывается механизмом S_N2 и должна происходить с тыла. Однако стереохимию для реакций, включающих интермедиат 1, предсказать не так легко. Если 1 имеет относительно большое время жизни, присоединение должно быть нестереоспецифичным, так как вокруг одинарной связи будет происходить свободное вращение. Однако возможна ситуация, когда некий фактор способствует сохранению конфигурации интермедиата, и тогда частица W в зависимости от обстоятельств может присоединяться либо с той же, либо с противоположной стороны. Например, положительный заряд может стабилизироваться притяжением к Y без образования связи (см. 3). В этом случае Y стабилизирует положительный центр посредством обратного донирования.

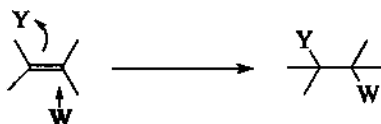


Такая стабилизация ведет обычно к атаке второй группой по *анти*-пути. Фактором, благоприятствующим *син*-процессу, может быть образование ионной пары 4 после присоединения Y^+ .



Поскольку группа W находится с той же стороны плоскости, что и Y , схлопывание ионной пары приведет к *син*-присоединению.

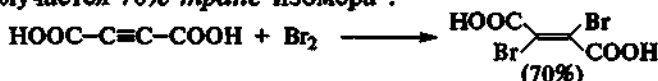
Другая возможность состоит в том, что по крайней мере в некоторых случаях *анти*-присоединение может быть обусловлено механизмом, в котором атака Y и W происходит практически *одновременно*, но с разных сторон:



4 Heasley, G. E.; Bower, T. R.; Dougharty, K. W.; Easdon, J. C.; Heasley, V. L.; Arnold, S.; Carter, T. L.; Yaeger, D. B.; Gipe, B. T.; Shellhamer, D. F. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 5150.

Этот механизм, названный Ad_E3 (тримолекулярное присоединение, обозначение по номенклатуре ИЮПАК — A_NA_E)⁵, имеет тот недостаток, что в переходном состоянии должны сойтись вместе три молекулы. Однако он обратен механизму $E2$ реакции элиминирования, для которого известно, что переходное состояние имеет указанную геометрию (т. 4, разд. 17.1.1).

Имеется множество доказательств, что при атаке алкена ионом Br^+ (или носителем этого иона), интермедиатом является бромониевый ион (2) и происходит *анти*-присоединение, так что реакция диастереоспецифична. Такие ионы были выделены в реакциях присоединения Br^+ к двойной связи⁶. Обработка малеиновой кислоты бромом дает, например, *dl*-пару 2,3-дибромянтарной кислоты, тогда как фумаровая кислота (*транс*-изомер) приводит к *мезо*-соединению⁷. Проведено много экспериментов с аналогичными результатами. При бромировании ацетилендикарбоновой кислоты получается 70% *транс*-изомера⁸:



Существуют и другие свидетельства механизма с образованием 2. Как отмечалось в разд. 10.3 (т. 2), ионы бромония были зарегистрированы как стабильные соединения в реакциях нуклеофильного замещения с анхимерным содействием брома. Еще одним доказательством служит следующее. Если два атома брома приближаются к двойной связи с разных сторон, то маловероятно, чтобы их источником являлась одна и та же молекула. Это означает, что, если реакция проводится в присутствии нуклеофилов, на второй стадии некоторые из них будут конкурировать с освобождающимися из брома бромид-ионами. И действительно, при обработке этилена бромом в присутствии хлорид-ионов наряду с дибромэтаном образуется некоторое количество 1-хлор-2-бромэтана⁹. Аналогичные результаты были получены при проведении реакции в присутствии воды (реакция 15–40) или других нуклеофилов¹⁰. Расчеты МО *ab initio* показали, что 2 более стабилен, чем открытый изомер 1 ($Y = Br$)¹¹. Имеются доказательства, что образование 2 обратимо¹².

Однако в ряде случаев реакция с бромом не идет как стереоспецифичное *анти*-присоединение. Например, присоединение Br_2 к *цис*- и *транс*-1-фенилпропам в CCl_4 протекает нестереоспецифично¹³. Кроме того, стереоспе-

⁵ См. Roberts, R. M. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1976, 1374; Pasto, D. J.; Gadberry, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 1469; Naab, P.; Staab, H. A. *Chem. Ber.* 1978, 111, 2982.

⁶ Slebocka-Tilk, H.; Ball, R. G.; Brown, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 4504.

⁷ Fischer, E. *Liebigs Ann. Chem.* 1911, 386, 374; McKenzie, A. *Proc. Chem. Soc.* 1911, 150; *J. Chem. Soc.* 1912, 101, 1196.

⁸ Michael, A. *J. Prakt. Chem.* 1892, 46, 209.

⁹ Francis, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1925, 47, 2340.

¹⁰ См. Zefirov, N. S.; Koz'min, A. S.; Dan'kov, Yu. V.; Zhdankin, V. V.; Kirin, V. N. *J. Org. Chem. USSR* 1984, 20, 205.

¹¹ Hamilton, T. P.; Schaefer, III, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8260.

¹² Ruasse, M.; Motallebi, S.; Galland, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 3440; Bellucci, G.; Bianchini, R.; Chiappe, C.; Brown, R. S.; Slebocka-Tilk, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 8012; Bennet, A. J.; Brown, R. S.; McClung, R. E. D.; Klobukowski, M.; Aarts, G. H. M.; Santarsiero, B. D.; Bellucci, G.; Bianchini, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 8532.

¹³ Fahey, R. C.; Schneider, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 4429. См. также Rolston, J. H.; Yates, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 1469, 1477, 1483.

цифичность присоединения брома к стилибену зависит от диэлектрической проницаемости растворителя. В растворителях с низкой диэлектрической проницаемостью присоединение на 90–100% идет как *анти*-процесс, но по мере роста диэлектрической проницаемости реакция становится все менее стереоспецифичной до тех пор, пока при значении диэлектрической проницаемости примерно 35 присоединение не становится полностью нестереоспецифичным¹⁴. Аналогично в случае тройных связей стереоселективное *анти*-присоединение обнаружено в реакции бромирования 3-гексина, тогда как при бромировании фенилацетилена получаются как *цис*-, так и *транс*-изомеры продукта¹⁵. Эти результаты показывают, что бромониевый ион не образуется в тех случаях, когда открытый катион может стабилизироваться иными путями (например, при присоединении Br^+ к 1-фенилпропену получается ион $\text{PhC}^+\text{HCHBrCH}_3$, который представляет собой относительно стабильный бензильный катион) и, по-видимому, между крайними случаями образования иона бромония (ион 2, отсутствие вращения) и открытого катиона (ион 1, свободное вращение) реализуется целый спектр механизмов, включающий пути реакции с участием ионов бромония с частичной мостиковой связью (ион 3, ограниченное вращение)¹⁶. Как уже рассматривалось в т. 2, разд. 10.3.1, п. 4, катионы требуют участия внешних факторов для стабилизации тем больше, чем менее они стабильны сами по себе¹⁷. Следующее доказательство механизма с открытым катионом в случае арильной стабилизации основано на изучении изотопного эффекта при присоединении Br_2 к ArCH=CHCHAr' ($\text{Ar} = n$ -нитрофенил, $\text{Ar}' = n$ -толил). Изотопный эффект ^{14}C с одной стороны двойной связи (ближе к нитрогруппе) значительно больше, чем с другой¹⁸.

Когда π -связь алкина атакуют Cl^{+19} , I^{+20} , или RS^{+21} , результат получается таким же, как если бы электрофилом служил Br^+ ; здесь также может реализоваться спектр механизмов, включающих в качестве крайних случаев образование циклических интермедиатов и катионов с открытой цепью. Как можно было ожидать из обсуждения, приведенного в разд. 10.3 (т. 2), иодониевые ионы конкурируют с открытыми карбокатионами более эффективно, чем бромониевые, а конкуренция хлорониевых ионов еще менее эффективна. Имеются кинетические и спектральные доказательства,

¹⁴ Ruasse, M.; Dubois, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 1977; Bellucci, G.; Bianchini, R.; Chiappe, C.; Marioni, F. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4094.

¹⁵ Pincok, J. A.; Yates, K. *Can. J. Chem.* 1970, 48, 3332.

¹⁶ Cadogan, J. I. G.; Cameron D. K.; Gosney, I.; Highcock, R. M.; Newlands, S. F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1751. В целях ознакомления см. Ruasse, M. *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 87.

¹⁷ См. Naac, D. G. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1394.

¹⁸ Kokil, P. B.; Fry, A. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 5051.

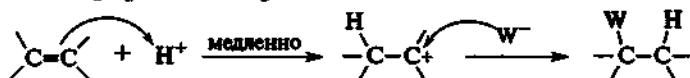
¹⁹ Fahey, R. C. *Top. Stereochem.* 1968, 3, 237, pp. 273–277.

²⁰ Hassner, A.; Boerwinkle, F.; Levy, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 4879.

²¹ Capozzi, G.; Modena, G. в Bernardi, F.; Csizmadia, I. G.; Mangini, A. *Organic Sulfur Chemistry*, Elsevier, NY, 1985, pp. 246–298; Dittmer, D. C.; Patwardhan, B. H. в Stirling, C. J. M. *The Chemistry of the Sulphur Group*, pt. 1, Wiley, NY, 1981, pp. 387–412; Capozzi, G.; Lucchini, V.; Modena, G.; *Rev. Chem. Intermed.* 1979, 2, 347; Schmid, G. H. *Top. Sulfur Chem.* 1977, 3, 102; Mueller, W. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1969, 8, 482. До сих пор нет единого мнения о природе трехчленного цикла, содержащего серу. См. Smit, W. A.; Zefirov, N. S.; Bodrikov, I. V.; Krimer, M. Z. *Acc. Chem. Res.* 1979, 12, 282; Schmid, G. H.; Garratt, D. G.; Dean, C. L. *Can. J. Chem.* 1987, 65, 1172; Schmid, G. H.; Strukelj, M.; Dalipi, S. *Can. J. Chem.* 1987, 65, 1945.

что в некоторых случаях (например, при присоединении Br_2 или ICl) перед образованием ковалентной связи электрофил образует π -комплекс с алкеном²². В некоторых реакциях подтверждено наличие β -хлор- или β -бромкарбениевых ионов²³.

Если электрофилом служит протон²⁴, циклический интермедиат не может образоваться, и механизм представляет собой простой $A_H + A_N$ -процесс, продемонстрированный ранее:



Это $A - S_E2$ -механизм (см. реакцию 10-6). Получено огромное количество данных²⁵, подтверждающих этот механизм, и среди них следующие:

1. В реакции действует общий, а не специфический кислотный катализ. Это указывает на то, что скорость определяется переносом протона с кислоты на двойную связь²⁶.
2. В пользу существования карбокатионных интермедиатов с открытой цепью свидетельствуют резкие различия в общей картине влияния алкильных заместителей²⁷ при сравнении с реакциями бромирования, включающими образование циклических интермедиатов. В последнем случае введение алкильных заместителей в $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ приводит к аддитивному ускорению реакции до тех пор, пока все атомы водорода не будут замещены на алкильные группы.



Это происходит потому, что каждая группа способствует стабилизации положительного заряда²⁸. В реакциях присоединения HX эффект оказывается неаддитивным. Замещение двух атомов водорода, соединенных с одним атомом углерода, приводит к значительному увеличению скорости (первичный $\rightarrow$ вторичный $\rightarrow$ третичный карбокатион), но дополнительные заместители у другого атома углерода приводят к лишь небольшому ускорению или вообще не оказывают влияния на скорость реакции²⁹. Это служит доказательством образования открытых карбокатионов в тех реакциях, где электрофилом является протон³⁰.

²² См. Bellucci, G.; Bianchini, R.; Chiappe, C.; Marioni, F.; Ambrosetti, R.; Brown, R. S.; Slebocka-Tilk, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 2640.

²³ Ohta, B. K.; Hough, R. E.; Jeffrey W.; Schubert, J. W. *Org. Lett.* 2007, 9, 2317.

²⁴ См. Sergeev, G. B.; Smirnov, V. V.; Rostovshchikova, T. N. *Russ. Chem. Rev.* 1983, 52, 259.

²⁵ См. также Hampel, M.; Just, G.; Pisanenko, D. A.; Pritzkow, W. *J. Prakt. Chem.* 1976, 318, 930; Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 104, 3145.

²⁶ Schubert, W. M.; Keeffe, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 559; Chiang, Y.; Kresge, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 6363.

²⁷ Schmid, G. H.; Garratt, D. G. *Can. J. Chem.* 1973, 51, 2463.

²⁸ См. Anantakrishnan, S. V.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.* 1935, 1396; Swern, D. в Swern, D. *Organic Peroxides*, Vol. 2, Wiley, NY, 1971, pp. 451-454; Nowlan, V. J.; Tidwell, T. T. *Acc. Chem. Res.* 1977, 10, 252.

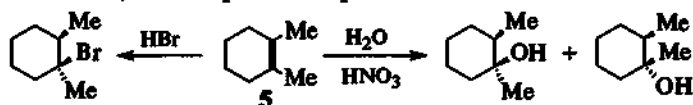
²⁹ См. Bartlett, P. D.; Sargent, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 1297 и ссылки, приведенные там же.

³⁰ См. Mayr, H.; Pock, R. *Chem. Ber.* 1986, 119, 2473.

3. Открытые карбокатионы склонны к перегруппировкам (т. 4, гл. 18). Обнаружено, что реакции присоединения HX и H_2O часто сопровождаются перегруппировками³¹.

Уместно вспомнить, что простые виниловые эфиры реагируют с донорами протонов таким же образом (см. реакцию 10-6).

Стереохимия присоединения HX бывает различной. Известны примеры доминирующего *син*- или *анти*-присоединения, а также нестереоселективных процессов. Было найдено, что при обработке 1,2-диметилциклогексена (5) бромоводородом присоединение преимущественно идет как *анти*-процесс³², тогда как присоединение воды к 5 приводит к образованию равных количеств *цис*- и *транс*-спиртов³³:

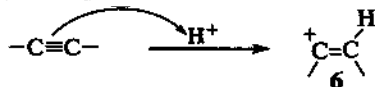


Однако в реакциях DBr с аценафтиленом, а также с инденом и 1-фенилпропеном происходит преимущественное *син*-присоединение³⁴.



Было даже показано, что стереоселективность присоединения HCl можно регулировать изменением условий реакции. Присоединение HCl к субстрату 5 в CH_2Cl_2 при -98°C происходит преимущественно по *син*-пути, а в эфире при 0°C наблюдается *анти*-присоединение³⁵.

Присоединение HX по тройной связи идет по тому же механизму, хотя интермедиат в этом случае представляет собой винильный катион (6)³⁶.



Для всех описанных выше механизмов (кроме Ad_E3 -механизма) предполагалось, что медленной стадией является образование интермедиата (типа 1, 2 или 3) и что атака нуклеофила на интермедиат происходит быстро. По-видимому, это верно для большинства реакций. Однако обнаружены некоторые реакции присоединения, в которых лимитирующей является вторая стадия³⁷.

³¹ См. Stammann, G.; Griesbaum, K. *Chem. Ber.* 1980, 113, 598.

³² Hammond, G. S.; Nevitt, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 4121; См. также Pasto, D. J.; Meyer, G. R.; Lepeska, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 1858.

³³ Collins, C. H.; Hammond, G. S. *J. Org. Chem.* 1960, 25, 911.

³⁴ См. Heasley, G. E.; Bower, T. R.; Dougharty, K. W.; Easdon, J. C.; Heasley, V. L.; Arnold, S.; Carter, T. L.; Yeager, D. B.; Gipe, B. T.; Shellhamer, D. F. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 5150.

³⁵ Becker, K. B.; Grob, C. A. *Synthesis* 1973, 789. См. также Marcuzzi, F.; Melloni, G.; Modena, G. *Tetrahedron Lett.* 1974, 413; Naab, P.; Staab, H. A. *Chem. Ber.* 1978, 111, 2982.

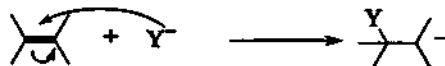
³⁶ См. Rappoport, Z. *React. Intermed. (Plenum)* 1983, 3, 427, pp. 428-440; Stang, P. J.; Rappoport, Z.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Vinyl Cations*, Academic Press, NY, 1979, pp. 24-151; Stang, P. J. *Prog. Phys. Org. Chem.* 1973, 10, 205; Modena, G.; Tonellato, U. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1971, 9, 185, pp. 187-231.

³⁷ См. Bellucci, G.; Berti, G.; Ingrosso, G.; Mastroianni, E. *Tetrahedron Lett.* 1973, 3911.

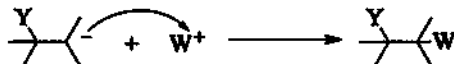
15.1.2. Нуклеофильное присоединение³⁸

На первой стадии нуклеофильного присоединения нуклеофил отдает электронную пару одному атому углерода двойной или тройной связи, образуемый при это карбанион реагирует на второй стадии с положительной частицей:

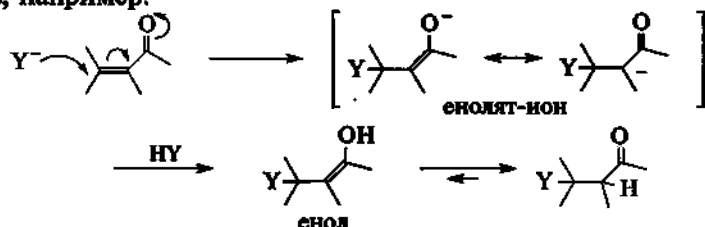
Стадия 1:



Стадия 2:



Этот механизм ничем не отличается от механизма простого электрофильного присоединения, описанного в разд. 15.1.1, за исключением того, что знаки зарядов обратные (обозначение по номенклатуре ИЮПАК: $A_N + A_E$ или $A_N + A_H$). Если алкен содержит хорошую уходящую группу (по определению, данному для нуклеофильного замещения), побочно может идти замещение (это нуклеофильное замещение в винильных субстратах, т. 2, разд. 10.6). В частных случаях присоединение HY к субстратам типа $-\text{C}=\text{C}-\text{Z}$, где $\text{Z} = \text{CHO}$, COR ³⁹ (включая хиноны⁴⁰), COOR , CONH_2 , CN , NO_2 , SOR , 2R ⁴¹ и т. п. почти всегда идет по нуклеофильному механизму⁴², причем группа Y^- образует связь с атомом углерода, более удаленным от группы Z , например:



Продуктом реакции с HY становится резонансно стабилизированный енолят-анион. Протонирование енолят-иона идет в основном по кислороду, так как этот атом более отрицателен, чем атом углерода, что приводит к енолу 9, который таутомеризуется (см. т. 1, разд. 2.14.1). И хотя конечный результат реакции — это присоединение по двойной связи углерод-углерод, в действительности механизм представляет собой нуклеофильное 1,4-присоединение к системе $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ (или похожей ей) и поэтому аналогичен механизму присоединения к связи углерод-кислород и похожим на нее связям (см. гл. 16). Этот механизм, по сути, идентичен механизму реакции Михаэля (15-24) и такие реакции часто называют *реакциями типа*

³⁸ Patai, S.; Rappoport, Z. в Patai, S. *The Chemistry of Alkenes*, Vol. 1, Wiley, NY, 1964, pp. 469–584.

³⁹ См. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Enones*, pt. 1, Wiley, NY, 1989 статью Boyd, G. V. pp. 281–315; Duval, D.; Gérialdi, S. pp. 355–469.

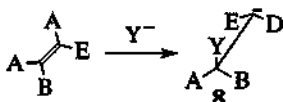
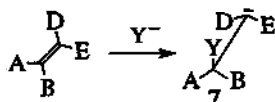
⁴⁰ См. Kuttyrev, A. A.; Moskva, V. V. *Russ. Chem. Rev.* 1991, 60, 72; Finley, K. T. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, Vol. 2, pt. 1, Wiley, NY, 1988, pp. 537–717, pp. 539–589; Finley, K. T. в Patai, S. *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, pt. 2, Wiley, NY, 1974, pp. 877–1144.

⁴¹ C. Simpkins, N. S. *Tetrahedron* 1990, 46, 6951; Fuchs, P. L.; Braish, T. F. *Chem. Rev.* 1986, 86, 903.

⁴² См. Bernasconi, C. F. *Tetrahedron* 1989, 45, 4017.

Михаэля или реакциями присоединения по Михаэлю. Если $Z = \text{CN}$ или $\text{C}=\text{O}$, также возможна конкурентная атака Y^- по атому углерода циано- или карбонильной группы. Этот процесс называется 1,2-присоединением (см. ацильное нуклеофильное присоединение, см. гл. 16). 1,4-Присоединение к таким субстратам также называют *сопряженным присоединением*. Атака иона Y^- по положению 3 очень маловероятна, так как образующийся карбанион не может быть резонансно стабилизирован⁴³. Системы $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{Z}$ могут давать 1,2-, 1,4- или 1,6-присоединение⁴⁴. Реакции типа Михаэля являются обратимыми, а соединения типа $\text{YCH}_2\text{CH}_2\text{Z}$ часто разлагаются до YH и $\text{CH}_2=\text{CHZ}$ при нагревании со щелочами или без них.

Если нуклеофильное присоединение следует простому карбанионному механизму, приведенному выше в этом разделе, то реакция должна быть нестереоспецифичной, хотя она может быть стереоселективной (различие между этими терминами объяснено в т. 1, разд. 4.14). Например, (*E*)- и (*Z*)-формы алкена $\text{ABC}=\text{CDE}$ могут давать соответственно ионы 7 и 8.



Даже если время жизни карбаниона невелико, 7 и 8 примут наиболее благоприятные конформации до атаки частицы W . Наиболее благоприятная конформация для обоих этих карбанионов одинакова, поэтому при атаке W из них получается один и тот же продукт. Этим продуктом будет один из двух возможных диастереомеров, поэтому реакция оказывается стереоселективной, но поскольку из *цис*- и *транс*-форм не получаются различные изомеры, то реакция не будет стереоспецифичной. К сожалению, это предсказание не проверено на алкенах с открытой цепью. За исключением субстратов Михаэля стереохимия нуклеофильного присоединения к двойным связям изучалась только на циклических системах, для которых существует только *цис*-изомер. Для этих случаев показано, что реакция протекает стереоселективно, причем в одних случаях сообщается о *син*-присоединении⁴⁵, а в других — об *анти*-присоединении⁴⁶. При проведении реакции с субстратами Михаэля $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$ атом водорода соединяется с атомом углерода не непосредственно, а в результате таутомерного равновесия. Продукт, естественно, принимает термодинамически наиболее устойчивую конфигурацию, которая не зависит от направления первоначальной атаки Y . В некоторых случаях (присоединение EtOD и Me_3CSD к *транс*- $\text{MeCH}=\text{CHCOOEt}$) было обнаружено преимущественное *анти*-присоединение. Это доказывает, что стереоселективность здесь определяется окончательным протонированием енолята, а не первоначальной атакой⁴⁷.

⁴³ См. Barbot, F.; Kadib-Elban, A.; Miginiac, P. *J. Organomet. Chem.* 1988, 345, 239.

⁴⁴ См., однако, Klumpp, G. W.; Mierop, A. J. C.; Vrielink, J. J.; Brugman, A.; Schakel, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 6740.

⁴⁵ Truce, W. E.; Levy, A. J. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 679.

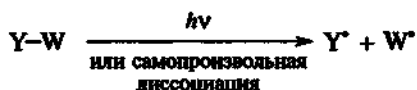
⁴⁶ Truce, W. E.; Levy, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 4641; Zefirov, N. S.; Yur'ev, Yu. K.; Prikazchikova, L. P.; Bykhovskaya, M. Sh. *J. Gen. Chem. USSR* 1963, 33, 2100.

⁴⁷ Mohrig, J. R.; Fu, S. S.; King, R. W.; Warner, R.; Gustafson, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3665.

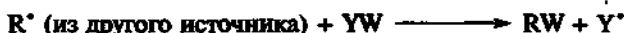
Как и для электрофильных реакций, нуклеофильное присоединение к тройным связям обычно идет стереоселективно и представляет собой *анти*-процесс⁴⁸, хотя сообщается также и о *син*-присоединении⁴⁹, и о нестереоселективных реакциях⁵⁰.

15.1.3. Свободнорадикальное присоединение

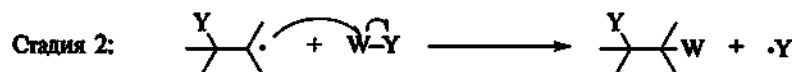
Механизм свободнорадикального присоединения⁵¹ следует схеме, обсуждавшейся в разд. 14.1.1. Метод анализа главных компонент использует полярные и энтропийные эффекты в реакциях радикального присоединения⁵². Радикалы генерируются в результате следующих процессов:



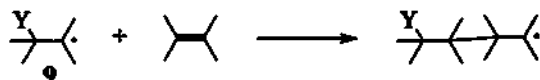
или



Для последующей реакции с алкеном стадия роста цепи включает две стадии:



Стадия 2 представляет собой реакцию отщепления (перенос атома), поскольку группа W почти всегда одновалентна и является либо водородом, либо галогеном (см. разд. 14.2.1). Обрыв цепи может происходить любым путем, описанным в разд. 14.1.1. Если 9 присоединяется к другому алкenu, образуется димер. Димерный радикал может снова присоединяться к другой нерасщепленной молекуле и, таким образом, может быть построена длинная или короткая цепь. Это механизм свободнорадикальной полимеризации. В результате таких реакций образуются полимерные молекулы (называемые *теломерами*), которые часто являются побочными продуктами свободнорадикальных реакций.



⁴⁸ См. Truce, W. E.; Tichenor, G. J. W. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 2391.

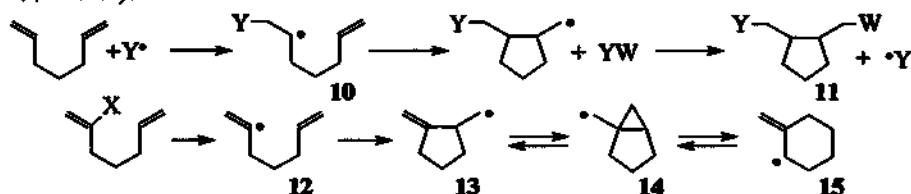
⁴⁹ Hayakawa, K.; Kamikawaji, Y.; Wakita, A.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 1985.

⁵⁰ Truce, W. E.; Brady, D. G. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 3543; Prilezhaeva, E. N.; Vasil'ev, G. S.; Mikhaleshvili, I. L.; Bogdanov, V. S. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* 1970, 1820.

⁵¹ Huyser, E. S. *Free-Radical Chain Reactions*, Wiley, NY, 1970; Nonhebel, D. C.; Walton, J. C. *Free-Radical Chemistry* Cambridge University Press, London, 1974; Pyor, W. A. *Free Radicals* McGraw-Hill, NY, 1965. См. Giese, B. *Rev. Chem. Intermed.* 1986, 7, 3; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1983, 22, 753; Abell, P. I. в Kochi, J. K. *Free Radicals*, Vol. 2, Wiley, NY, 1973, pp. 63–112; Minisci, F. *Acc. Chem. Res.* 1975, 8, 165.

⁵² Héberger, K.; Lopata, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1995, 91.

При присоединении свободных радикалов к 1,5- или 1,6-диенам первоначально образующийся радикал (10) может вступать во внутримолекулярную реакцию присоединения ко второй двойной связи, образуя циклическое соединение 11⁵³. Когда радикал получается из предшественника, который дает винильный радикал 12, в результате циклизации получается радикал 13, находящийся в равновесии с циклопропилкарбонильным радикалом (14) посредством 5-экзо-триг-процесса⁵⁴. 6-эндо-триг-Реакция (см. т. 1, разд. 6.5) приводит к 15; в отсутствие эффектов заместителей главным процессом должно быть циклопропанирование. Радикалы типа 10, генерируемые другими путями, также подвергаются циклизации. Могут получаться как пяти-, так и шестичленные циклы (см. разд. 15.2.1).



Согласно приведенной схеме механизма свободнорадикального присоединения, реакция должна идти нестереоспецифично, если, конечно, интермедиат 9 не имеет исключительно малое время жизни. Однако эти реакции могут быть стереоселективными по причинам, сходным с теми, что обсуждались для нуклеофильного присоединения выше. В самом деле, обнаружено, что многие реакции свободнорадикального присоединения стереоселективны. Например, присоединение HBr к 1-бромциклогексену давало только *цис*-1,2-дибромциклогексан без *транс*-изомера (*анти*-присоединение)⁵⁵, а из пропина (при температуре от -78 до -60°C) получается только *цис*-1-бромпропен (*анти*-присоединение), делая его стереоселективным⁵⁶. Селективность наблюдается при реакции замыкания циклов функционализированных алкенов, которая происходит через *транс*-замыкание цикла⁵⁷. Наиболее значимый случай стереоспецифичности, вероятно, присоединение HBr к 2-бром-2-бутену в условиях протекания свободнорадикальной реакции при -80°C . В этих условиях из *цис*-изомера образовалось 92% *мезо*-соединения, тогда как из *транс*-изомера — преимущественно *dl*-пара⁵⁸. При комнатной температуре такая стереоспецифичность не наблюдается: оба алкена дают одинаковую смесь продуктов

⁵³ RajanBabu, T. V. *Acc. Chem. Res.* 1991, 24, 139; Beckwith, A. L. *J. Rev. Chem. Intermed.* 1986, 7, 143; Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon—Carbon Bonds*, Pergamon, Elmsford, NY, 1986, pp. 141–209; Surzur, J. *React. Intermed. (Plenum)* 1982, 2, 121–295; Julia, M. *Acc. Chem. Res.* 1972, 4, 386; *Pure Appl. Chem.* 1974, 40, 553; Thebtaranonth, C.; Thebtaranonth, Y. *Tetrahedron* 1990, 46, 1385.

⁵⁴ Denis, R. C.; Rancourt, J.; Ghio, E.; Boutonnet, F.; Gravel, D. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 2091.

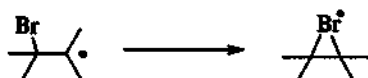
⁵⁵ Goering, H. L.; Abell, P. I.; Aycoc, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 3588. См. также LeBel, N. A.; Czaja, R. F.; DeBoer, A. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 3112.

⁵⁶ Skell, P. S.; Allen, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 5997.

⁵⁷ Ogura, K.; Kayano, A.; Fujino, T.; Sumitani, N.; Fujita, M. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 8313.

⁵⁸ Goering, H. L.; Larsen, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 5937. См. также Skell, P. S.; Freeman, P. K. *J. Org. Chem.* 1964, 29, 2524.

(78% *dl*-пары и 22% мезо-соединения), т.е. присоединение остается стереоселективным, но теряет стереоспецифичность. Стереоспецифичность при низких температурах, вероятно, обусловлена стабилизацией промежуточного радикала за счет образования мостиковой структуры, упомянутой в разд. 14.1.4:



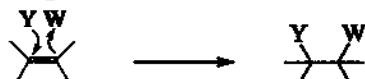
Частицы, подобные бромниевому иону (2) ответственны за стереоспецифичное присоединение в электрофильном механизме. Дополнительные доказательства образования таких мостиковых радикалов были получены при присоединении $\text{Br}^\bullet$ к алкенам при 77 К. Спектры ЭПР получающихся частиц соответствуют мостиковой структуре⁵⁹.

Для многих радикалов стадия 1 ($\text{C}=\text{C} + \text{Y}^\bullet \rightarrow \text{}^\bullet\text{C}-\text{C}-\text{Y}$) обратима. В этом случае свободные радикалы могут претерпевать *цис* $\rightarrow$ *транс*-изомеризацию двойной связи по следующему пути⁶⁰:



15.1.4. Циклические механизмы

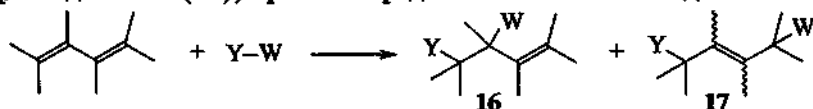
Некоторые реакции присоединения происходят таким образом, что атака на оба атома двойной связи осуществляется одновременно. Некоторые из этих реакций идут через четырехцентровой механизм, который можно изобразить следующим образом:



В других реакциях реализуется пяти- и шестичленное переходное состояние. В этих случаях присоединение к двойной или тройной связи должно идти по *син*-пути. Наиболее важная реакция такого типа — это реакция Дильса-Альдера (15-60).

15.1.5. Присоединение к сопряженным системам

При проведении электрофильного присоединения к субстрату, содержащему две сопряженные двойные связи часто получают продукт 1,2-присоединения (16), однако в большинстве случаев образуется также и продукт 1,4-присоединения (17), причем нередко с большими выходами⁶¹:

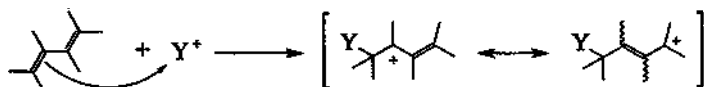


⁵⁹ Abell, P. I.; Piette, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 916. См. также Leggett, T. L.; Kennerly, R. E.; Kohl, D. A. *J. Chem. Phys.* 1974, 60, 3264.

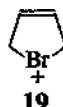
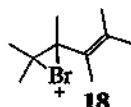
⁶⁰ Golden, D. M.; Furuyama, S.; Benson, S. W. *Int. J. Chem. Kinet.* 1969, 1, 57.

⁶¹ Khristov, V. Kh.; Angelov, Kh. M.; Petrov, A. A. *Russ. Chem. Rev.* 1991, 60, 39.

Если диен несимметричен, то могут образоваться два продукта 1,2-присоединения. Конкуренция этих процессов присоединения возникает из-за того, что карбокатион, образующийся в результате атаки Y^+ , представляет собой резонансный гибрид, имеющий частичные положительные заряды в положениях 2 и 4:



Таким образом, W^- может атаковать любое положение. Исходная атака частицы Y^+ всегда происходит по концу сопряженной системы, так как атака на средний атом углерода приведет к катиону, не стабилизированному резонансом. В случае таких электрофилов, как Br^+ , способных к образованию циклических интермедиатов, получение продуктов как 1,2-, так и 1,4-присоединения можно объяснить, предположив, что реакция идет через интермедиат типа 18. Непосредственная нуклеофильная атака частицы W^- даст продукт 1,2-присоединения, а продукт 1,4-присоединения может получиться в результате атаки на положение 4 по механизму типа S_N2' (см. т. 2, разд. 10.5). Были постулированы интермедиаты типа 19, но для процессов хлорирования и бромирования они были исключены из рассмотрения на основании того, что эти реакции с бутадиеном приводят к *транс*-изомерам продуктов 1,4-присоединения⁶². Если бы интермедиатом был ион, аналогичный иону 19, то продукты 1,4-присоединения имели бы *цис*-конфигурацию.



В большинстве случаев выходы продуктов 1,4-присоединения выше, чем выходы продуктов 1,2-присоединения. Это может быть результатом того, что образование продуктов контролируется термодинамически, а не кинетически. Как правило, в реакционных условиях изомер 16 превращается в смесь 16 и 17 с преобладанием 17. Таким образом, каждый изомер дает смесь, в которой изомер 17 содержится больше. Найдено, что при низких температурах реакция бутадиена с HCl приводит к образованию продукта 1,4-присоединения с выходом не более 20–25%, тогда как при высоких температурах, когда больше вероятность достижения равновесия, реакционная смесь содержит 75% продукта 1,4-присоединения⁶³. В реакции между DCl и 1,3-пентадиеном, в которой образуется симметричный интермедиат (если не учитывать дейтериевую метку)⁶⁴, 1,2-присоединение доминирует над реакцией, приводящей к 1,4-продукту. Для объяснения этого результата предполагается участие ионных пар, так как свободный ион с одинаковой вероятностью атаковался бы ионом Cl^- по обоим положениям, не считая очень небольшого изотопного эффекта.

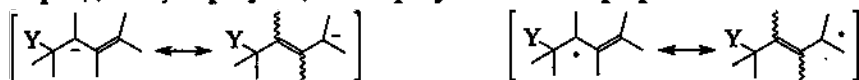
Присоединение к сопряженным системам может осуществляться и по любому из трех других механизмов присоединения. В каждом

⁶² Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 2512.

⁶³ Kharasch, M. S.; Kritchewsky, J.; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* 1938, 2, 489.

⁶⁴ Nordlander, J. E.; Owuor, P. O.; Haky, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 1288.

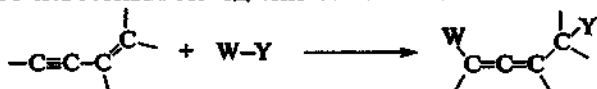
случае процессы 1,2- и 1,4-присоединения конкурируют между собой. В случае нуклеофильной или свободнорадикальной атаки⁶⁵ интермедиаты представляют собой резонансные гибриды, которые ведут себя так же, как и интермедиаты, образующиеся в результате электрофильной атаки.



Синхронное 1,4-присоединение к диенам может происходить следующим образом:



Другие сопряженные системы, включая триены, енины, диины и т. п., изучены гораздо меньше, но их реакции аналогичны. 1,4-Присоединение к енинам — это известный метод синтеза алленов:



Радикальное присоединение к сопряженным системам — это важный класс реакций развития цепи. В ходе изучения кинетики реакции присоединения циклогексил-радикала к сопряженным амидам оказалось, что эта реакция протекает быстрее, чем присоединение к стиролу⁶⁶. В дополнение к системам $RCH=C(CN)_2$, где группа R имеет стереогенный центр, применялась модель Фелкина—Ана (см. т. 1, разд. 4.8), и реакция протекает с высокой селективностью⁶⁷. Поскольку присоединение некоторых радикалов [например, $(Me_3Si)_3Si^\cdot$] обратимо, может наблюдаться изомеризация или плохая селективность⁶⁸.

15.2. ОРИЕНТАЦИЯ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

15.2.1. Реакционная способность

Как и в случае электрофильного ароматического замещения (т. 2, гл. 11), электронодонорные группы повышают реакционную способность двойной связи в отношении электрофильного присоединения, а электроноакцепторные группы ее снижают. Это проиллюстрировано данными табл. 15.1 и 15.2⁶⁹. В качестве еще одной иллюстрации уместно упомянуть, что реакционная способность по отношению к электрофильному присоединению ряда алкенов изменяется в следующем порядке: $CCl_3CH=CH_2 < Cl_2CHCH=CH_2 < ClCH_2CH=CH_2 < CH_3CH_2=CH_2$ ⁷⁰. Для нуклеофильного присоединения

⁶⁵ Afanas'ev, I. B.; Samokhvalov, G. I. *Russ. Chem. Rev.* 1969, 38, 318.

⁶⁶ Curran, D. P.; Qi, H.; Porter, N. A.; Su, Q.; Wu, W.-X. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 4489.

⁶⁷ Giese, B.; Damm, W.; Roth, M.; Zehnder, M. *Synlett* 1992, 441.

⁶⁸ Ferreri, C.; Ballestri, M.; Chatgililoglu, C. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 5147.

⁶⁹ Табл. 15.1 взята из de la Mare, P. B. D. *Q. Rev. Chem. Soc.* 1949, 3, 126, p. 145; табл. 15.2 — из Dubois, J. E.; Mourvier, G. *Tetrahedron Lett.* 1963, 1325. См. также Grosjean, D.; Mourvier, G.; Dubois, J. E. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 3869, 3872.

⁷⁰ Shelton, J. R.; Lee, L. *J. Org. Chem.* 1960, 25, 428.

ситуация обратная. Эти реакции лучше проводить на субстратах, содержащих три или четыре электроноакцепторные группы, среди которых наиболее чаще других используются $F_2C=CF_2$ ⁷¹ и $(NC)_2C=C(CN)_2$ ⁷². Влияние заместителей настолько велико, что позволяет утверждать следующее: *простые алкены не реагируют по нуклеофильному механизму, а полигалоген- или полицианоалкены обычно не вступают в реакции, идущие по электрофильному механизму*⁷³. Известны реагенты, которые атакуют только как нуклеофилы (например, аммиак); они присоединяются не иначе как к субстратам, восприимчивым к нуклеофильной атаке. Другие реагенты атакуют только как электрофилы, например, $F_2C=CF_2$ не будет вступать в реакцию с ними. Известны также случаи, когда одни и те же реагенты реагируют с простыми алкенами по электрофильному механизму, а с полигалогеналкенами — по нуклеофильному. Например, Cl_2 и HF обычно являются электрофильными реагентами, но как оказалось, присоединение Cl_2 к $(N\equiv C)_2C=CHC\equiv N$ идет с первоначальной атакой анионом Cl^- ⁷⁴, а присоединение HF к $F_2C=CClF$ — через атаку F^- ⁷⁵. Соединения с двойной связью, сопряженной с группой Z (см. разд. 15.1.2), почти всегда взаимодействуют по нуклеофильному механизму⁷⁶. На самом деле, они представляют собой реакции 1,4-присоединения, также рассмотренные в разд. 15.1.2. Были предприняты исследования относительной активирующей способности различных групп Z ⁷⁷. На основе этих исследований установлен следующий ряд в порядке снижения активирующей способности: $Z = NO_2, COAg, COR, CHO, SO_2Ag, CN, COOR, SOAg, CONH_2, CONHR$ ⁷⁸.

Кажется очевидным, что электроноакцепторные группы облегчают нуклеофильное присоединение и подавляют электрофильное присоединение в результате того, что они понижают электронную плотность двойной связи. В таких случаях возможно присоединение электрофильных радикалов к электронообогащенным алкенам⁷⁹. Тем не менее аналогичные рассуждения не всегда оказываются справедливыми при сравнении субстратов с двойными и с тройными связями⁸⁰. Между атомами углерода

⁷¹ См. Chambers, R. D.; Mobbs, R. H. *Adv. Fluorine Chem.* 1965, 4, 51.

⁷² См. Fatadi, A. J. *Synthesis* 1987, 249, 749; Dhar, D. N. *Chem. Rev.* 1967, 67, 611.

⁷³ См. Olah, G. A.; Mo, Y. K. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 1028; Belen'kii, G. G.; German, L. S. *Sov. Sci. Rev. Sect. B* 1984, 5, 183; Dyatkin, B. L.; Mochalina, E. P.; Knumyants, I. L. *Fluorine Chem. Rev.* 1969, 3, 45.

⁷⁴ Dickinson, C. L.; Wiley, D. W.; McKusick, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 6132. С аналогичными примерами можно ознакомиться в Atkinson, R. C.; de la Mare, P. B. D.; Larsen, D. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1983, 271.

⁷⁵ Miller, Jr., W. T.; Fried, J. H.; Goldwhite, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 3091.

⁷⁶ Müllen, K.; Wolf, P. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Enones*, pt. 1, Wiley, NY, 1989, pp. 513–558.

⁷⁷ См. Ring, R. N.; Tesoro, G. C.; Moore, D. R. *J. Org. Chem.* 1967, 32, 1091.

⁷⁸ Shenav, H.; Rappoport, Z.; Patai, S. *J. Chem. Soc. B* 1970, 469.

⁷⁹ Curran, D. P.; Ko, S.-B. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 6629.

⁸⁰ См. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*, Wiley, NY, 1978 статьи Schmid, G. H. pt. 1, pp. 275–341 и Dickstein, J. I.; Miller, S. I. pt. 2, pp. 813–955; Miller, S. I.; Winterfeldt, E. в Viehe, H. G. *Acetylenes*, Marcel Dekker, NY, 1969, pp. 267–334. Сравнение двойной и тройной связи проведено в Melloni, G.; Modena, G.; Tonellato, U. *Acc. Chem. Res.* 1981, 14, 227; Allen, A. D.; Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 775.

Таблица 15.1. Относительная реакционная способность некоторых алкенов в сравнении с бромом в уксусной кислоте при 24°C^a

Алкен	Относительная скорость
$\text{PhCH}=\text{CH}_2$	Очень быстро
$\text{PhCH}=\text{CHPh}$	18
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Cl}$	1,6
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	1,0
$\text{PhCH}=\text{CHBr}$	0,11
$\text{CH}_2=\text{CHBr}$	0,0011

^a См. ссылку 69.Воспроизведено по de la Mare, P. B. D. *Q. Rev Chem. Soc.* 1949, 3, 126 с разрешения Royal Society of Chemistry.Таблица 15.2. Относительная реакционная способность некоторых алкенов в сравнении с бромом в метаноле^a

Алкен	Относительная скорость
$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	$3,0 \cdot 10^1$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$2,9 \cdot 10^3$
<i>цис</i> - $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	$1,3 \cdot 10^5$
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	$2,8 \cdot 10^7$

^a См. ссылку 69.Перепечатано из Dubois, J. E., Mouvier, G. *Tetrahedron Lett.* 1963, 1325. Copyright © 1963, Elsevier Science.

тройной связи концентрация электронов выше, чем между атомами углерода двойной связи, и тем не менее тройные связи менее склонны реагировать по электрофильному механизму и легче вступают в реакции нуклеофильного присоединения, чем двойные связи⁸¹. Это утверждение не носит универсального характера, но справедливо в большинстве случаев. При бромировании соединений, содержащих одновременно двойные и тройные связи (несопряженные), бром (электрофильный реагент) всегда присоединяется к двойной связи⁸². В сущности, все реагенты, способные образовывать мостиковые интермедиаты типа 2, с двойными связями взаимодействуют быстрее, чем с тройными. Однако присоединение электрофильного H^+ (кислотно-катализируемая гидратация, реакция 15-3, и присоединение галогеноводородов, реакция 15-2) идет практически с одинаковой скоростью для алкенов и соответствующих алкинов⁸³. Более того, наличие электроноакцепторных групп уменьшает соотношение скоростей реакций алкан/алкин. Например, если $\text{PhCH}=\text{CH}_2$ бромится в 3000 раз быстрее, чем $\text{PhC}\equiv\text{CH}$, то присоединение еще одной фенильной группы ($\text{PhCH}=\text{CHPh}$ по сравнению с $\text{PhC}\equiv\text{CPh}$) уменьшает это соотношение

⁸¹ См. Strozic, R. W.; Caramella, P.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 1340.⁸² Petrov, A. A. *Russ. Chem. Rev.* 1960, 29, 489.⁸³ Melloni, G.; Modena, G.; Tonellato, U. *Acc. Chem. Res.* 1981, 14, 227, p. 228.

примерно до 250⁸⁴. Тройная связь в *транс*-MeOOCCH=CHCOOMe бромится быстрее, чем MeOOC≡CCOOMe⁸⁵.

И все же тройные связи, как правило, более подвержены нуклеофильным и менее — электрофильным атакам, чем двойные связи, несмотря на более высокую электронную плотность в алкинах. Одно из объяснений этого заключается в том, что электроны тройной связи удерживаются более прочно из-за меньшего расстояния между атомами углерода; поэтому атакующему электрофилу труднее оторвать пару электронов от такой связи. Данные спектроскопии в дальней УФ-области свидетельствуют в пользу этого вывода⁸⁶. Другое возможное объяснение базируется на доступности свободной орбитали алкина. Показано, что π^* -орбиталь изогнутых алкинов (например, циклооктина) имеет более низкую энергию, чем π^* -орбиталь алкенов, и было предположено⁸⁷, что линейные алкины могут принимать изогнутые конфигурации в переходных состояниях при взаимодействии с электрофилами. В тех случаях, когда электрофильное присоединение включает образование мостиковых интермедиатов, эти интермедиаты, полученные из тройных связей (20), оказываются более напряженными, чем соответствующие интермедиаты 21. Это может служить причиной того, что электрофильное присоединение таких электрофилов, как Br^+ , I^+ , SR^+ и т. д., к тройным связям идет медленнее, чем к двойным связям⁸⁸. Как и следует ожидать, тройные связи, соединенные с группами Z ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{Z}$), вступают в реакции нуклеофильного присоединения особенно легко⁸⁹.



Хотя алкильные группы, как правило, способствуют увеличению скорости электрофильного присоединения, в разд. 15.1.1 (п. 1) уже указывалось, что в зависимости от того, является ли интермедиат мостиковым ионом или открытым карбокатионом, общая картина влияния этих групп будет различной. Скорость реакций бромирования и других реакций электрофильного присоединения с участием замещенных алкенов (когда скоростьюопределяющей является первая стадия механизма) хорошо коррелирует с потенциалом ионизации алкенов, а значит, стерические эффекты не играют существенной роли⁹⁰. В случае реакций с механизмом, в котором скоростьюопределяющей является вторая стадия [например, реакция оксимеркурирования (15-3) или гидробромирования (15-17)], роль стерических факторов важна⁸⁹.

Свободнорадикальное присоединение может происходить с субстратами любых типов. Главный фактор здесь — присутствие свободнорадикальных

⁸⁴ Robertson, P. W.; Dament, W. E.; Milburn, R. M.; Oliver, W. H. *J. Chem. Soc.* 1950, 1628.

⁸⁵ Wolf, S. A.; Ganguly, S.; Berliner, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 50, 1053.

⁸⁶ Walsh, A. D. *Q. Rev. Chem. Soc.* 1948, 2, 73.

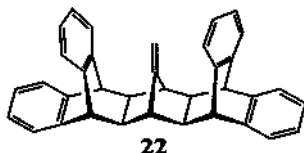
⁸⁷ Ng, L.; Jordan, K. D.; Krebs, A.; Rüger, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 7414.

⁸⁸ См. Schmid, G. H.; Modro, A.; Lenz, P.; Garratt, D. G.; Yates, K. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 2331.

⁸⁹ См. Winterfeldt, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1967, 6, 423; *Newer Methods Prep. Org. Chem.* 1971, 6, 243.

⁹⁰ Nelson, D. J.; Cooper, P. J.; Soundararajan, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 1414.

атакующих частиц. Некоторые реагенты, например HBr , RSH , в отсутствие инициатора атакуют по ионным механизмам, но в присутствии свободнорадикального инициатора механизм изменяется и идет присоединение свободнорадикального типа. Поведение нуклеофильных радикалов (см. разд. 14.1.2) аналогично поведению нуклеофилов в том плане, что присутствие электроноакцепторных групп в субстрате способствует увеличению скорости реакции. Для электрофильных радикалов справедливо обратное⁹¹. Однако нуклеофильные радикалы реагируют с алкинами медленнее, чем с соответствующими алкенами⁹², в противоположность тому, что следовало бы ожидать⁹³.



В некоторых случаях важную роль играют стерические препятствия. При каталитическом гидрировании, когда субстрат должен адсорбироваться на поверхности катализатора, реакция затрудняется при увеличении числа и объема заместителей. Так, углеводород 22, в котором двойная связь «защищена» бензольными кольцами, не вступает в реакции с Br_2 , H_2SO_4 , O_3 , BH_3 , $:\text{CBr}_2$ и другими реагентами⁹⁴. Аналогичная ситуация прослеживается и с тетра-*трет*-бутилалленом $(t\text{-Bu})_2\text{C}=\text{C}=\text{C}(t\text{-Bu})_2$, который инертен к действию Br_2 , Cl_2 , O_3 и каталитическому гидрированию⁹⁵.

15.2.2. Ориентация

При присоединении несимметричных реагентов к несимметричным субстратам возникает вопрос: по какой стороне двойной (тройной) связи произойдет атака реагента? Речь идет о региоселективности реакции. *Региоселективность* — явление, при котором в химической реакции один путь разрыва или образования связей преобладает над остальными возможными путями. Термины «сторона» и «поверхность» в приведенной схеме никакой особый смысл не несут, а призваны для того, чтобы облегчить понимание затронутой темы.



В случае электрофильной атаки ответ на этот вопрос дает *правило Марковникова*: положительно заряженная часть реагента присоединяется к тому

⁹¹ См. Tedder, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1982, 21, 401.

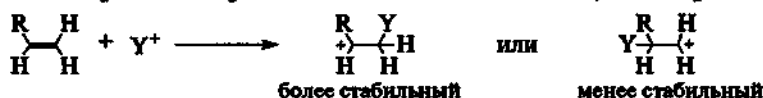
⁹² Giese, B.; Lachhein, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1982, 21, 768.

⁹³ См. Volovik, S. V.; Dyadyusha, G. G.; Staninets, V. I. *J. Org. Chem. USSR* 1986, 22, 1224.

⁹⁴ Butler, D. N.; Gupta, I.; Ng, W. W.; Nyburg, S. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 596.

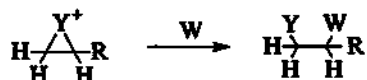
⁹⁵ Bolze, R.; Eierdanz, H.; Schlüter, K.; Massa, W.; Grahn, W.; Berndt, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1982, 21, 924.

атому двойной или тройной связи, с которым связано больше атомов водорода⁹⁶. Для такой региоселективности был предложен ряд объяснений, наиболее вероятное из которых заключается в том, что Y^+ атакует π -связь так, чтобы получился наиболее стабильный карбокатион. Например, для алкильной группы вторичные карбокатионы более стабильны, чем первичные:



Механизм подтвержден данными электронной спектроскопии и теоретическим анализом⁹⁷. Ответ на вопрос, присоединение к какому же атому даст наиболее стабильный карбокатион, можно узнать из *постулата Хэммонда*: карбокатиону более низкой энергии предшествует переходное состояние с более низкой энергией переходного состояния.

Правило Марковникова также применимо для галогензамещенных ненасыщенных соединений, так как галогены стабилизируют карбокатион резонансом, поэтому промежуточное соединение с положительным зарядом на атоме углерода, содержащем Cl, более стабильно. Правило Марковникова обычно соблюдается и в тех случаях, когда интермедиатами являются ионы бромония или другие трехчленные циклы, образующиеся в протонных растворителях (например, в метаноле)⁹⁸. В таких средах атака нуклеофильной частицы W трехчленного цикла должна больше следовать S_N1 -механизму (см. т. 2, разд. 10.1.2), чем S_N2 (см. т. 2, разд. 10.7.8), хотя общее стереоспецифичное *анти*-присоединение в этой реакции указывает на то, что стадия нуклеофильного замещения идет с обращением конфигурации. Этот результат предполагает скорее тесную ионную пару, чем свободный карбокатион.



Для алкенов, содержащих сильные электроноакцепторные заместители, правило Марковникова может нарушаться, но образование наиболее стабильного катиона по-прежнему работает. Например, атака на $\text{Me}_3\text{N}^+-\text{CH}=\text{CH}_2$ по правилу Марковникова приведет к иону с положительными зарядами у соседних атомов. Для соединения $\text{CF}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ электрофильное присоединение кислот идет против правила Марковникова, однако было показано⁹⁹, что при обработке кислотой это соединение вообще не вступает в реакции электрофильного присоединения, а продукты присоединения против правила Марковникова образуются другим путем. На основании измерений молекулярных электростатических потенциалов π -области замещенных алкенов с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями (увеличение или уменьшение отрицательного характера $V_{\min}$ — наиболее от-

⁹⁶ См. Isenberg, N.; Grdinic, M. *J. Chem. Educ.* 1969, 46, 601; Grdinic, M.; Isenberg, N. *Intra-Sci. Chem. Rep.*, 1970, 4, 145–162.

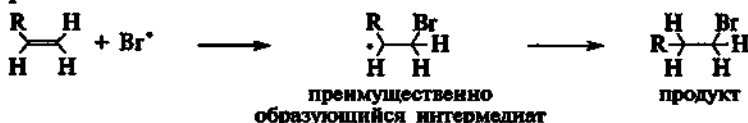
⁹⁷ Sæthre, L. J.; Thomas, T. D.; Svensson, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1997, 749.

⁹⁸ См. Dubois, J. E.; Chrétien, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 3506.

⁹⁹ Myhre, P. C.; Andrews, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 7595. См. также Newton, T. A. *J. Chem. Educ.* 1987, 64, 531.

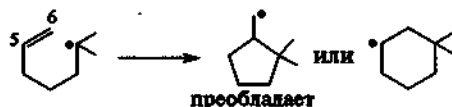
рицательно заряженной точки) построен график $V_{\min}$, который демонстрирует хорошую линейную корреляцию с константами Гаммета σ_{para} и дает основание предположить аналогичный эффект заместителей в случае замещенных алкенов и замещенных бензолов¹⁰⁰.

В реакциях свободнорадикального присоединения¹⁰¹ основное влияние оказывают стерические факторы¹⁰². Все субстраты типа $\text{CH}_2=\text{CHX}$ преимущественно атакуются по группе CH_2 независимо от природы X или атакующего радикала. С такими реагентами, как HBr , генерирующими $\text{Br}^\bullet$ *in situ* за счет отрыва водорода, присоединение происходит против правила Марковникова.



Таким образом, наблюдаемая в обоих типах реакции ориентация присоединения HBr (электрофильного по правилу Марковникова или свободнорадикального против правила Марковникова) обусловлена образованием наиболее стабильного вторичного интермедиата.

В реакциях внутримолекулярного присоединения радикалов, содержащих двойную связь между атомами углерода в положениях 5 и 6 (радикальная циклизация, см. реакцию 15-30)¹⁰³, могут образовываться как пяти-, так и шестичленные циклы, но в большинстве случаев кинетически значительно более предпочтительным является образование пятичленных колец, даже в тех случаях, когда циклизация, дающая пятичленное кольцо, приводит к первичному радикалу, а шестичленное — к вторичному.



Это может быть обусловлено более благоприятными энтропийными факторами, приводящими к пятичленному циклу, а также стереоэлектронными факторами; предлагались и другие объяснения¹⁰⁴. Аналогичное поведение было обнаружено и при другом расположении двойных связей (от положений 3,4 до 7,8). В каждом случае образование меньшего цикла (экзо-триг-присоединение) преобладает над образованием большего (эндо-триг-присоединение) цикла¹⁰⁵ (см. правило Болдуина, см. т. 1, разд. 6.5). Однако, когда радикал, ненасыщенный по положениям 5,6, содержит в положении 5 алкильную группу, преобладает образование шестичленного цикла, что, вероятно, объясняется неблагоприятными стерическими факторами¹⁰⁶.

¹⁰⁰ Suresh, C. H.; Koga, N.; Gadre, S. R. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 6883.

¹⁰¹ Tedder, J. M.; Walton, J. C. *Tetrahedron* 1980, 36, 701; *Acc. Chem. Res.* 1976, 9, 183. См. также Giese, B. *Rev. Chem. Intermed.* 1986, 7, 3; Tedder, J. M. *J. Chem. Educ.* 1984, 61, 237.

¹⁰² См., однако, Gleicher, G. J.; Mahiou, B.; Aretakis, A. J. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 308.

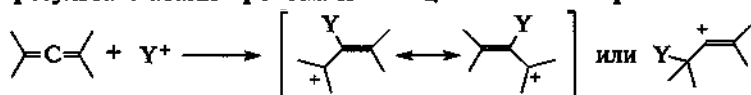
¹⁰³ Исключения см. в работе Wilt, J. W. *Tetrahedron* 1985, 41, 3979.

¹⁰⁴ См. Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* 1985, 41, 3925; Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 959.

¹⁰⁵ См. Beckwith, A. L. J.; Easton, C. J.; Serelis, A. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 482.

¹⁰⁶ См. Chuang, C.; Gallucci, J. C.; Hart, D. J.; Hoffman, C. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 3218.

Атака положительно или отрицательно заряженным ионом, а также свободным радикалом на сопряженные диены всегда происходит по концу сопряженной системы, так как в каждом случае это приводит к интермедиату, стабилизированному резонансом. В случае несимметричных диенов наиболее устойчивым является ион, который действительно образуется. Например, из изопрена ($\text{CH}_2=\text{CMeCH}=\text{CH}_2$) при обработке HCl получаются только $\text{Me}_2\text{CClCH}=\text{CH}_2$ и $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{Cl}$ и не образуются продукты, возникающие в результате атаки по другому концу молекулы. Продуктом в случае $\text{PhCH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ является только $\text{PhCH}=\text{CHCHClCH}_3$, поскольку это единственный из восьми возможных продуктов, в котором двойная связь сопряжена с кольцом и который получается в результате атаки протона на концевой атом сопряженной системы.



Согласно правилу Марковникова, при действии электрофильных агентов на аллены¹⁰⁷ атака должна происходить по концевым атомам системы, поскольку у среднего атома углерода нет водородов. Атака по центру приводит к карбокатиону, стабилизированному резонансом, но этот резонанс проявляется не сразу. Для того чтобы такая стабилизация имела место, все три *p*-орбитали должны быть параллельны, а для этого молекуле нужно сделать оборот вокруг связи $\text{C}-\text{C}$ ¹⁰⁸. Следовательно, устойчивость аллильного катиона не оказывает влияния на переходное состояние, которое по-прежнему имеет геометрию, близкую к исходному аллену (см. т. 1, разд. 4.2, п. 5). Вероятно, поэтому атака на незамещенный $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}_2$ чаще всего происходит по концевому атому углерода, что приводит к винильному катиону, хотя сообщается и об атаке по центральному атому углерода. Однако при введении алкильных или арильных групп в алленовый фрагмент атака по центральному атому углерода становится более выгодной, поскольку получающийся катион стабилизируется алкильными или арильными группами (при этом он становится вторичным, третичным или бензильным катионом). Например, аллены типа $\text{RCH}=\text{C}=\text{CH}_2$ все еще атакуются главным образом по концевому атому углерода, но в случае субстратов типа $\text{RCH}=\text{C}=\text{CHR}'$ преимущественной становится атака по центральному атому углерода. Тетраметилаллен также атакуется в основном по центральному атому углерода¹⁰⁹. Свободные радикалы¹¹⁰ атакуют аллены чаще всего

¹⁰⁷ См. Schuster, H. F.; Coppola, G. M. *Allenenes in Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1984; Pasto, D. J. *Tetrahedron* 1984, 40, 2805; Smadja, W. *Chem. Rev.* 1983, 83, 263; в Landor, S. R. *The Chemistry of Allenes*, Vol. 2, Academic Press, NY, 1982 статьи Landor, S. R., Jacobs, T. L.; Hopf, H. pp. 351–577; Stang, P. J.; Rappoport, Z.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Vinyl Cations*, Academic Press, NY, 1979, pp. 152–167; Richey, Jr., H. G.; Richey, J. M. в Olah, G. A.; Schleyer, P. v. R. *Carbonium Ions*, Vol. 2, Wiley, NY, 1970, pp. 917–922; Taylor, D. R. *Chem. Rev.* 1967, 67, 317, pp. 338–346; Griesbaum, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1966, 5, 933. См. Ma, S. *Pure Appl. Chem.* 2006, 78, 197.

¹⁰⁸ См. Okuyama, T.; Izawa, K.; Fueno, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 6749.

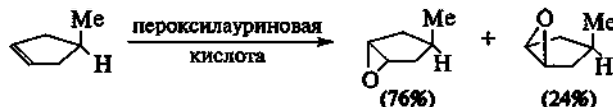
¹⁰⁹ См. также Poutsma, M. L.; Ibarbia, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 440.

¹¹⁰ Jacobs, T. L. в Landor, S. R. *The Chemistry of Allenes*, Vol. 2, Academic Press, NY, 1982, pp. 399–415.

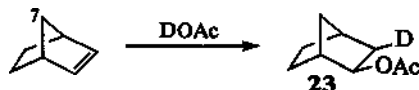
по концевому атому углерода¹¹¹, хотя сообщалось и об атаке на средний атом¹¹². Как и при электрофильной атаке и по той же причине устойчивость аллильного радикала не оказывает влияния на переходное состояние реакции свободных радикалов с алленами. И снова, как и при электрофильной атаке, присутствие алкильных групп способствует увеличению доли атаки свободного радикала на центральный атом углерода¹¹³.

15.2.3. Стереохимическая ориентация

Ранее уже указывалось, что некоторые реакции идут по пути *син*-присоединения, когда обе группы, присоединяющиеся к ненасыщенной системе, приближаются с одной и той же стороны, а другие реакции — по пути *анти*-присоединения, когда две группы приближаются с разных сторон двойной или тройной связи. Для циклических систем существуют дополнительные аспекты стерической ориентации. При *син*-присоединении к несимметричному циклическому алкену две группы могут присоединиться с более или с менее затрудненной стороны двойной связи. Например, эпексидирование 4-метилциклопентена на 76% идет как присоединения с менее затрудненной стороны и на 24% — с более затрудненной¹¹⁴.



При *анти*-присоединении к циклическому субстрату первоначальная реакция электрофила также идет по наименее затрудненной стороне. Однако многие (хотя не все) реакции электрофильного присоединения к норборнену и подобным ему напряженным бициклоалканом идут по *син*-пути¹¹⁵. В этих случаях атака всегда происходит с *экзо*-стороны, как при образовании 23¹¹⁶, кроме случаев, когда *экзо*-сторона заблокирована заместителями в положении 7; с такими субстратами преимущественно может идти *эндо*-атака [в частности, эпексидирование (реакция 15-50) и гидроборирование¹¹⁷ (реакция 15-16)] 7,7-диметилнорборнена происходят как *син-эндо*-присоединение, хотя присоединение DCl и CF₃CO₂D к тому же субстрату и его оксимеркурирование (реакция 15-2) представляют собой *син-экзо*-процессы, несмотря на наличие двух метильных групп в положении 7¹¹⁸.



¹¹¹ Griesbaum, K.; Oswald, A. A.; Quiram, E. R.; Naegele, W. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 1952.

¹¹² См. Pasto, D. J.; L'Hermine, G. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 685.

¹¹³ См. Pasto, D. J.; Warren, S. E.; Morrison, M. A. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2837. См., однако, Bartels, H. M.; Boldt, P. *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 40.

¹¹⁴ Henbest, H. B.; McCullough, J. J. *Proc. Chem. Soc.* 1962, 74.

¹¹⁵ См. Traylor, T. G. *Acc. Chem. Res.* 1969, 2, 152.

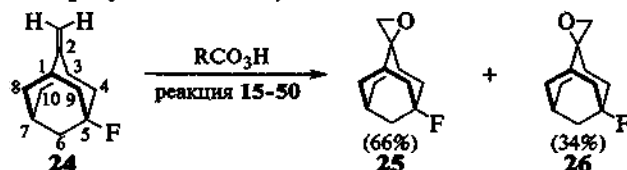
¹¹⁶ Koga, N.; Ozawa, T.; Morokuma, K. *J. Phys. Org. Chem.* 1990, 3, 519.

¹¹⁷ Brown, H. C.; Kawakami, J. H.; Liu, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 2209.

¹¹⁸ Brown, H. C.; Liu, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 600, 2469.

Аналогично свободнорадикальное присоединение к норборнену и подобным молекулам часто идет как *син-экзо*-реакция, хотя известны случаи и *анти*-присоединения, и *эндо*-атаки¹¹⁹.

В определении стороны атаки электрофильными реагентами также играют роль электронные эффекты. В производных адамантана (24) стерические эффекты одинаковы по обе стороны двойной связи. И все же эпексидирование, реакции с дибромкарбеном (реакция 15-64) и гидроборирование (15-16) идут преимущественно с *син*-стороны по отношению к электроноакцепторному атому фтора¹²⁰. В приведенном на схеме примере соединения 25 образуется больше, чем 26.



Аналогичный результат был получен на других субстратах¹²¹: электроноакцепторные группы с эффектом поля ($-I$) направляют атаку с *син*-стороны, влияние $+I$ -групп приводит к *анти*-присоединению, независимо от того, электрофильная ли это атака или нуклеофильная. Этот результат объясняется¹²² гиперконъюгацией (см. т. 1, разд. 2.13): для случая адамантана существует перекрывание между σ^* -орбиталью вновь образующейся связи (между атакующей частицей и C(2) в 24) и заполненными σ -орбиталями связи C_α-C_β с противоположной стороны, и носит название *эффекта Киплака*. Например, так протекает восстановление LiAlH₄ аксиальных 2-метил- или метоксициклогексанонов¹²³. Однако существует мало свидетельств тому, что реакция присоединения метанола к норборнанонам происходит в соответствии с эффектом Киплака¹²⁴. Имеются четыре возможные связи, из них C(3)-C(4) и C(1)-C(9) с *син*-стороны и C(3)-C(10) и C(1)-C(8) — с *анти*. Предпочтительным будет тот путь, при котором входящая группа подойдет к более обогащенной электронами связи с *противоположной* стороны к ней (чтобы перекрыться с ней).

Ранее уже отмечалось, что присоединение Br₂ и HOBr часто происходит по пути *анти*-присоединения вследствие образования ионов бромония и что свободнорадикальная реакция HBr также следует этому пути. При введении в любую из этих реакций циклотексена происходит не просто *анти*-присоединение, кроме того первоначально образующийся продукт отличается и специфичностью конформации, представляя собой в основном диаксиальный конформер¹²⁵. Это объясняется тем, что диаксиальное раскрытие трехчленного цикла обеспечивает максимальное сохранение ком-

¹¹⁹ См. Azovskaya, V. A.; Prilezhaeva, E. N. *Russ. Chem. Rev.* 1972, 41, 516.

¹²⁰ Srivastava, S.; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5874. См. также Bodepudi, V. R.; le Noble, W. J. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2001.

¹²¹ Cieplak, A. S.; Tait, B. D.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8447.

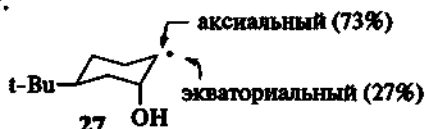
¹²² Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 4540. См. также Jorgensen, W. L. *Chemtracts: Org. Chem.* 1988, 1, 71.

¹²³ Senda, Y.; Nakano, S.; Kunii, H.; Itoh, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1993, 1009.

¹²⁴ Coxon, J. M.; McDonald, D. Q. *Tetrahedron* 1992, 48, 3353.

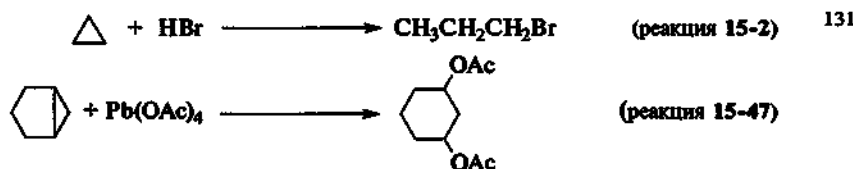
¹²⁵ Read, P. D.; Skell, P. S. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 753, 759.

планарности участвующих реакционных центров в переходном состоянии. И действительно, при расщеплении эпоксидов также образуются диаксиальные продукты¹²⁶. Однако получающийся первоначально диаксиальный продукт может затем превращаться в диэкваториальный конформер; исключения составляют те случаи, когда другие заместители в кольце делают последний конформер менее устойчивым, чем первый. В реакциях свободнорадикального присоединения к циклогексенам, когда циклический интермедиат не образуется, первоначальная атака радикала тоже, как правило, происходит по аксиальному направлению¹²⁷, в результате чего вначале образуется диаксиальный продукт, если общая реакция идет как *анти*-присоединение. Было изучено также направление реакции с несимметричными радикалами¹²⁸, например, преимущественное присоединение радикала (27) к двойной связи с противоположной по отношению к группе OH стороны, в результате которого образовывалось диаксиальное *транс*-соединение¹²⁶.



15.2.4. Присоединение к циклопропановым кольцам¹²⁹

Ранее (т. 1, разд. 4.16.4) уже было показано, что циклопропановые кольца в чем-то напоминают двойные связи¹³⁰. Например, в реакции присоединения циклопропан вступает аналогично соединениям с двойной связью; при этом трехчленные циклы раскрываются.



(В скобках указаны номера аналогичных реакций присоединения к двойной связи.) Другие примеры приведены при рассмотрении реакций 15-3, 15-15 и 15-63.

Присоединение к циклопропанам может идти по любому из четырех обсуждавшихся в этой главе механизмов, но наиболее важен механизм с электрофильной атакой¹³². Реакции присоединения к замещенным ци-

¹²⁶ См. Anselmi, C.; Berti, G.; Catelani, G.; Lecce, L.; Monti, L. *Tetrahedron* 1977, 33, 2771.

¹²⁷ LeBel, N. A.; Czaja, R. F.; DeBoer, A. J. *Org. Chem.* 1969, 34, 3112.

¹²⁸ См. Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1989, 28, 969.

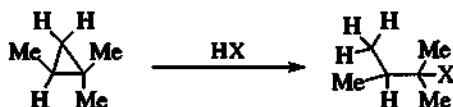
¹²⁹ Charton, M. в Zabicky, J. *The Chemistry of Alkenes*, vol 2., Wiley, NY, 1970, pp. 569–592; Reissig, H. *Top. Curr. Chem.* 1988, 144, 73; Wong, H. N. C.; Hon, M.; Tse, C.; Yip, Y.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* 1989, 89, 165.

¹³⁰ См., однако, Gordon, A. J. *J. Chem. Educ.* 1967, 44, 461.

¹³¹ Moon, S. J. *Org. Chem.* 1964, 39, 3456.

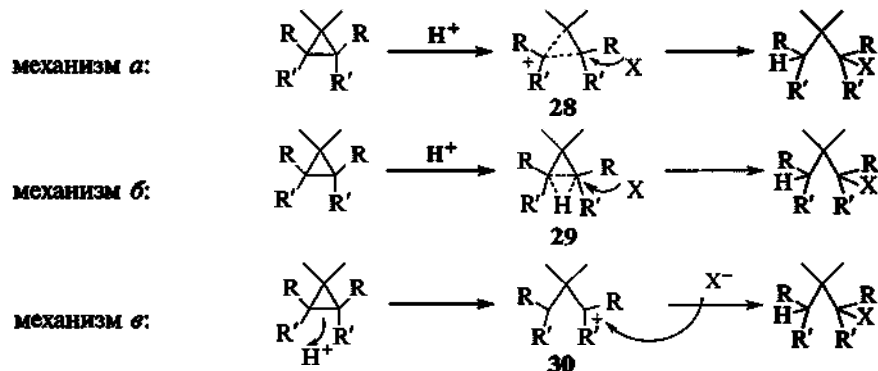
¹³² См. DePuy, C. H. *Top. Curr. Chem.* 1973, 40, 73–101. Перечень ссылок по изучению возможных механизмов см. в Wiberg, K. B.; Kass, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 988.

клопропанам обычно подчиняются правилу Марковникова, хотя известны и исключения; часто эти реакции вообще характеризуются низкой регио-селективностью. Применение правила Марковникова к таким субстратам можно проиллюстрировать на примере взаимодействия 1,1,2-триметилциклопропана с HX ¹³³.



Правило гласит, что электрофил (в данном случае H^+) должен атаковать наиболее гидрогенизированный атом углерода, а нуклеофил должен присоединяться к атому углерода, который лучше стабилизирует положительный заряд (в данном случае скорее к третичному, чем к вторичному атому углерода). Стереохимию реакции можно изучить, исследуя два положения в молекуле продукта — одно, которое связано с электрофилом, а другое — с нуклеофилом. Для первого положения получены разные результаты. Сообщалось и о присоединении со 100%-м сохранением конфигурации¹³⁴, и с 100%-м обращением конфигурации¹³⁵, а также одновременно с частичным сохранением и частичным обращением конфигурации¹³⁶. Атом углерода, связывающийся с нуклеофилом, чаще (но не всегда¹³⁷) претерпевает инверсию конфигурации; с присоединением, как правило, конкурируют элиминирование, перегруппировки и рацемизация, что указывает на то, что во многих случаях в этом положении генерируется положительный заряд.

Для электрофильного присоединения можно предложить по крайней мере три механизма (все механизмы показаны на примере реакции с HX , но аналогичные механизмы можно написать и для других электрофилов):



Механизм α включает образование протонированного по углу циклопропана¹³⁸ (28). Примеры таких ионов уже рассматривались для 2-норбор-

¹³³ Kramer, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 4344.

¹³⁴ См. Hendrickson, J. B.; Boeckman, Jr., R. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 3269.

¹³⁵ См. Hogeveen, H.; Roobeek, C. F.; Volger, H. C. *Tetrahedron Lett.* 1972, 221; Battiste, M. A.; Mackiernan, J. *Tetrahedron Lett.* 1972, 4095. См. также Coxon, J. M.; Steel, P. J.; Whittington, B. I. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4136.

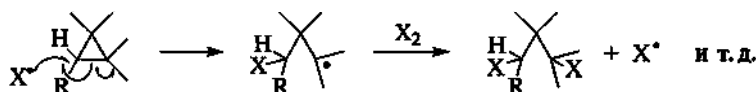
¹³⁶ DePuy, C. H.; Püfischilling, P. C.; Andrist, A. H.; Olson, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 6297.

¹³⁷ Hendrickson, J. B.; Boeckman, Jr., R. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 4491.

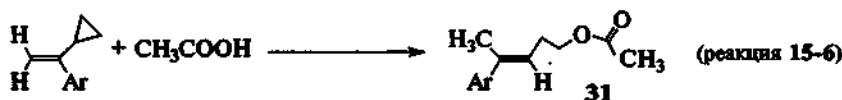
¹³⁸ Collins, C. J. *Chem. Rev.* 1969, 69, 543; Lee, C. C. *Prog. Phys. Org. Chem.* 1970, 7, 129.

нил- и 7-норборненил-катионов (т. 2, разд. 10.6). В случае механизма *b*, интермедиат представляет собой протонированный по ребру циклопропан (29). Механизм *c* — это одностадийная атака ионом H^+ по S_{E2} -типу, приводящая к классическому катиону 30, который затем взаимодействует с нуклеофилом. Хотя все три механизма в том виде, в котором они изображены здесь, предсказывают сохранение конфигурации атома углерода, который соединяется с протоном, механизмы *a* и *c* могут приводить также и к инверсии конфигурации у этого атома углерода. К сожалению, имеющиеся в настоящее время данные не позволяют сделать однозначного вывода о том, какой из механизмов является исключительным путем реакции в каждом случае. Ситуация осложняется возможностью образования более одного протонированного по ребру циклопропана, по крайней мере в некоторых случаях. Имеются строгие доказательства механизма *b* для электрофилов Br^+ и Cl^{+139} и механизма *a* — для D^+ и $Hg^{2+ 140}$. Согласно теоретическим расчетам протонированный по углу 28 намного более стабилен ($\sim 1,4$ ккал/моль, 6 кДж/моль), чем протонированный по ребру 29¹⁴¹. Есть доказательства против механизма *c*¹⁴².

Свободнорадикальное присоединение к циклопропанам изучено гораздо хуже, но известно, что Br_2 и Cl_2 присоединяются к циклопропанам по свободнорадикальному механизму при облучении УФ-светом. Реакция протекает в согласии с правилом Марковникова, причем радикал атакует менее замещенный атом углерода, а вторая группа присоединяется к более замещенному атому углерода. В ряде исследований показано, что реакция стереоспецифична у одного атома углерода (с обращением конфигурации) и нестереоспецифична у другого¹⁴³. Такое поведение можно объяснить следующим механизмом¹⁴⁴:



В некоторых случаях сопряженное присоединение проводили с применением систем, в которых двойная связь находилась в «сопряжении» с циклопропановым кольцом, например¹⁴⁵:



¹³⁹ Coxon, J. M.; Steel, P. J.; Whittington, B. I.; Battiste, M. A. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1383; Coxon, J. M.; Steel, P. J.; Whittington, B. I. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3702.

¹⁴⁰ Lambert, J. B.; Chelius, E. C.; Bible, Jr., R. H.; Hadju, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 1331.

¹⁴¹ Koch, W.; Liu, B.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 3479 и ссылки, приведенные в списке литературы там же.

¹⁴² Wiberg, K. B.; Kass, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 988.

¹⁴³ Maynes, G. G.; Applequist, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 856; Incremona, J. H.; Shea, K. J.; Skell, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 6728; Upton, C. J.; Incremona, J. H. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 523.

¹⁴⁴ См. Wiberg, K. B.; Waddell, S. T.; Laidig, K. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1553.

¹⁴⁵ Sarel, S.; Ben-Shoshan, B. *Tetrahedron Lett.* 1965, 1053. См. также Danishefsky, S. *Acc. Chem. Res.* 1979, 12, 66.

15.3. РЕАКЦИИ

15.3.1. Изомеризация двойных и тройных связей

15-1 Изомеризация



Без катализа переходными металлами для осуществления (*E/Z*)-изомеризации реакционной системе необходимо преодолеть слишком высокий энергетический барьер¹⁴⁶. Катализируемая переходными металлами изомеризация алкенов (*E*) в (*Z*) или (*Z*) в (*E*) хорошо изучена¹⁴⁷. Чаще всего применяется платина, реакции с ее участием характеризуются высокой селективностью¹⁴⁸. Катализируемая палладием изомеризация (*Z*)-алкенов в (*E*)-алкены требует присутствия Bu_3SnH ¹⁴⁹. Однако смесь взятых в равных количествах производных *цис/транс*-стиролов при использовании палладиевого катализатора дает 90%-й выход *транс*-изомеров¹⁵⁰. Изомеризация циклических алкенов с $n \leq 7$ идет с трудом, *цис/транс*-изомеризация циклооктанов происходит в фотохимических условиях¹⁵¹. Известна индуцируемая радикалами (*E/Z*)-изомеризация¹⁵². Изомеризация связи $\text{C}=\text{C}$ в диенах также инициируется фотохимически¹⁵³. В разнообразных реакциях изомеризации алкинов в 1,3-диены возможно использование Rh- и Pd-катализаторов¹⁵⁴.

Для изомеризации двойной связи с образованием новых алкенов используют ряд реагентов. Эти реакции основаны на энергетическом преимуществе α,β -двойных связей над β,γ -двойными связями¹⁵⁵. Аллильные арены ($\text{Ar}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) превращаются в соответствующие (*Z*)-пропениларены ($\text{Ar}-\text{CH}=\text{CHMe}$) при использовании Ru-катализатора¹⁵⁶ или нанесенного на полимер Ir-катализатора¹⁵⁷. В присутствии Rh-катализатора некоторые аллиламины превращаются в енамины с высокой селективностью для (*Z*)-изомера¹⁵⁸. Миграция двойной связи наблюдалась в сульфидах при

¹⁴⁶ Arai, T.; Takahashi, O. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 1837.

¹⁴⁷ См. Dugave, C.; Demange, L. *Chem. Rev.* 2003, 103, 2475. См. Bond, G. C.; Wells, P. B. *Adv. Catal.* 1964, 15, 91; Anderson, J. R.; Baker, B. G. в *Chemisorption and Reactions on Metallic Films*, Vol. 2 Anderson, J. R., Ed. Academic Press, London, 1971, p. 63; Zaera, F. *Langmuir* 1996, 12, 88.

¹⁴⁸ Lee, I.; Zaera, F. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 12174.

¹⁴⁹ Kim, I. S.; Dong, G. R.; Jung, Y. H. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5424.

¹⁵⁰ Yu, J.; Gaunt, M. J.; Spencer, J. B. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 4627.

¹⁵¹ Royzen, M.; Yap, G. P. A.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 3760.

¹⁵² Baag, Md. M.; Kar, A.; Argade, N. P. *Tetrahedron* 2003, 59, 6489.

¹⁵³ Wakamatsu, K.; Takahashi, Y.; Kikuchi, K.; Miyashi, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1996, 2105.

¹⁵⁴ Yasui, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Synlett* 2006, 1783. В целях ознакомления см. Kwong, C. K.-W.; Fu, M. Y.; Lam, C. S.-L.; Toy, P. H. *Synthesis* 2008, 2307.

¹⁵⁵ Lee, P. S.; Du, W.; Boger, D. L.; Jorgensen, W. L. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5448.

¹⁵⁶ Sato, T.; Komine, N.; Hirano, M.; Komiya, S. *Chem. Lett.* 1999, 441.

¹⁵⁷ Baxendale, I. R.; Lee, A.-L.; Ley, S. V. *Synlett* 2002, 516.

¹⁵⁸ Alphonse, F.-A.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 11754. См. Krompiec, S.; Pigulla, M.; Krompiec, M.; Baj, S.; Mrowiec-Bialon, J.; Kasperczyk, J. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 5257.

фотооблучении, индуцируемом синглетным кислородом¹⁵⁹. Многие из этих превращений обсуждаются в реакциях 12-2 (т. 2).

Для сопряженных карбонильных соединений, имеющих в γ -положении [C(4)] атом водорода, возможен вывод двойной связи из сопряженного положения. Например, фотолиз сопряженных эфиров при -40°C в присутствии N,N -диэтиламиноэтанола приводит к несопряженному эфиру¹⁶⁰. Нагревание N -алиламида ($N-C-C=C$) с $\text{Fe}(\text{CO})_5$ дает енамид ($N-C=C-C$)¹⁶¹. Сопряженные альдегиды изомеризуются при использовании тиомочевины ДМФА¹⁶².

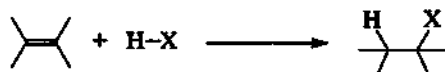
Изомеризации подвержены двойные связи не только углерода. Так, азобензолы ($\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{Ar}$), существующие в виде (Z)- и (E)-изомеров, способны к фотохимической изомеризации¹⁶³.

15.3.2. Реакции, в которых к одному атому углерода присоединяется водород

A. Присоединение галогена к другому атому углерода ненасыщенной связи

15-2 Присоединение галогеноводородов

Гидро-галоген-присоединение



Любой из четырех галогеноводородов способен присоединяться по двойной связи¹⁶⁴. Алкены реагируют как основания Брэнстеда–Лоури с HI , HBr и HF ¹⁶⁵ при комнатной температуре, а реакция с HCl идет менее гладко и обычно требует нагревания¹⁶⁶. Хлористый водород легко присоединяется в присутствии силикагеля. Однако с HF работать трудно, поэтому используют раствор полифтороводорода с пиридином в ТГФ¹⁶⁷.

В отсутствие пероксидов присоединение галогеноводородов к простым алкенам происходит по электрофильному механизму с ориентацией, соответствующей правилу Марковникова¹⁶⁸, при этом π -связь алкена отдает

¹⁵⁹ Clennan, E. L.; Acbisher, D. J. *Org. Chem.* 2002, 67, 1036.

¹⁶⁰ Bargiggia, F.; Piva, O. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 1389.

¹⁶¹ Sergeev, S.; Hesse, M. *Synlett* 2002, 1313.

¹⁶² Phillips, O. A.; Eby, P.; Maiti, S. N. *Synth. Commun.* 1995, 25, 87.

¹⁶³ Carreño, M. C.; García, I.; Ribagorda, M.; Merino, E.; Pieraccini, S.; Spada, G. P. *Org. Lett.* 2005, 7, 2869.

¹⁶⁴ Перечень ссылок приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley–VCH, NY, 1999, pp. 633–636.

¹⁶⁵ См. Sharts, C. M.; Sheppard, W. A. *Org. React.* 1974, 21, 125, pp. 192–198, 212–214; Hudlicky, M. *The Chemistry of Organic Fluorine Compounds*, 2nd ed., Ellis Horwood, Chichester, 1976, pp. 36–41.

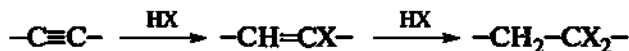
¹⁶⁶ Kropp, P. J.; Daus, K. A.; Tubergen, M. W.; Kepler, K. D.; Wilson, V. P.; Craig, S. L.; Baillargeon, M. M.; Breton, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 3071.

¹⁶⁷ Olah, G. A.; Welch, J. T.; Vankar, Y. D.; Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3872. О родственных методах см. Olah, G. A.; Li, X. *Synlett* 1990, 267.

¹⁶⁸ См. Sergeev, G. B.; Smirnov, V. V.; Rostovshchikova, T. N.; *Russ. Chem. Rev.* 1983, 52, 259; Dewar, M. J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1964, 3, 245.

электронную пару протону в Н-Х. Присоединение следует кинетике второго порядка¹⁶⁹. В присутствии пероксидов присоединение НВг происходит по свободнорадикальному механизму с ориентацией против правила Марковникова (разд. 15.2.1)¹⁷⁰. Следует подчеркнуть, что это справедливо *только* для НВг. Свободнорадикальное присоединение для НН и НСl никогда не наблюдалось даже в присутствии пероксидов; с НСl — крайне редко. В тех редких случаях, когда было отмечено свободнорадикальное присоединение НСl, ориентация по-прежнему соответствовала правилу Марковникова, предположительно из-за образования более стабильного продукта реакции¹⁷¹. Свободнорадикальное присоединение НН, НН и НСl энергетически невыгодно (см. разд. 14.2.1 и 14.3.1). Известно, что в тех же самых условиях присоединение НВг против правила Марковникова происходит даже в отсутствие пероксидов. Это объясняют тем, что субстрат (алкен) адсорбирует кислород воздуха, образуя небольшие количества пероксидов (реакция 14-7). Присоединение по правилу Марковникова можно обеспечить тщательной очисткой субстрата, но практически осуществить это тяжело, поэтому химики предпочитают проводить реакции в присутствии ингибиторов, например фенолов или хинонов, которые предотвращают протекание реакции по свободнорадикальному пути. Присутствие свободнорадикальных инициаторов, таких как пероксиды, не ингибирует ионный путь реакции, но свободнорадикальное присоединение, будучи цепным процессом, идет намного быстрее, чем электрофильная реакция. В большинстве случаев оказывается возможным контролировать механизм (а следовательно, и ориентацию), добавляя пероксиды для проведения свободнорадикального присоединения или ингибиторы для осуществления электрофильного пути, хотя известны случаи, когда реакция по ионному пути идет так быстро, что может конкурировать со свободнорадикальным механизмом, и полного контроля достичь не удастся. Присоединение НВг, НСl и НН по правилу Марковникова с высокими выходами добиваются при использовании межфазного катализа¹⁷². Альтернативные методы присоединения НВг (или НН) против правила Марковникова рассмотрены в т. 2, гл. 12 (реакция 12-31).

Алкены также реагируют в качестве оснований с кислотами (например, с НХ). К тройным связям можно присоединить один¹⁷³ или два эквивалента любого из четырех галогеноводородов:



В соответствии с правилом Марковникова при добавлении 2 экв. образуются геминальные дигалогениды, а не вицинальные изомеры. Хлортриметилсилан при присоединении к алкенам приводит к алкилхлоридам. Например, 1-гексен реагирует с Me_3SiCl в воде с образованием

¹⁶⁹ Boregaud, R.; Newman, H.; Schelpe, A.; Vasco, V.; Hughes, D. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 2002, 810.

¹⁷⁰ См. Thaler, W. A. *Methods Free-Radical Chem.* 1969, 2, 121, pp. 182–195.

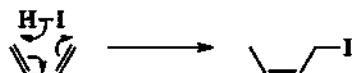
¹⁷¹ Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 3964.

¹⁷² Landini, D.; Rolla, F. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 3527.

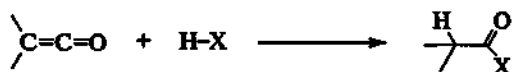
¹⁷³ См. Cousseau, J. *Synthesis* 1980, 805; Kamiya, N.; Chikami, Y.; Ishii, Y. *Synlett* 1990, 675.

2-хлоргексана¹⁷⁴. Обработка алкенов KHF_2 и SiF_4 ведет к алкилфторидам¹⁷⁵, а реакция бромтриметилсилана с алкинами приводит к винилбромидам¹⁷⁶.

Кислоты Брёнстеда–Лоури (например, галогеноводороды) представляют собой электрофильные агенты, поэтому многие полигалоген- и полицианоалкены не реагируют с ними, если условия проведения реакции не способствуют реализации свободнорадикального процесса. Если такие реакции все же проходят, например винилциклопропаны реагируют с раскрытием цикла с образованием гомоаллилхлоридов¹⁷⁷, то они осуществляются по нуклеофильному механизму, т.е. первоначально атакует X^- . Механизм такого типа наблюдается в случае субстратов Михаэля ($\text{C}=\text{C}-\text{Z}$)¹⁷⁸, когда галоген присоединяется к атому углерода, не содержащему связи с группой Z, поэтому даже в присутствии свободнорадикальных инициаторов получается продукт типа $\text{X}-\text{C}-\text{CH}=\text{Z}$. В реакции с сопряженными диенами возможно как 1,2-, так и 1,4-присоединение. Присоединение HI к сопряженным диенам в газовой фазе осуществляется по перициклическому механизму¹⁷⁹:



В родственной реакции при присоединении HX к кетенам¹⁸⁰ получают ацилгалогениды:

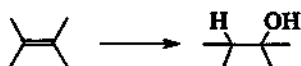


OS I, 166; II, 137, 336; III, 576; IV, 238, 543; VI, 273; VII, 59, 80, 129.

Б. Присоединение кислорода к другому атому углерода ненасыщенной связи

15-3 Гидратация двойных связей

Гидро-гидроксиприсоединение



Гидратацию двойных связей можно осуществить действием воды в присутствии кислотных катализаторов. Наиболее широко применяется серная кислота, но можно использовать и другие кислоты, например

¹⁷⁴ Boudjouk, P.; Kim, B.-K.; Han, B.-H. *Synth. Commun.* 1996, 26, 3479.

¹⁷⁵ Tamura, M.; Shibakami, M.; Kurosawa, S.; Arimura, T.; Sekiya, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 1891.

¹⁷⁶ Su, M.; Yu, W.; Jin, Z. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3771.

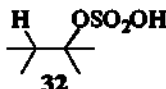
¹⁷⁷ Siriwardana, A. I.; Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 985.

¹⁷⁸ Примеры приведены в работе Marx, J. N. *Tetrahedron* 1983, 39, 1529.

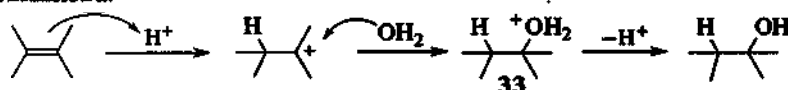
¹⁷⁹ Gorton, P. J.; Walsh, R. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 782. Доказательство того, что перициклический механизм может реализоваться даже для изолированной двойной связи, см. в Sergeev, G. B.; Stepanov, N. F.; Leenson, I. A.; Smirnov, V. V.; Pupyshchev, V. I.; Tyulina, L. A.; Mashyanov, M. N. *Tetrahedron* 1982, 38, 2585.

¹⁸⁰ Tidwell, T. T. *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 273; Seikaly, H. R.; Tidwell, T. T. *Tetrahedron* 1986, 42, 2587; Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *Chem. Soc. Rev.* 1975, 4, 231.

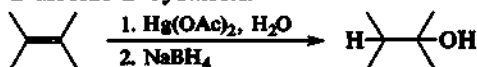
азотную, хлорную или сульфоновые кислоты (*n*-толуолсульфокислоту, метансульфокислоту и т. п.). Здесь действует электрофильный механизм с первоначальной атакой протона π -связи (см. разд. 15.1.1). Отрицательно заряженной атакующей частицей может быть HSO_4^- (или аналогичный ион в случае других кислот), так что вначале образуется 32, который может быть выделен, но в условиях проведения реакции он обычно гидролизуется до спирта (реакция 10-4).



Однако сопряженное основание кислоты — это не единственная частица, которая может атаковать первоначально образующийся карбокатион. В водных средах вода — конкурентный нуклеофил; атака водой дает оксониевый ион 33. Если реакция происходит по этому пути, интермедиат 32 и подобные ему не образуются, а механизм в точности является обратным (согласно принципу микроскопической обратимости) механизму элиминирования $E1$ для спиртов (реакция 17-1)¹⁸¹. Иногда первоначально образующийся карбокатион перегруппировывается в более стабильный ион. Например, гидратация $\text{CH}_2=\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ приводит к $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$. В случае простых алкенов присоединение идет в основном по правилу Марковникова.



Гидратация алкенов происходит быстро в мягких условиях с высокими выходами без перегруппировки при использовании оксимеркурирования¹⁸² (присоединения кислорода и ртути) с последующей обработкой *in situ* боргидридом натрия¹⁸³ (реакция 12-24). Например, при обработке 2-метил-1-бутена ацетатом ртути¹⁸⁴ с последующим действием боргидрида натрия получается 2-метил-2-бутанол:



Описано оксимеркурирование в воде с использованием циклодекстринов в качестве межфазных катализаторов¹⁸⁵.

Этот метод, который применим к моно-, ди-, три- и тетраалкилзамещенным алкенам, а также к фенилзамещенным алкенам, дает почти исключи-

¹⁸¹ См. Vinnik, M. I.; Obratsov, P. A. *Russ. Chem. Rev.* 1990, 59, 63; Liler, M. *Reaction Mechanisms in Sulphuric Acid*, Academic Press, NY, 1971, pp. 210–225.

¹⁸² См. Larock, R. C. *Solvation/Demercuration Reactions in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1986; Kitching, W. *Organomet. React.* 1972, 3, 319; *Organomet. Chem. Rev.* 1968, 3, 61; Oullette, R. J. в Trahanovsky, W. S. *Oxidation in Organic Chemistry* pt. B, Academic Press, NY, 1973, pp. 140–166; House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed., W. A. Benjamin, NY, 1972, pp. 387–396.

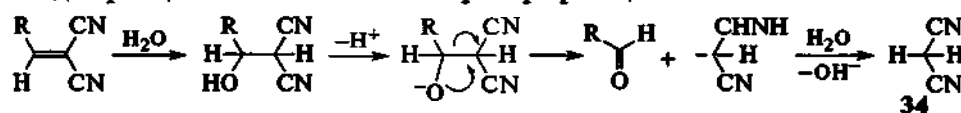
¹⁸³ Brown, H. C.; Geoghegan, Jr., P. J. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 1937; Brown, H. C.; Geoghegan, Jr., P. J.; Lynch, G. J.; Kurek, J. T. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 1941; Barrelle, M.; Apparu, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1972, 2016.

¹⁸⁴ См. Butler, R. N. в Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 4, Wiley, NY, 1981, pp. 1–145.

¹⁸⁵ Abreu, A. R.; Costa, I.; Rosa, C.; Ferreira, L. M.; Lourenco, A.; Santos, P. P. *Tetrahedron* 2005, 61, 11986.

тельное присоединение по правилу Марковникова. В субстрате могут присутствовать гидрокси-, метокси- и ацетоксигруппы, а также галогены, что, как правило, не осложняет реакцию¹⁸⁶. Когда в одной и той же молекуле присутствуют две двойные связи, изменение лиганда ртути позволяет с применением ультразвука оксимеркурировать менее замещенную, не затрагивая другую связь¹⁸⁷. Родственная реакция — обработка алкенов боргидридом цинка на силикагеле — дает смесь вторичных и первичных спиртов в соотношении 35 : 65¹⁸⁸.

При введении в реакцию субстратов типа $C=C-Z$ (Z — группы, перечисленные в разд. 15.1.2) всегда образуется $HO-C-CH_2-Z$, а механизм обычно представляет собой нуклеофильное присоединение¹⁸⁹, хотя если бы имел место механизм электрофильного присоединения, получался бы тот же продукт¹⁹⁰, поскольку катион $HC-C-Z$ будет дестабилизирован положительными зарядами (полными или частичными) на двух соседних атомах. Однако при обработке субстрата O_2 и $PhSiH_3$ при катализе комплексами марганца было получено α -гидроксисоединение $HC-CH(OH)Z$ ¹⁹¹. Присоединение воды к $RCH=CZZ'$ может сопровождаться расщеплением полупродукта с образованием альдегида и CH_2ZZ' (34)¹⁹². Стадия расщепления показана на примере реакции 12-41.



Другие методы гидратации против правила Марковникова обсуждаются при рассмотрении реакции 15-16.

Гидратацию с ориентацией против правила Марковникова можно провести косвенным путем: обработкой алкена смесью $PhCH_2NEt_3BH_4$ и Me_3SiCl (1 : 1) с последующим добавлением водного раствора K_2CO_3 ¹⁹³. Сообщалось о реакции алкенов с $Ti(BH_4)_3$, а затем с водным раствором K_2CO_3 , в результате которой получали «антимарковниковский» спирт¹⁹⁴. Алкены реагируют с PhO_2BH и Nb-катализатором с последующим окислением $NaOO^-$ с образованием спирта¹⁹⁵; также применяют Cr_2TiCl_4 ¹⁹⁶. Сопряженные алкены реагируют с $PhSiH_2$ и кислородом с Mn-катализатором с образованием α -гидроксикетонов¹⁹⁷. Алкены вступают во взаимодействие с молекулярным кислородом в присутствии Co-порфиринового

¹⁸⁶ См. подробные таблицы в Larock, R. C. *Solvation/Demercuration Reactions in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1986, pp. 4-71.

¹⁸⁷ Einhorn, J.; Einhorn, C.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4479.

¹⁸⁸ Campelo, J. M.; Chakraborty, R.; Marinas, J. M. *Synth. Commun.* 1996, 26, 1639.

¹⁸⁹ См. Bernasconi, C. F.; Leonarduzzi, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 5133, 5143.

¹⁹⁰ См. Noyce, D. S.; DeBruin, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 372.

¹⁹¹ Magnus, P.; Scott, D. A.; Fielding, M. R. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4127.

¹⁹² Bernasconi, C. F.; Paschalis, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 5893 и другие работы в этой серии.

¹⁹³ Baskaran, S.; Gupta, V.; Chidambaram, N.; Chandrasekaran, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 903.

¹⁹⁴ Kumar, K. S. R.; Baskaran, S.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 171.

¹⁹⁵ Burgess, K.; Jaspars, M. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6813.

¹⁹⁶ Burgess, K.; van der Donk, W. A. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6817.

¹⁹⁷ Magnus, P.; Payne, A. H.; Waring, M. J.; Scott, D. A.; Lynch, V. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 9725.

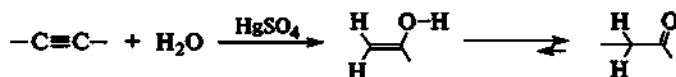
катализатора, а восстановление $P(OMe)_3$ ведет к вторичному спирту¹⁹⁸. Эта методика была использована для гидратации сопряженных диенов¹⁹⁹, хотя сопряженные диены редко гидратируют.

Присоединение воды к эфирам енолов приводит к гидролизу до альдегидов или кетонов (реакция 10-6). Кетены присоединяют воду с образованием карбоновых кислот ($R_2C=C=O \rightarrow R_2COOH$) в реакциях, катализируемых кислотами²⁰⁰.

OS IV, 555, 560; VI, 766. См. также OS V, 818.

15-4 Гидратация тройных связей

Дигидро-оксо-диприсоединение



Гидратацию тройной связи обычно проводят в присутствии ионов солей ртути (чаще всего сульфатов, ацетатов или даже оксидов) в качестве катализатора (реакция Кучерова. — *Прим. перев.*)²⁰¹. В противоположность оксимеркурированию алкенов, ртутьорганический интермедиат в этой реакции неустойчив и теряет ртуть *in situ* с образованием енола. В силу того, что енол изомеризуется в кетон (см. т. 1, разд. 2.14.1), выделяемым соединением и в случае терминальных, и в случае интернальных алкинов будет кетон (группа OH всегда располагается у более замещенного атома углерода через образование более стабильного вторичного винильного карбокатиона). Альдегид дает только ацетилен. В реакции алкинов типа $RC \equiv CR'$ обычно образуются два возможных кетона. Реакцию удобно проводить с суперкислотой Nafion-H (полимерная перфторированная сульфокислота; см. т. 1, разд. 5.1.2), пропитанной оксидом ртути²⁰². Для превращения алкинов в кетоны использовали Au-²⁰³, In-²⁰⁴ и Ru-катализаторы²⁰⁵, а для гидратации алленов — Au(I)-катализатор²⁰⁶. Интернальные алкины при обработке аминифенолом в кипящем диоксане

¹⁹⁸ Matsushita, Y.; Sugamoto, K.; Matsui, T. *Chem. Lett.* 1993, 925.

¹⁹⁹ Matsushita, Y.; Sugamoto, K.; Nakama, T.; Sakamoto, T.; Matsui, T.; Nakayama, M. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 1879.

²⁰⁰ См. Poon, N. L.; Satchell, D. P. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1986, 1485; Tidwell, T. T. *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 273; Selkaly, H. R.; Tidwell, T. T. *Tetrahedron* 1986, 42, 2587; Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *Chem. Soc. Rev.* 1975, 4, 231.

²⁰¹ См. Larock, R. C. *Solvation/Demercuration Reactions in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1986, pp. 123–148; Khan, M. M. T.; Martell, A. E. *Homogeneous Catalysis by Metal Complexes*, Vol. 2, Academic Press, NY, 1974, pp. 91–95. Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1217–1219.

²⁰² Olah, G. A.; Meidar, D. *Synthesis* 1978, 671.

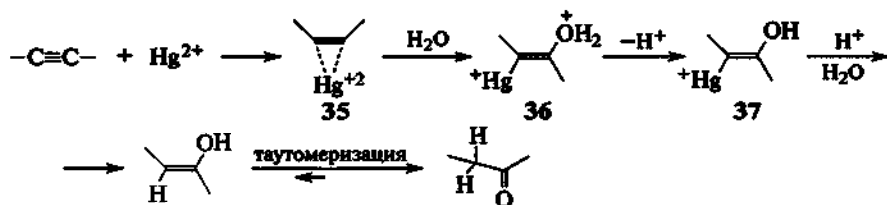
²⁰³ Marion, N.; Ramn, R. S.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 448; Leyva, A.; Corma, A. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 2067.

²⁰⁴ Hirabayashi, T.; Okimoto, Y.; Saito, A.; Morita, M.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Tetrahedron* 2006, 62, 2231.

²⁰⁵ Alvarez, P.; Basetti, M.; Gimeno, J.; Mancini, G. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8467.

²⁰⁶ Zhang, Z.; Lee, S. D.; Fisher, A. S.; Widenhoefer, R. A. *Tetrahedron* 2009, 65, 1794.

в присутствии Pd-катализатора дают соответствующие кетоны²⁰⁷. Лактоны получали из триметилсилилалкенов, содержащих гидроксильную группу, при реакции с молекулярным кислородом, CuCl_2 и Pd-катализатором²⁰⁸. Действие сильной кислоты на карбоновую кислоту, содержащую двойную связь в цепи, приводит к внутримолекулярной дегидратации с образованием γ - и (или) δ -лактонов независимо от первоначального расположения двойной связи в цепи, так как сильная кислота катализирует сдвиг двойной связи (реакции 12-2 и 15-1)²⁰⁹. Двойная связь всегда мигрирует в положение, предпочтительное для реакции — ближе или дальше от карбоксильной группы. Использование добавки цинхониевых алкалоидов ведет к образованию лактонов с умеренной энантиоселективностью²¹⁰.



Первая стадия механизма катализируемой ртутью гидратации состоит в образовании комплекса 35. [Как известно, ионы Hg^{2+} с алкинами образуют комплексы (см. т. 1, разд. 3.3.1).] Вода атакует этот комплекс по механизму типа S_N2 , образуется интермедиат 36, который теряет протон с образованием 37. Гидролиз иона 37 (см. пример в реакции 12-34) дает енол, который таутомеризуется в продукт реакции. Спектр енола был зарегистрирован флэш-фотолизом при фотолитической гидратации фенилацетилен²¹¹. Кроме образования трехчленного циклического комплекса 35 возможно образование стабилизированного ртутью карбокатиона. Такие карбокатионы стабилизируются обратным донированием с металла, в этом случае нуклеофильная атака больше похожа на S_N1 -процесс.

Известны реакции, использующие не металлы, а сильные кислоты. Например, фенилацетилен превращается в ацетофенон в воде при 100 °C с каталитическими количествами Ti_2NH (трифторметансульфонимида) — очень сильной кислоты²¹². При нагревании с муравьиной кислотой простые алкины можно также превратить в кетоны в отсутствие катализатора²¹³. Гидратация терминальных алкинов без использования металлов происходит в воде при микроволновом облучении с образованием метилкетонов²¹⁴.

²⁰⁷ Shimada, T.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 12670.

²⁰⁸ Compain, P.; Goré, J.; Vatiéle, J.-M. *Tetrahedron* 1996, 52, 10405.

²⁰⁹ См. Ansell, M. F.; Palmer, M. H. *Q. Rev. Chem. Soc.* 1964, 18, 211. О катализируемых Rh(I) реакциях в ионных жидкостях см. Oonishi, Y.; Ogura, J.; Sato, Y. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7505.

²¹⁰ Wang, M.; Gao, L. X.; Mai, W. P.; Xia, A. X.; Wang, F.; Zhang, S. B. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 2874.

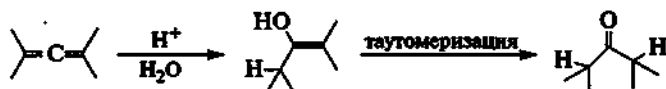
²¹¹ Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Capponi, M.; Wirz, J. *Helv. Chim. Acta* 1986, 69, 1331.

²¹² Tsuchimoto, T.; Joya, T.; Shirakawa, E.; Kawakami, Y. *Synlett* 2000, 1777.

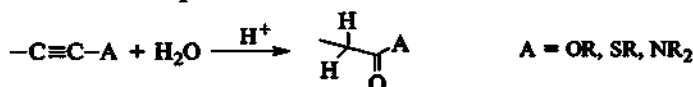
²¹³ Menashe, N.; Reshef, D.; Shvo, Y. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2912.

²¹⁴ Vasudevan, A.; Verzas, M. K. *Synlett* 2004, 631. Можно добавлять кислый катализатор, см. Le Bras, G.; Provot, O.; Peyrat, J.-F.; Alami, M.; Brion, J.-D. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 5497.

1-Селеноалкены (например, $\text{PhSe}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$) взаимодействуют с тозилевой кислотой с TsOH в дихлорметане с образованием селеновых эфиров $[\text{PhSeC}(=\text{O})\text{SH}_2\text{Ph}]$ после обработки водой²¹⁵. Аллены гидратируются до кетонов при катализе кислотами²¹⁶.



Сложные эфиры карбоновых кислот, тиоловые эфиры и амины можно синтезировать с помощью кислотно-катализируемой гидратации соответствующих ацетиленовых простых эфиров, тиоэфиров²¹⁷ и инаминов без ртути-содержащего катализатора²¹⁸.



Механизм реакции представляет собой обычное электрофильное присоединение, скоростьюопределяющей является первая стадия протонирования²¹⁹. Под действием сильных кислот и в отсутствие солей ртути также гидратируются в кетоны некоторые алкены²²⁰.

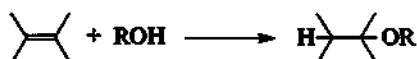
Для гидратации алкинов с образованием продуктов, ориентированных против правила Марковникова, разработан ряд катализаторов²²¹. Например, при нагревании 1-октина в воде, изопропиловом спирте в присутствии Ru -катализатора образуется октаналь²²². Наличие некоторых функциональных групп может повлиять на региоселективность гидратации.

Была описана катализируемая Ni реакция алкинов с аллилфенилсульфидами, сопровождающаяся тиоаллилированием²²³.

OS III, 22; IV, 13; V, 1024.

15-5 Присоединение спиртов и фенолов

Гидро-алкокси-присоединение



Так же как вода присоединяется к алкенам при гидратации с образованием спиртов, спирты присоединяются к алкенам с образованием простых

²¹⁵ Sheng, S.; Liu, X. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2002, 34, 499.

²¹⁶ См. Cramer, P.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2683.

²¹⁷ Braga, A. L.; Martins, T. L. C.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Tetrahedron* 2001, 57, 3297. См. также Brandsma, L.; Bos, H. J. T.; Arens, J. F. в Viehe, H. G. *Acetylenes*, Marcel Dekker, NY, 1969, pp. 751–860.

²¹⁸ Arens, J. F. *Adv. Org. Chem.* 1960, 2, 163; Brandsma, L.; Bos, H. J. T.; Arens, J. F. в Viehe, H. G. *Acetylenes*, Marcel Dekker, NY, 1969, pp. 774–775.

²¹⁹ Banait, N.; Hojatti, M.; Findlay, P.; Kresge, A. J. *Can. J. Chem.* 1987, 65, 441.

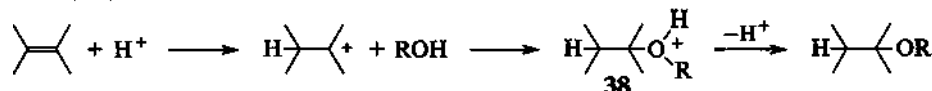
²²⁰ Noyce, D. S.; Schiavelli, M. D. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 845; *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 1020, 1023.

²²¹ Labonne, A.; Kribber, T.; Hintermann, L. *Org. Lett.* 2006, 8, 5853.

²²² Suzuki, T.; Tokunaga, M.; Wakatsuki, Y. *Org. Lett.* 2001, 3, 735. См. также Grotjahn, D. B.; Lev, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 12232.

²²³ Hua, R.; Takeda, H.; Onozawa, S.-Y.; Abe, Y.; Tanaka, M. *Org. Lett.* 2007, 9, 263.

эфиров. Присоединение спиртов и фенолов к двойной связи катализируется кислотами или основаниями. При кислотном катализе механизм реакции соответствует электрофильному присоединению, при котором атакующей π -связью частицей является H^+ . Образуется более стабильный карбокатион, который затем атакует спирт с образованием оксониевого иона (38).



Такое присоединение следует правилу Марковникова. Первичные спирты дают лучшие результаты, чем вторичные, а третичные относительно инертны в этой реакции. Этот метод удобен для получения третичных простых эфиров из подходящих алкенов (например, $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}_2$). Присоединение спиртов к аллильным системам может сопровождаться перегруппировкой, а использование хиральных соединений — приводить к асимметрической индукции²²⁴. В сверхкритических спиртах реакция не требует катализа²²⁵.

Для присоединения к алкенам широко используется катализ металлами. При катализе Pd присоединение спиртов к арилалкенам дает эфиры²²⁶. Система Au(III) — CuCl_2 также катализирует реакцию образования эфиров из спиртов и алкенов²²⁷. Катализ Au(I) межмолекулярного присоединения фенолов приводит к ариловым простым эфирам²²⁸.

Во внутримолекулярной реакции спирты присоединяются к алкенам с образованием циклических эфиров; продукт часто²²⁹ (но не всегда²³⁰) содержит гидроксильную группу. Циклизация с образованием функционализированных тетрагидрофуранов или тетрагидропиранов облегчается соединениями Re²³¹, Ti²³² или Pt²³³. Внутримолекулярному присоединению спиртов к алкенам способствует Pd-катализатор, но в этом процессе иногда возникает проблема с миграцией двойной связи в конечном продукте²³⁴. Производные фурана можно получать из кето-алкенов при использовании CuCl_2 и Pd²³⁵, Cr²³⁶, Ag(I)²³⁷ и лантаноидов²³⁸.

²²⁴ См. Nakamura, H.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 5124.

²²⁵ Kamitanaka, T.; Hikida, T.; Hayashi, S.; Kishida, N.; Matsuda, T.; Harada, T. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8460.

²²⁶ Gligorich, K. M.; Schultz, M. J.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2794.

²²⁷ Zhang, X.; Corma, A. *Chem. Commun.* 2007, 3080.

²²⁸ Yang, C.-G.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6966.

²²⁹ Gruttadauria, M.; Aprile, C.; Riela, S.; Noto, R. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 2213.

²³⁰ Miura, K.; Hondo, T.; Okajima, S.; Nakagawa, T.; Takahashi, T.; Hosomi, A. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6082; Marotta, E.; Foresti, E.; Marcelli, T.; Peri, F.; Righi, P.; Scardovi, N.; Rosini, G. *Org. Lett.* 2002, 4, 4451.

²³¹ McDonald, F. E.; Towne, T. B. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5750.

²³² Lattanzi, A.; Della Sala, G. D.; Russo, M.; Scretti, A. *Synlett* 2001, 1479.

²³³ Qian, H.; Han, X.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 9536.

²³⁴ Rönn, M.; Bäckvall, J.-E.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 7749. См. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 797.

²³⁵ Han, X.; Widenhoefer, R. A. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 1738.

²³⁶ Miki, K.; Nishino, F.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5260.

²³⁷ Yang, C.-G.; Reich, N. W.; Shi, Z.; He, C. *Org. Lett.* 2005, 7, 4553.

²³⁸ Yu, X.; Seo, S. Y.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 7244.

В присутствии золота в качестве катализатора в реакциях с сопряженными кетонами, содержащими алкинильный заместитель, образуются конденсированные соединения с фурановым циклом²³⁹. Отметим, что реакция ненасыщенных спиртов с N-иодсукцинимидом и хиральным Ti-катализатором в ведет к ТГФ с боковой иодаккильной группой с умеренной энантиоселективностью²⁴⁰.

При определенных условиях спирты присоединяются к алкинам с образованием виниловых эфиров. В избытке спирта и в присутствии Pt-²⁴¹ или Au-катализаторов²⁴² интернальные алкины превращаются в кетали. Реакция присоединения спиртов к алкинам очень удобна для синтеза гетероциклических соединений. Этим методом получены производные дигидрофуранов²⁴³, фуранов²⁴⁴, бензофуранов²⁴⁵ и пиранов²⁴⁶. Тетрагидрофураны с экзоциклической двойной связью (винилидентетрагидрофураны) получали из ацетиленовых спиртов при катализе карбонатом серебра²⁴⁷.

Аллиены, которые реагируют со спиртами, и алленовые спирты были превращены в производные ТГФ с винильной группой в α -положении при использовании дифенилиодониевых солей²⁴⁸. В присутствии аллилбромидов и Pd-катализатора использование алленовых спиртов ведет к образованию дигидрофуранов с аллильным заместителем²⁴⁹. Известна катализируемая Au(I) внутримолекулярная реакция спиртов с алленами²⁵⁰. Внутримолекулярное присоединение спиртов к алленам позволяет получать циклические виниловые эфиры²⁵¹.

Функционально замещенные простые эфиры могут быть получены в присутствии других реагентов. В метаноле с реагентом R-Se-Br алкены превращаются в селеналкиловые эфиры (MeO-C-C-SeR)²⁵².

Иногда реакцию катализируют основаниями. Для таких субстратов более приемлема нуклеофильная атака по двойной связи, например, с полигалогеналкенами и алкенами типа C=C-Z реакции лучше проводить в щелочных растворах, где атакующей частицей является RO⁻²⁵³. Реакция

²³⁹ Yao, T.; Zhang, X.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 11164.

²⁴⁰ Kang, S. H.; Park, C. M.; Lee, S. B.; Kim, M. *Synlett* 2004, 1279.

²⁴¹ Hartman, J. W.; Speary, L. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3787.

²⁴² Antonietti, S.; Genin, E.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 9976; Santos, L. L.; Ruiz, V. R.; Sabater, M. J.; Corma, A. *Tetrahedron* 2008, 64, 7902.

²⁴³ Gabriele, B.; Salerno, G.; Lauria, E. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 7687.

²⁴⁴ Qing, F. L.; Gao, W.-Z.; Ying, J. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 2003. См. Kel'in, A. V.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 95.

²⁴⁵ Nan, Y.; Miao, H.; Yang, Z. *Org. Lett.* 2000, 2, 297. См. также Arcadi, A.; Cacchi, S.; DiGiuseppe, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Synlett* 2002, 453.

²⁴⁶ Davidson, M. H.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* 2004, 6, 1601.

²⁴⁷ Pale, P.; Chuche, J. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 1019.

²⁴⁸ К алленам также добавляли фенильные группы. Kang, S.-K.; Baik, T.-G.; Kulak, A. N. *Synlett* 1999, 324.

²⁴⁹ Ma, S.; Gao, W. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6104.

²⁵⁰ Zhang, Z.; Widenhofer, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 283.

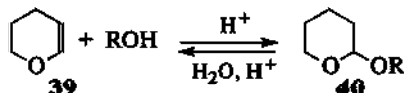
²⁵¹ Mukai, C.; Ohta, M.; Yamashita, H.; Kitagaki, S. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6867.

²⁵² Back, T. G.; Moussa, Z.; Parvez, M. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 499.

²⁵³ См. Chambers, R. D.; Mobbs, R. H. *Adv. Fluorine Chem.* 1965, 4, 51, pp. 53–61.

с субстратом типа $C=C-Z$ относится к реакциям присоединения по Михаэлю, группа RO атакует по стороне, противоположной Z²⁵⁴.

Поскольку тройные связи более восприимчивы к нуклеофильной атаке, чем двойные, можно ожидать, что основания будут катализировать присоединение особенно эффективно. Действительно, эфиры енолов и ацетали этим путем удалось синтезировать²⁵⁵. Поскольку эфиры енолов более подвержены электрофильной атаке, чем тройные связи, присоединение спиртов к эфирам енолов можно также катализировать кислотами²⁵⁶.



Одно из применений этой реакции — защита OH-групп первичных и вторичных спиртов²⁵⁷ и фенолов²⁵⁸ с помощью дигидропирана (39). По завершении реакции 40 легко расщепляется при действии разбавленных кислот (реакция 10-6). Скорость реакции катализируемого основаниями присоединения по тройной связи уменьшается при переходе от первичных спиртов к третичным; фенолы реагируют в более жестких условиях.

Фотохимическое присоединение спиртов к некоторым алкенам²⁵⁹ (циклогексенам, циклопентенам) происходит в присутствии таких фотосенсибилизаторов, как бензол. Здесь реализуется электрофильный механизм, а ориентация соответствует правилу Марковникова. Алкены реагируют в первых возбужденных триплетных состояниях²⁶⁰.

Упомянутую при рассмотрении реакции 15-3 методику алкокси-меркурирования—демеркурирования можно модифицировать для синтеза простых эфиров (ориентация по Марковникову), используя на стадии оксимеркурирования в качестве растворителя ROH²⁶¹ (например, из 2-метил-1-бутена в этаноле получали EtMe₂COEt²⁶²). Первичные и вторичные спирты дают хорошие выходы с ацетатом ртути, но для третичных спиртов необходимо использовать трифторацетат ртути²⁶³. Однако и с этим реагентом дитретичный простой эфир получить не удастся. Можно комбинировать спиртовые реагенты с другими реагентами. Реакция алкенов с нодом и аллиловым спиртом в присутствии HgO дает винциальный подзамещенный простой эфир²⁶⁴. Ненасыщенные спирты реагируют с три-

²⁵⁴ См. Farnsworth, M. V.; Cross, M. J.; Louie, J. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 7441.

²⁵⁵ Shostakovskii, M. F.; Trofimov, B. A.; Atavin, A. S.; Lavrov, V. I. *Russ. Chem. Rev.* 1968, 37, 907.

²⁵⁶ См. Kresge, A. J.; Yin, Y. J. *Phys. Org. Chem.* 1989, 2, 43.

²⁵⁷ См. Bolitt, V.; Mioskowski, C.; Shin, D.; Falek, J. R. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4583.

²⁵⁸ См. Johnston, R. D.; Marston, C. R.; Krieger, P. E.; Goem G. L. *Synthesis* 1988, 393.

²⁵⁹ См. Wan, P.; Yates, K. *Rev. Chem. Intermed.* 1984, 5, 157.

²⁶⁰ Marshall, J. A. *Acc. Chem. Res.* 1969, 2, 33.

²⁶¹ См. Larock, R. C. *Solvation/Demercuration Reactions in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1986, pp. 162–345.

²⁶² Brown, H. C.; Rei, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 5646.

²⁶³ Brown, H. C.; Kurek, J. T.; Rei, M.; Thompson, K. L. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2551; 1985, 50, 1171.

²⁶⁴ Talybov, G. M.; Mekhtieva, V. Z.; Karaev, S. F. *Russ. J. Org. Chem.* 2001, 37, 600.

лактонов катализируется соединениями Pd^{274} . Ацетат таллия также облегчает реакцию циклизации²⁷⁵. Диеновые карбоновые кислоты циклизуются при использовании уксусной кислоты и Pd -катализатора, а получающиеся при этом лактоны содержат в своей молекуле еще и ацетатную группу²⁷⁶.

Тройная связь при обработке кислотами дает эфиры енолов²⁷⁷ или ацилалли. В качестве катализаторов обычно используют соли ртути²⁷⁸, тогда интермедиаты представляют собой винилртутные соединения $(\text{RO}_2\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{HgX})^{279}$; сообщалось также о катализе комплексами Ru^{280} . Терминальные алкины $(\text{RC}\equiv\text{CH})$ реагируют с CO_2 , вторичными аминами $(\text{R}'_2\text{NH})$ и комплексным катализатором Ru с образованием карбаматов енолов $[\text{RCH}=\text{CHOC}(=\text{O})\text{NR}]^{281}$. Если реакцию также можно провести внутримолекулярно, можно получить ненасыщенные лактоны²⁸². Циклические ненасыщенные лактоны (интернальные виниловые эфиры) получали из ацетиленовых карбоновых кислот с использованием катализаторов Pd^{283} или Ru^{284} . Сложные эфиры карбоновых кислот можно также синтезировать присоединением к алкенам диацетилперхлоратов²⁸⁵. Механизм таких реакций, катализируемых Cu , — свободнорадикальный.

Алленовые карбоновые кислоты циклизуются в бутенолиды в присутствии хлорида меди(II)²⁸⁶. Алленовые эфиры превращаются в бутенолиды при обработке уксусной кислотой и LiBr^{287} . Циклические карбонаты можно получить из алленовых спиртов с использованием диоксида углерода и катализа Pd^{288} . Карбоновые кислоты реагируют с кетенами с образованием ангидридов²⁸⁹, а уксусный ангидрид получают этим методом в промышленности $[\text{CH}_2=\text{C}=\text{O} + \text{MeCO}_2\text{H} \rightarrow (\text{MeC}=\text{O})_2\text{O}]$.

Сульфокислоты присоединяются к алкенам и алкинам. Реакция алкинов с *n*-толуолсульфокислотой и обработка силикагелем приводит

²⁷⁴ Larock, R. C.; Hightower, T. R. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 5298; Annby, U.; Stenkula, M.; Andersson, C.-M. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 8545.

²⁷⁵ Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R. *Synth. Commun.* 1992, 22, 399.

²⁷⁶ Verboom, R. C.; Persson, B. A.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 3102.

²⁷⁷ Goossen, L. J.; Paetzold, J.; Koley, D. *Chem. Commun.* 2003, 706. См. Hua, R.; Tian, X. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5782.

²⁷⁸ См. Bianchini, C.; Meli, A.; Peruzzini, M.; Zanobini, F.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Organometallics* 1990, 9, 1155.

²⁷⁹ Bassetti, M.; Floris, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1988, 227; Grishin, Yu. K.; Bazhenov, D. V.; Ustyuyuk, Yu. A.; Zefirov, N. S.; Kartashov, V. R.; Sokolova, T. N.; Skorobogatova, E. V.; Chernov, A. N. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4631.

²⁸⁰ Mitsudo, T.; Hori, Y.; Yamakawa, Y.; Watanabe, Y. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2230.

²⁸¹ Mahé, R.; Sasaki, Y.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1518.

²⁸² См. Sofia, M. J.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2331. Перечень других примеров приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, p. 1895.

²⁸³ Liao, H.-Y.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 3711.

²⁸⁴ Jiménez-Tenorio, M.; Puerta, M. C.; Valerga, P.; Moreno-Dorado, F. J.; Guerra, F. M.; Massanet, G. M. *Chem. Commun.* 2001, 2324.

²⁸⁵ Kharasch, M. S.; Fono, A. *J. Org. Chem.* 1959, 24, 606; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 1572.

²⁸⁶ Ma, S.; Wu, S. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 9314.

²⁸⁷ Ma, S.; Li, L.; Wei, Q.; Xie, H.; Wang, G.; Shi, Z.; Zhang, J. *Pure. Appl. Chem.* 2000, 72, 1739.

²⁸⁸ Uemura, K.; Shiraishi, D.; Noziri, M.; Inoue, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1999, 72, 1063.

²⁸⁹ См. Blake, P. G.; Vayjooee, M. H. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1976, 1533.

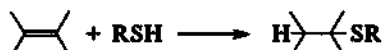
к винилсульфонату ($C=C-OSO_2Tol$)²⁹⁰. Циклические сульфонаты можно синтезировать реакцией солей аллилсульфонатов ($C=C-C-OSO_3^-$) с нитратом серебра в ацетонитриле, содержащем избыток брома и каталитические количества воды²⁹¹. Сульфонаты образуются при реакции алкенов с $PhIO$ и 2 экв. Me_2SiSO_3Cl ²⁹².

OS III, 853; IV, 261, 417, 444; V, 852, 863; VII, 30, 411. См. также OS I, 317.

В. Присоединение серы к другому атому углерода ненасыщенной связи

15-7 Присоединение сероводорода и тиолов

Гидро-алкилтио-присоединение



Сероводород (H_2S) и тиолы присоединяются к алкенам с образованием алкилтиолов и сульфидов по электрофильному, нуклеофильному или свободнорадикальному механизмам²⁹³. В отсутствие инициаторов присоединение к простым алкенам осуществляется по электрофильному механизму, аналогичному реакции 15-5; при этом соблюдается правило Марковникова. Однако эта реакция очень медленная, и если не использовать катализ кислотами Брёнстеда–Лоури или Льюиса, она либо не идет, либо требует очень жестких условий. Например, эту реакцию можно провести в концентрированной H_2SO_4 ²⁹⁴ или при добавлении $AlCl_3$ ²⁹⁵. В присутствии свободнорадикальных инициаторов H_2S и тиолы присоединяются к двойным и тройным связям по свободнорадикальному механизму с ориентацией вопреки правилу Марковникова²⁹⁶. Присоединение тиолов против правила Марковникова к виниловым эфирам не требует ни растворителей, ни катализаторов²⁹⁷ и облегчается присутствием воды²⁹⁸.

Региоселективность можно контролировать добавками. Так, стирол реагирует с тинофенолом с образованием преимущественно продукта с ориен-

²⁹⁰ Braga, A. L.; Emmerich, D. J.; Silveira, C. C.; Martins, T. L. C.; Rodrigues, O. E. D. *Synlett* 2001, 371.

²⁹¹ Steinmann, J. E.; Phillips, J. H.; Sanders, W. J.; Kiessling, L. L. *Org. Lett.* 2001, 3, 3557.

²⁹² Bassindale, A. R.; Katampe, I.; Maesano, M. G.; Patel, P.; Taylor, P. G. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7417.

²⁹³ См. Wardell, J. L. в Patai, S. *The Chemistry of the Thiol Group*, pt. 1, Wiley, NY, 1974, pp. 169–178.

²⁹⁴ Shostakovskii, M. F.; Kul'bovskaya, N. K.; Gracheva, E. P.; Laba, V. I.; Yakushina, L. M. *J. Gen. Chem. USSR* 1962, 32, 707.

²⁹⁵ Bellef, M.; Zamboni, R. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1230.

²⁹⁶ См. Voronkov, M. G.; Martynov, A. V.; Mirskova, A. N. *Sulfur Rep.*, 1986, 6, 77; Griesbaum, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1970, 9, 273; Oswald, A. A.; Griesbaum, K. в Kharasch, N.; Meyers, C. Y. *Organic Sulfur Compounds*, Vol. 2, Pergamon, Elmsford, NY, 1966, pp. 233–256; Stacey, F. W.; Harris, Jr., J. F. *Org. React.* 1963, 13, 150, pp. 165–196, 247–324.

²⁹⁷ Lou, F.-W.; Xu, J.-M.; Liu, B.-K.; Wu, Q.; Pan, Q.; Lin, X.-F. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8815. О катализируемых $Ce(III)$ реакциях, идущих в отсутствие растворителя, см. Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Libero, F. M. *Synlett* 2010, 790.

²⁹⁸ Ranu, B. C.; Mandal, T. *Synlett* 2007, 925; Ranu, B. C. *Can. J. Chem.* 2009, 87, 1605.

тацией против правила Марковникова, тогда как присоединение тиофенола в присутствии монтмориллонита K-10 (глинистый минерал, наноглина) дает в основном продукт присоединения по правилу Марковникова²⁹⁹. В то же время продуктами присоединения тиофенола к алкенам на цеолите являются «антимарковниковские» сульфиды³⁰⁰. По существу, направление ориентации можно использовать для установления типа реализующегося механизма. В реакции свободнорадикального присоединения можно ввести H_2S , RSH (R могут быть первичными, вторичными, третичными), $ArSH$ или $RCOSH$ ³⁰¹. Фрагмент R может содержать различные функциональные группы. Алкены, к которым идет присоединение, могут быть терминальными, интернальными, иметь разветвления и циклическую структуру, содержать различные функциональные группы, включая OH , $COOH$, $COOR$, NO_2 , RSO_2 и др. Присоединение Ph_3SiSH к терминальным алкенам в радикальных условиях дает первичные тиолы³⁰².

Алкины реагируют с тиолами с образованием винилсульфидов. Присоединение к алкинам 1 или 2 мол. экв. RSH приводит к образованию сульфидов³⁰³ или дитиокеталей соответственно. Тиолы также присоединяются к алкинам в присутствии Pd -катализатора с образованием винилсульфидов³⁰⁴. Тиолы присоединяются к алкенам в фотохимических условиях; реакцию можно проводить внутримолекулярно с образованием циклических тиоэфиров³⁰⁵. Тиокарбонатная группа может сыграть роль тиолов в превращении алкенов в алкилтиолы в присутствии $TiCl_4$ и CuO ³⁰⁶. Сульфокислоты присоединяются к алкенам с образованием винилсульфонатов в присутствии Au -катализатора³⁰⁷. Катализ реакции карбонатом цезия обеспечивает получение винилсульфидов с хорошей (Z)-селективностью³⁰⁸. Соответствующие винилсульфиды образуются в реакции алкинов с тиолами в присутствии Rh ³⁰⁹, In ³¹⁰, органических производных актинидов³¹¹, циркония³¹² или Pt ³¹³. Аналогичных результатов можно добиться и в отсутствие растворителя при использовании систе-

²⁹⁹ Kanagasabapathy, S.; Sudalai, A.; Benicewicz, B. C. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3791.

³⁰⁰ Kumar, P.; Pandey, R. K.; Hegde, V. R. *Synlett* 1999, 1921.

³⁰¹ Janssen, M. J. в Patai, S. *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, Wiley, NY, 1969, pp. 720–723.

³⁰² Haché, B.; Gareau, Y. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 1837.

³⁰³ См. Arjona, O.; Medel, R.; Rojas, J.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6369.

³⁰⁴ Kuniyasu, H.; Ogawa, A.; Sato, K.-I.; Ryu, I.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 5902.

³⁰⁵ Kirpichenko, S. V.; Tolstikova, L. L.; Suskova, E. N.; Voronkov, M. G. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3889.

³⁰⁶ Mukaiyama, T.; Saitoh, T.; Jona, H. *Chem. Lett.* 2001, 638.

³⁰⁷ Cui, D.-M.; Meng, Q.; Zheng, J.-Z.; Zhang, C. *Chem. Commun.* 2009, 1577.

³⁰⁸ Kondoh, A.; Takami, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 6468.

³⁰⁹ Cao, C.; Fraser, L. R.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 17614; Yang, J.; Sabarre, A.; Fraser, L. R.; Patrick, B. O.; Love, J. A. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 182.

³¹⁰ Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Raju, A.; Ravindar, K.; Baishya, G. *Chem. Lett.* 2007, 36, 1474.

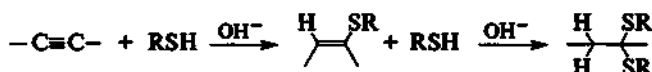
³¹¹ Weiss, C. J.; Wobser, S. D.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 2062.

³¹² Weiss, C. J.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 10533.

³¹³ Yamashita, F.; Kuniyasu, H.; Terao, J.; Kambe, N. *Org. Lett.* 2008, 10, 101.

мы $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ ³¹⁴. Возможен альтернативный вариант проведения реакции терминальных алкинов с $\text{Cr}_2\text{Zr(H)Cl}$ с последующей обработкой PhSCl ; получающиеся винилсульфиды содержат PhS -группу с менее замещенной стороны (PhCH=CHSPh)³¹⁵. Внутримолекулярное присоединение тиолов к единам в присутствии Pd -катализатора ведет к замещенным производным тиофена³¹⁶. Алкены реагируют с дифенилдисульфидом в присутствии GaCl_3 с образованием соединения с двумя фенилтиогруппами (PhS-C-C-SPh)³¹⁷. Реакция алкинов с дифенилдисульфидом в присутствии Pd -катализатора приводит к бис(винил)сульфидам (PhS-C=C-SPh)³¹⁸.

При присоединении тиолов к субстратам, чувствительным к нуклеофильной атаке, реакция катализируется основаниями и идет по нуклеофильному механизму. Такими субстратами могут быть акцепторы Михаэля³¹⁹, а также полигалогеналкены или соответствующие алкины²⁵⁵. Как и в случае реализации свободнорадикального механизма, алкины могут давать либо виниловые тиоэфиры, либо тиоацетали:



В любом случае первоначальным продуктом присоединения H_2S к двойной связи является тиол, который способен присоединяться к другой молекуле алкена, поэтому часто образуются сульфиды: $\text{C}=\text{C} \rightarrow \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{S}-\text{C}-\text{C}-\text{H}$. Присоединение кетенов к тиолам аналогично присоединению к спиртам: в качестве продуктов получают сложные эфиры тиолов $[\text{R}_2\text{C}=\text{C}=\text{O} + \text{RSH} \rightarrow \text{R}_2\text{CHCOSR}]$ ³²⁰.

Производные селена (RSeH) присоединяются подобно тиолам³²¹. Винилселениды синтезируют из алкинов с использованием дифенилдиселенида и боргидрида натрия³²². Катализируемые Pd(II) реакции PhSeH с алкинами в пиридине также приводят к соответствующим винилселенидам³²³.

Сопряженное присоединение тиолов к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям обсуждается в реакции 15-31.

OS III, 458; IV, 669; VIII, 302. См. также OS VIII, 458.

³¹⁴ Silva, M. S.; Lara, R. G.; Marczewski, J. M.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 1927.

³¹⁵ Huang, X.; Zhong, P.; Guo, W.-r. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1999, 31, 201.

³¹⁶ Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A. *Org. Lett.* 2000, 2, 351.

³¹⁷ Usugi, S.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* 2004, 6, 601.

³¹⁸ Ananikov, V. P.; Beletskaya, I. P. *Org. Biomol. Chem.* 2004, 2, 284.

³¹⁹ См. Gassman, P. G.; Gilbert, D. P.; Cole, S. M. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3233.

³²⁰ См. Blake, A. J.; Friend, C. L.; Outram, R. J.; Simpkins, N. S.; Whitehead, A. J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 2877.

³²¹ Kuniyasu, H.; Ogawa, A.; Sato, K.-I.; Ryu, I.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5525.

³²² Dabdoub, M. J.; Baroni, A. C. M.; Lenardão, E. J.; Gianeti, T. R.; Hurtado, G. R. *Tetrahedron* 2001, 57, 4271.

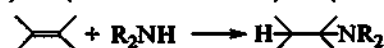
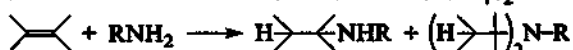
³²³ Kamiya, I.; Nishinaka, E.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 696.

Г. Присоединение азота и фосфора к другому атому углерода ненасыщенной связи

15-8 Присоединение аммиака и аминов, фосфинов и родственных соединений³²⁴

Гидро-амино-присоединение

Гидро-фосфино-присоединение



В отдельных случаях к алкенам можно присоединить аммиак и первичные амины³²⁵. Поскольку аммиак и амины представляют собой значительно более слабые кислоты, чем вода, спирты и тиолы (см. реакции 15-3, 15-5 и 15-7), и вследствие того, что кислоты практически не катализируют эти реакции (так как под их действием NH_3 превращается в NH_4^+), это превращение не может следовать электрофильному механизму. И если даже реакция с обычными алкенами идет, то выходы очень низкие, кроме случаев проведения процессов в жестких условиях (например, при 178–200 °C, 800–1000 атм и в присутствии металлического натрия для реакции аммиака с этиленом³²⁶). Известна, однако, катализируемая H^+ реакция, в которой производные анилина присоединяются к алкенам в присутствии солей алюминия с выходами 20–90%, определяемыми строением субстрата³²⁷.

В условиях межфазного катализа присоединение азотсодержащих соединений к алкенам и алкинам протекает гладко³²⁸. Амины можно присоединить к некоторым неактивированным алкенам при использовании катализаторов Pd^{329} , Rh^{330} , In^{331} , Ti^{332} , Fe^{333} , Ta^{334} , Au^{335} , Y^{336} , Mo^{337}

³²⁴ Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* 2008, 108, 3795.

³²⁵ См. Gasc, M. B.; Lattes, A.; Périé, J. J. *Tetrahedron* 1983, 39, 703; Pines, H.; Stalick, W. M. *Base-Catalyzed Reactions of Hydrocarbons and Related Compounds* Academic Press, NY, 1977, pp. 423–454; Beller, M.; Breindl, C.; Eichberger, M.; Hartung, C. G.; Seayad, J.; Thiel, O. R.; Tillack, A.; Trauthwein, H. *Synlett* 2002, 1579. О селективности см. в Tillack, A.; Khedkar, V.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8875.

³²⁶ Howk, B. W.; Little, E. L.; Scott, S. L.; Whitman, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 1899.

³²⁷ Anderson, L. L.; Arnold, J.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14542.

³²⁸ В целях ознакомления см. Doye, S. *Synlett* 2004, 1653.

³²⁹ См. Gasc, M. B.; Lattes, A.; Périé, J. J. *Tetrahedron* 1983, 39, 703; Bäckvall, J. *Adv. Met.-Org. Chem.* 1989, 1, 135. См. также Rogers, M. M.; Kotov, V.; Chatwichten, J.; Stahl, S. S. *Org. Lett.* 2007, 9, 4331. См. также Singer, R. A.; Doré, M.; Sieser, J. E.; Berliner, M. A. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 3727.

³³⁰ Образуется «антимарковниковский» амин: Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 2702; Routaboul, L.; Buch, C.; Klein, H.; Jackstell, R.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 7401. Об изучении механизма см. в Takaya, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5756.

³³¹ Huang, J.-M.; Wong, C.-M.; Xu, F.-X.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 3375.

³³² Kaspar, L. T.; Fingerhut, B.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 5972.

³³³ Michaux, J.; Terrasson, V.; Marque, S.; Wehbe, J.; Prim, D.; Campagne, J.-M. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 2601.

³³⁴ Herzon, S. B.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 6690.

³³⁵ Hesp, K. D.; Stradiotto, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 18026.

³³⁶ O'Shaughnessy, P. N.; Scott, P. *Tetrahedron Asymmetry* 2003, 14, 1979.

³³⁷ Srivastava, R. S.; Nicholas, K. M. *Chem. Commun.* 1996, 2335.

и различных редкоземельных лантаноидных катализаторов³³⁸. 1,3-Диены³³⁹, а также аллены³⁴⁰ подвергаются гидроаминированию в присутствии Au-катализатора. Нуклеофильную атаку облегчает комплексообразование с металлом, которое уменьшает электронную плотность двойной связи³⁴¹. Реакция идет против правила Марковникова³⁴². Амины реагируют с диенами и Pd-катализатором с образованием алиламинов³⁴³. Диенамины реагируют в присутствии Sm-катализатора с образованием 2-алкенилпирролидинов³⁴⁴. Изучение реакции гидроаминирования алкенов, катализируемой Au(I)³⁴⁵, привело к предположению о том, что механизм включает замещение лиганда в активной Au-частице с последующей атакой азотсодержащим нуклеофилом активированной двойной связи и переносом протона от NH₂-группы к ненасыщенному атому углерода.

Замыкание цикла — широко используемый вариант этой реакции. Было описано внутримолекулярное присоединение амина к алкену с образованием пирролидинов с применением катализаторов Pd³⁴⁶, Rh³⁴⁷, Sc³⁴⁸, Sm³⁴⁹, Ti³⁵⁰, Zr³⁵¹ и Lu³⁵², лантаноидных³⁵³ и Y-реагентов³⁵⁴. Внутримолекулярная катализируемая кальцием реакция аминокленов приводит к циклическим аминам³⁵⁵. Алкениламины дают циклические амины в качестве главного продукта с хорошим выходом при обработке *n*-бутиллитием³⁵⁶. В реакции вторичных аминов с бутиллитием генерируется амидное основание, взаимодействующее с алкенами с образованием алкиламинов³⁵⁷, в случае внутримолекулярного присоединения продуктом является пирролидин³⁵⁸. Таким же способом можно получать пирролы³⁵⁹.

³³⁸ Hultsch, K. C. *Org. Biomol. Chem.* 2005, 3, 1819; Yin, P.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* 2009, 11, 3791. См. Reznichenko, A. L.; Nguyen, H. N.; Hultsch, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 8984.

³³⁹ Brouwer, C.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 1744.

³⁴⁰ Nishina, N.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 3314.

³⁴¹ См. Hegedus, L. S.; Åkermark, B.; Zetterberg, K.; Olsson, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 7122.

³⁴² См. Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 14286.

³⁴³ Minami, T.; Okamoto, H.; Ikeda, S.; Tanaka, R.; Ozawa, F.; Yoshifuji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 4501.

³⁴⁴ Hong, S.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7886.

³⁴⁵ Kovács, G.; Ujaque, G.; Lledós, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 853.

³⁴⁶ Ney, J. E.; Wolfe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8644. См. также Sakai, N.; Ridder, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8134; Rogers, M. M.; Wendlandt, J. E.; Guzei, I. A.; Stahl, S. S. *Org. Lett.* 2006, 8, 2257.

³⁴⁷ Takemiyu, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 6042; Liu, Z.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 1570.

³⁴⁸ Kim, J. Y.; Livinghouse, T. *Org. Lett.* 2005, 7, 4391.

³⁴⁹ Quinet, C.; Ates, A.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 5032.

³⁵⁰ Müller, C.; Loos, C.; Schulenberg, N.; Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 2499.

³⁵¹ Kim, H.; Lee, P. H.; Livinghouse, T. *Chem. Commun.* 2005, 5205; Yang, L.; Xu, L.-W.; Zhou, W.; Gao, Y.-H.; Sun, W.; Xia, C.-G. *Synlett* 2009, 1167.

³⁵² Gribov, D. V.; Hultsch, K. C.; Hampel, F. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 3748.

³⁵³ Ryu, J.-S.; Marks, T. J.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* 2001, 3, 3091. См. Hong, S.; Tian, S.; Metz, M. V.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 14768.

³⁵⁴ Kim, Y. K.; Livinghouse, T.; Bercaw, J. E. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 2933.

³⁵⁵ Crimmin, M. R.; Casely, I. J.; Hill, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 2042.

³⁵⁶ Ates, A.; Quinet, C. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 1623.

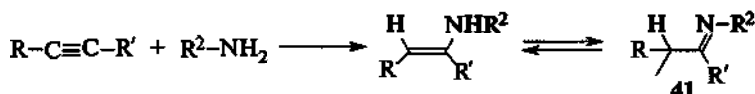
³⁵⁷ Hartung, C. G.; Breindl, C.; Tillack, A.; Beller, M. *Tetrahedron* 2000, 56, 5157.

³⁵⁸ Fujita, H.; Tokuda, M.; Nitta, M.; Sugimoto, H. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6359.

³⁵⁹ Dieter, R. K.; Yu, H. *Org. Lett.* 2000, 2, 2283.

К алкенам присоединяются и другие азотсодержащие соединения, включая гидросиламины и гидросиламиды³⁶⁰, гидразины и амиды (реакция 15-9). Третичные амины (за исключением очень объемных) присоединяются к акцепторам Михаэля ($C=C-Z$) в реакциях, катализируемых такими кислотами, как HCl или HNO_3 , с образованием четвертичных аммониевых солей ($R_3N^+-C-C-Z$)³⁶¹. Третичные амины могут быть алифатическими, циклоалкильными или гетероциклическими (в частности, пиридин). Реакция $NaOH$ с аминами, содержащими две удаленные ненасыщенные группы, с добавлением неодимового катализатора ведет к бициклическим аминам³⁶².

Первичные амины присоединяются по тройной связи³⁶³ с образованием енаминов, в которых атом водорода соединен с атомом азота и которые (аналогично енолам) таутомеризуются (т. 1, разд. 2.14.2, п. 4) в более стабильные имины (41)³⁶⁴:



Реакцию можно проводить с Pd -³⁶⁵, Ti -³⁶⁶, Ta -³⁶⁷, Cu -³⁶⁸ или Au -³⁶⁹-катализаторами. Внутримолекулярное присоединение аминов к алкинам в присутствии Pd -катализатора приводит к гетероциклическим соединениям или циклическим аминам³⁷⁰. Вариант этой реакции — обработка алкинил-аминов CuI — приводит к пирролам³⁷¹. N,N -Дифенилгидразин реагирует с дифенилацетиленом и Ti -катализатором с образованием производных индола³⁷². Обработка имида 2-алкинилбензальдегида иодом дает функционализированные изохинолины³⁷³. Если вместо первичных аминов использовать аммиак, то получающийся имин $R_2C=NH$ нельзя выделить, так

³⁶⁰ Singh, S.; Nicholas, K. M. *Synth. Commun.* 2001, 31, 3087.

³⁶¹ Le Berre, A.; Delacroix, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, 640, 647. См. также Vogel, D. E.; Büchi, G. *Org. Synth.*, 66, 29.

³⁶² Molander, G. A.; Pack, S. K. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9214.

³⁶³ См. Chekulaeva, I. A.; Kondrat'eva, L. V. *Russ. Chem. Rev.* 1965, 34, 669; Hartung, C. G.; Tillack, A.; Trauthwein, H.; Beller, M. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 6339.

³⁶⁴ См. Kruse, C. W.; Kleinschmidt, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 213, 216.

³⁶⁵ Patil, N. T.; Lutete, L. M.; Wu, H.; Pahadi, N. K.; Gridnev, I. D.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 4270.

³⁶⁶ Khedkar, V.; Tillack, A.; Beller, M. *Org. Lett.* 2003, 5, 4767; Tillack, A.; Castro, I. G.; Hartung, C. G.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2541; Bytschkov, I.; Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 4411.

³⁶⁷ Anderson, L. L.; Arnold, J.; Bergman R. G. *Org. Lett.* 2004, 6, 2519; Cao, C.; Li, Y.; Shi, Y.; Odom, A. L. *Chem. Commun.* 2004, 2002.

³⁶⁸ Shanbhag, G. V.; Kumbhar, S. M.; Joseph, T.; Halligudi, S. B. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 141.

³⁶⁹ Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Org. Lett.* 2003, 5, 3349.

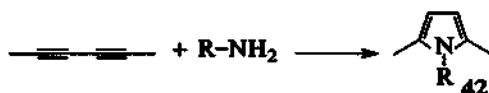
³⁷⁰ MülHiroya, K.; Matsumoto, S.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* 2004, 6, 2953; Lutete, L. M.; Kadota, I.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1622. См. также Karur, S.; Kotti, S. R. S. S.; Xu, X.; Cannon, J. F.; Headley, A.; Li, G. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 13340.

³⁷¹ Kel'in, A.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 2074.

³⁷² Ackermann, L.; Born, R. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 9541. О других подходах, использующих гипервалентный иод, см. Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 2406.

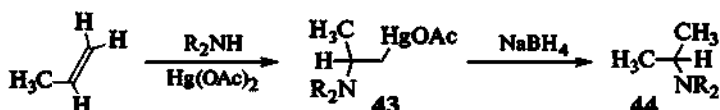
³⁷³ Huang, Q.; Hunter, J. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3437.

как он нестабилен и полимеризуется. Аммиак и первичные амины (алифатические и ароматические) присоединяются к сопряженным диенам с образованием пирролов (42)³⁷⁴. Присоединение к алкинам против правила Марковникова возможно при использовании Cu-катализатора³⁷⁵.

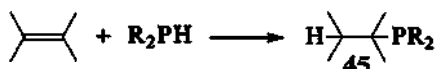


Родственная реакция аминов с алкинами в сверхкритическом CO₂ дает амиды³⁷⁶. В качестве субстратов могут вступать аллены, в этом случае к ним присоединяются амины³⁷⁷ в присутствии каталитических количеств CuBr³⁷⁸ и соединений Au³⁷⁹ или Pd³⁸⁰. Катализируемая Au внутримолекулярная реакция алленовых аминов приводит к дигидропирролам³⁸¹. Циклические имины можно получить из алленаминов с Ti-катализатором³⁸².

Присоединение групп NH₂ или NR₂ к двойным связям можно осуществить косвенным путем через гидроборирование (реакция 15-16) с последующей обработкой NH₂Cl или NH₂OSO₂OH (реакция 12-32). В этом случае образуется первичный амин; реакция идет против правила Марковникова. Косвенный метод присоединения первичного или вторичного амина к двойным связям заключается в аминимеркурировании с образованием 43 и последующим восстановлением (аналогичная методика оксимеркурирования—демеркурирования описана при рассмотрении реакции 15-3) с образованием амина 44³⁸³. Присоединение вторичного амина дает третичный амин, тогда как присоединение первичного амина приводит к вторичному. Ориентация в целом следует правилу Марковникова. Превращение 43 в другие соединения описаны в реакции 15-53.



Фосфины присоединяются к алкенам с образованием алкилфосфинов (45) или к алкинам с образованием винилфосфинов.



³⁷⁴ Schult, K. E.; Reisch, J.; Walker, H. *Chem. Ber.* 1965, 98, 98.

³⁷⁵ Zhou, L.; Bohle, D. S.; Jiang, H.-F.; Li, C.-J. *Synlett* 2009, 937.

³⁷⁶ Mak, X. Y.; Ciccolini, R. P.; Robinson, J. M.; Tester, J. W.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 9381.

³⁷⁷ Meguro, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5421.

³⁷⁸ Geri, R.; Polizzi, C.; Lardicci, L.; Caporusso, A. M. *Gazz. Chim. Ital.* 1994, 124, 241.

³⁷⁹ Zeng, X.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. *Org. Lett.* 2009, 11, 3166.

³⁸⁰ Davies, I. W.; Scopes, D. I. C.; Gallagher, T. *Synlett* 1993, 85.

³⁸¹ Morita, N.; Krause, N. *Org. Lett.* 2004, 6, 4121.

³⁸² Ackermann, L.; Bergman, R. G.; Loy, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11956.

³⁸³ См. Larock, R. C. *Solvation/Demercuration Reactions in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1986, pp. 443–504. См. также Barluenga, J.; Perez-Prieto, J.; Ascensio, G. *Tetrahedron* 1990, 46, 2453.

Катализируемая палладием реакция триарилфосфинов с алкенами приводит к образованию алкилтриарилфосфониевых солей³⁸⁴. Алкены также реагируют с диарилфосфинами и Ni-катализатором с образованием алкилфосфинов³⁸⁵. Силилфосфины (R_3Si-PR_2) реагируют с алкенами и Bu_4NF с образованием «антимарковниковских» аллилфосфинов³⁸⁶. Фосфиноксиды можно синтезировать реакцией арилзамещенных алкенов с дифенилфосфиноксидом $[Ph_2P(=O)H]$ ³⁸⁷. Сложные эфиры фосфоновой кислоты получали из алкена и диэтилфосфита $[(EtO)_2P(=O)H]$ в присутствии Мп-катализатора и кислорода³⁸⁸. Аналогичное присоединение наблюдалось при реакции алкенов с NaH_2PO_2 с образованием фосфинатов $[RCH=CH_2 \rightarrow RCH_2CH_2PH(=O)ONa]$ ³⁸⁹. Палладиевый катализатор применяется для получения похожих соединений из алкенов³⁹⁰; реакция терминальных алкинов с диметилфосфином и Ni-катализатором дает марковниковские сложные винилфосфоновые эфиры³⁹¹.

В присутствии Yb-катализатора дифенилфосфин присоединяется к дифенилацетилену с образованием соответствующего винилфосфина³⁹². Присоединение дифенилфосфина к терминальным алкинам с образованием «антимарковниковского» винилфосфина проходит в присутствии Pd-катализатора, тогда как в присутствии Ni-катализатора винилфосфин образуется в соответствии с правилом Марковникова³⁹³. Сообщалось также о катализе Co³⁹⁴. Дифенилфосфиноксид реагирует с терминальными алкинами в присутствии Rh-катализатора, при этом получается «антимарковниковский» винилфосфиноксид³⁹⁵. Другие фосфины присоединяются к диенам при использовании Pd-катализатора, в качестве продуктов образуются сложные эфиры фосфоновой кислоты³⁹⁶. Диарилфосфины реагируют с простыми виниловыми эфирами и Ni-катализатором, давая α -алкоксифосфоновые эфиры³⁹⁷.

OS I, 196; III, 91, 93, 244, 258; IV, 146, 205; V, 39, 575, 929; VI, 75, 943; VIII, 188, 190, 536; 80, 75. См. также OS VI, 932.

³⁸⁴ Arisawa, M.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 50. См. Kawaguchi, S.-i.; Nagata, S.; Nomoto, A.; Sonoda, M.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7928.

³⁸⁵ Shulyupin, M. O.; Kazankova, M. A.; Beletskaya, I. P. *Org. Lett.* 2002, 4, 761.

³⁸⁶ Hayashi, M.; Matsuura, Y.; Watanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 9167.

³⁸⁷ Bunlaksananusorn, T.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4595.

³⁸⁸ Tayama, O.; Nakano, A.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5494.

³⁸⁹ Depréle, S.; Montchamp, J.-L. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 6745.

³⁹⁰ Depréle, S.; Montchamp, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9386.

³⁹¹ Han, L.-B.; Zhang, C.; Yazawa, H.; Shinada, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 5080.

³⁹² Takaki, K.; Koshiji, G.; Komeyama, K.; Takeda, M.; Shishido, T.; Kitani, A.; Takehira, K. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6554.

³⁹³ Kazankova, M. A.; Efimova, I. V.; Kochetkov, A. N.; Atanas'ev, V. V.; Beletskaya, I. P.; Dixon, P. H. *Synlett* 2001, 497.

³⁹⁴ Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 2368.

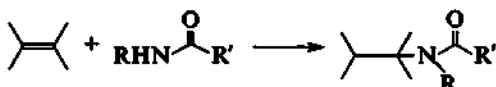
³⁹⁵ Han, L.-B.; Zhao, C.-Q.; Tanaka, M. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 5929.

³⁹⁶ Mirzaei, F.; Han, L.-B.; Tanaka, M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 297.

³⁹⁷ Kazankova, M. A.; Shulyupin, M. O.; Beletskaya, I. P. *Synlett* 2003, 2155.

15-9 Присоединение амидов

Гидро-амидо-присоединение



В определенных условиях первичные и вторичные амиды могут непосредственно присоединяться к алкенам с образованием N-алкилированных амидов. Сульфонамиды реагируют аналогично. Алкены реагируют с амидами и родственными им соединениями в присутствии некоторых переходных металлов. Например, титан катализирует реакцию алкенил-N-тозиламинов с образованием циклических N-тозиламинов³⁹⁸.

Реакция можно проводить внутримолекулярно. 3-Пентенамид циклизуется в 5-метил-2-пирролидинон при обработке трифторсульфоновой кислотой³⁹⁹. N-Бензилпент-4-инамид превращается в алкилиденлактам под действием фторида тетрабутиламмония⁴⁰⁰. Производные ацилгидразинов также циклизируются в присутствии гипервалентного иода с образованием лактамов⁴⁰¹. Обработка ненасыщенных трифлаамидов трифторметансульфокислотой дает соответствующие циклические N-трифлиламины⁴⁰². Внутримолекулярная циклизация сульфаматных эфиров, катализируемая комплексом Rh, ведет к циклическим сульфаматам⁴⁰³.

Алкины и аллены также реагируют с амидами. Катализируемое Ru/In присоединение сульфонамидов к алкинам приводит к циклическим N-сульфонильным производным⁴⁰⁴. Аналогичный результат достигается в Pd-катализируемой реакции⁴⁰⁵, сообщалось о применении в качестве катализаторов также Bi и Hg⁴⁰⁶. Фенилтиометиалкины превращали в N-Вос-N-фенилтиоаллены под действием Вос-азиды в присутствии Fe-катализатора⁴⁰⁷. Енамиды получали гидроамидированием терминальных алкинов амидами с использованием Re-⁴⁰⁸ и Ru-катализаторов⁴⁰⁹. Катализируемая Pd реакция алленамидов с иодбензолом ведет к сульфонилазиридинам, содержащим аллильную группу при C(1)⁴¹⁰. Участие других аллен-N-тозиламинов в аналогичных превращениях приводит к N-тозилтетрагидропиридинам⁴¹¹.

³⁹⁸ Miura, K.; Hondo, T.; Nakagawa, T.; Takahashi, T.; Hosomi, A. *Org. Lett.* 2000, 2, 385.

³⁹⁹ Marson, C. M.; Fallah, A. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 293.

⁴⁰⁰ Jacobi, P. A.; Brielmann, H. L.; Hauck, S. I. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 5013.

⁴⁰¹ Scartozzi, M.; Grondin, R.; Leblanc, Y. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5717.

⁴⁰² Schlummer, B.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* 2002, 4, 1471; Haskins, C. M.; Knight, D. W. *Chem. Commun.* 2002, 2724.

⁴⁰³ Zalatan, D. N.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 9220.

⁴⁰⁴ Trost, B. M.; Maulide, N.; Livingston, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 16502.

⁴⁰⁵ Bajracharya, G. B.; Huo, Z.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4883; Patil, N. T.; Huo, Z.; Bajracharya, G. B.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3612; Narsireddy, M.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 9698.

⁴⁰⁶ Qin, H.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Chemistry: Asian J.* 2007, 2, 150.

⁴⁰⁷ Bacci, J. P.; Greenman, K. L.; van Vranken, D. L. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4955.

⁴⁰⁸ Yudha S., S.; Kuninobu, Y.; Takai, K. *Org. Lett.* 2007, 9, 5609.

⁴⁰⁹ Gooen, L. J.; Safih, K. S. M.; Blanchot, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 8492.

⁴¹⁰ Ohno, H.; Toda, A.; Miwa, Y.; Taga, T.; Osawa, E.; Yamaoka, Y.; Fujii, N.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2992.

⁴¹¹ Na, S.; Yu, F.; Gao, W. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 5943; Ma, S.; Gao, W. *Org. Lett.* 2002, 4, 2989.

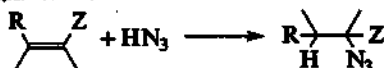
N-Бромкарбаматы также присоединяются к алкенам в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ с образованием вицинальных бром-N-Вос-аминов⁴¹². При обработке карбаматов Bu_3SnH и ДАК присоединение к алкенам ведет к бициклическим лактамам⁴¹³. Алкениламины и карбаматы реагируют при катализе переходными металлами с образованием лактамов или циклических карбаматов. Аналогичное присоединение тозиламидов к алкенам в присутствии Pd-катализаторов ведет к винил-N-тозилпирролидинам⁴¹⁴. Реакции циклизации карбаматов катализируют Pd⁴¹⁵, Au⁴¹⁶ и соединениями Os⁴¹⁷. Для этих же целей использовали ионные жидкости⁴¹⁸.

К алкенам и алкинам могут присоединяться имиды. Фталимид реагирует с алкеном в присутствии Pd-катализатора⁴¹⁹. Этиловый эфир 2-пропиоловой кислоты реагирует с фталимидом в присутствии Pd-катализатора с образованием этилового эфира 2-фталимидо-2-пропеновой кислоты⁴²⁰.

Известна катализируемая никелем реакция гидрофосфинилирования, такая реакция алкинов с алкилфосфинатами дает винилфосфинатные эфиры⁴²¹. Как Н-фосфинаты, так и вторичные фосфиноксиды присоединяются к алкенам против правила Марковникова на воздухе, а значит, механизм реакции — свободнорадикальный⁴²².

15-10 Присоединение азидоводородной кислоты

Гидро-азидо-присоединение



Азидоводородная кислота (HN_3) присоединяется к определенным субстратам типа Михаэля (Z — группы, которые перечислены в разд. 15.1.2) с образованием β-азидосоединений⁴²³. Реакцию не удастся провести,

⁴¹² Sliwska, A.; Zwierzak, A. *Tetrahedron* 2003, 59, 5927.

⁴¹³ Callier, A.-C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 6109.

⁴¹⁴ Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Hasvold, L. A.; Peterson, K. P. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3584. См. также Pinho, P.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* 2003, 5, 259. В электрохимических условиях Xu, H.-C.; Moeller, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 13542.

⁴¹⁵ Alexanian, E. J.; Lee, C.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 7690; Michael, F. E.; Cochran, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 4246. Родственные реакции см. в Zabawa, T. P.; Kasi, D.; Chemler, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11250.

⁴¹⁶ Zhang, Z.; Liu, C.; Kinder, R. E.; Han, X.; Qian, H.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 9066; LaLonde, R. L.; Sherry, B. D.; Kang, E. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 2452; Han, X.; Widenhoefer, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 1747.

⁴¹⁷ Donohoe, T. J.; Chughtai, M. J.; Klauber, D. J.; Griffin, D.; Campbell, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2514.

⁴¹⁸ Yang, L.; Xu, L.-W.; Xia, C.-G. *Synthesis* 2009, 1969.

⁴¹⁹ Brice, J. L.; Harang, J. E.; Timokhin, V. I.; Anastasi, N. R.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 2868; Liu, G.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7179; Qian, H.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* 2005, 7, 2635.

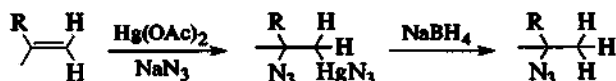
⁴²⁰ Trost, B. M.; Dake, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 7595.

⁴²¹ Ribière, P.; Bravo-Altamirano, K.; Antczak, M. I.; Hawkins, J. D.; Montchamp, J.-L. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4064.

⁴²² Hirai, T.; Han, L.-B. *Org. Lett.* 2007, 9, 53.

⁴²³ Harvey, G. R.; Ratts, K. W. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 3907. См. Biffin, M. E. C.; Miller, J.; Paul, D. B. в Patai, S. *The Chemistry of the Azido Group*, Wiley, NY, 1971, pp. 120–136.

если $R = Ph$. Азидоводородная кислота присоединяется к эфирам енолов $CH_2=CHOR$ с образованием $CH_3-CH(OR)N_3$, силиловым эфирам енолов⁴²⁴, но обычные алкены без катализа кислотами Льюиса (например, $TiCl_4$) не реагируют, тогда как с ними получаются хорошие выходы азидов⁴²⁴. Косвенным путем HN_3 присоединяется к простым алкенам через азидомеркурирование с последующим демеркурированием⁴²⁵ аналогично методике, упомянутой при рассмотрении реакций 15-3, 15-5, 15-6 и 15-8.

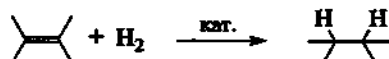


Метод применим к терминальным алкенам и напряженным циклоалкенам (например, к норборнену), но не подходит для ненапряженных интернальных алкенов. Варианты реакции гидроазидирования используют Со-катализатор и $t-BuOOH$ для получения алкилазидов⁴²⁶.

Д. Присоединение водорода к обоим атомам углерода ненасыщенной связи

15-11 Гидрирование двойной и тройной связей⁴²⁷

Дигидро-присоединение



Большинство углерод-углеродных двойных связей, имеющих как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители, каталитически гидрируются с количественным или почти количественным выходом⁴²⁸. Почти все известные алкены присоединяют водород при температуре в интервале от 0 до 275 °C.

Применяемые катализаторы можно разделить на два больших класса, каждый из которых состоит в основном из переходных металлов и их соединений. (1) Катализаторы, нерастворимые в реакционной среде (*гетерогенные катализаторы*). Это традиционно используемый тип катализаторов. Среди них наиболее эффективны никель Ренея⁴²⁹, палладий на угле (по-видимому, наиболее широко распространенный катализатор)⁴³⁰, боргидрид натрия—восстановленный никель (называемый также бори-

⁴²⁴ Hassner, A.; Fibiger, R.; Andisik, D. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 4237.

⁴²⁵ Heathcock, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1969, 8, 134. См. Larock, R. C. *Solvation/De-mercuration Reactions in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1986, pp. 522–527.

⁴²⁶ Waser, J.; Nambu, H.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8294.

⁴²⁷ См. Mitsui, S.; Kasahara, A. в Zabicky, J. *The Chemistry of Alkenes*, Vol. 2, Wiley, NY, 1970, pp. 175–214. См. также Smith, M. B. *Organic Synthesis*, 3rd ed., Wavefunction Inc. / Elsevier, Irvine, CA / London, England, 2010, pp. 422–438.

⁴²⁸ См. Rylander, P. N. *Hydrogenation Methods* Academic Press, NY, 1985; *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*, Academic Press, NY, 1979; Freifelder, M. *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1978; *Practical Catalytic Hydrogenation* Wiley, NY, 1971; Augustine, R. L. *Catalytic Hydrogenation* Marcel Dekker, NY, 1965; Parker, D. в Hartley, F. R. *The Chemistry of the Metal–Carbon Bond*, Vol. 4, Wiley, NY, 1987, pp. 979–1047.

⁴²⁹ Pizzey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 2, Wiley, NY, 1974, pp. 175–311; Pojer, P. M. *Chem. Ind. (London)* 1986, 177.

⁴³⁰ См. Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, Ch.; Chandrashekar, G.; Shyamsunder, T. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2421.

дом никеля)⁴³¹, металлическая платина или ее оксид, родий, рутений и оксид цинка⁴³². (2) Катализаторы, растворимые в реакционной среде (гомогенные катализаторы)⁴³³. Наиболее важный пример — хлортрис-(трифенилфосфин)родий $[\text{RhCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3]$ ⁴³⁴ (46) — катализатор Уилкинсона⁴³⁵. Этот катализатор позволяет проводить гидрирование многих алкенов, в молекуле которых могут присутствовать такие группы, как CO_2R , NO_2 , CN или COR ⁴³⁶. Даже ненасыщенные альдегиды можно восстанавливать до соответствующих насыщенных аналогов⁴³⁷, хотя в этом случае побочно может идти декарбонилирование (реакция 14-32). Молекула субстрата может содержать многие функциональные группы, например OH , COOH , NR_2 (включая NH_2) и N(R)COR' (в частности, карбаматы)⁴³⁸, CHO , COR , COOR или CN . Виниловые эфиры можно гидрировать с использованием гомогенного Rh-катализатора⁴³⁹. Некоторые из перечисленных групп также подвергаются каталитическому гидрированию, но обычно удается подобрать условия, при которых происходит селективное восстановление двойной связи⁴⁴⁰ (см. т. 4, табл. 19.2). Правильный выбор растворителя позволяет гидрировать алкены в присутствии ароматической нитрогруппы⁴⁴¹.

Часто применяют модифицированные катализаторы, например связанный с полимером рутений⁴⁴² и палладиевые соединения включения⁴⁴³. Разработан наноструктурированный палладиевый катализатор в ионной жидкости, который используют для гидрирования алкенов⁴⁴⁴.

Гомогенные катализаторы позволяют достичь наилучшей воспроизводимости и селективности. Еще один важный гомогенный катализатор в дополнение к катализатору Уилкинсона — хлортрис(трифенилфосфин)гидрид-рутений(II) $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuClH}]$ ⁴⁴⁵. Он специфичен для терминальной двойной связи (остальные двойные связи гидрируются медленно или не гидрируются

⁴³¹ См. Ganem, B.; Osby, J. O. *Chem. Rev.* 1986, 86, 763.

⁴³² См. Minachev, Kh. M.; Khodakov, Yu. S.; Nakhshunov, V. S. *Russ. Chem. Rev.* 1976, 45, 142.

⁴³³ James, B. R. *Homogeneous Hydrogenation* Wiley, NY, 1973; Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry* University Science Books, Mill Valley, CA 1987, pp. 523–564; Birch, A. J.; Williamson, D. H. *Org. React.* 1976, 24, 1; James, B. R. *Adv. Organomet. Chem.* 1979, 17, 319; Harmon, R. E.; Gupta, S. K.; Brown, D. J. *Chem. Rev.* 1973, 73, 21; Rylander, P. N. *Organic Syntheses with Noble Metal Catalysts* Academic Press, NY, 1973, pp. 60–76.

⁴³⁴ См. van Bekkum, H.; van Rantwijk, F.; van de Putte, T. *Tetrahedron Lett.* 1969, 1.

⁴³⁵ См. Jardine, F. H. *Prog. Inorg. Chem.* 1981, 28, 63–202.

⁴³⁶ Harmon, R. E.; Parsons, J. L.; Cooke, D. W.; Gupta, S. K.; Schoonenberg, J. J. *Org. Chem.* 1969, 34, 3684. См. также Mohrig, J. R.; Dabora, S. L.; Foster, T. F.; Schultz, S. C. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 5179.

⁴³⁷ Jardine, F. H.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. C* 1967, 270.

⁴³⁸ Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* 2000, 56, 8433.

⁴³⁹ Tang, W.; Liu, D.; Zhang, X. *Org. Lett.* 2003, 5, 205.

⁴⁴⁰ См. Rylander, P. N. *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*, Academic Press, NY, 1967, pp. 59–120. См. также Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*, Ellis Horwood Ltd., Chichester 1984.

⁴⁴¹ Jourdan, A.; González-Zamora, E.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3163.

⁴⁴² Taylor, R. A.; Santora, B. P.; Gagné, M. R. *Org. Lett.* 2000, 2, 1781.

⁴⁴³ Okamoto, K.; Akiyama, R.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 2871. См. также Brennecker, N.; Ley, S. V.; Ramarao, C.; Shirley, I. M.; Smith, S. C. *Synlett* 2002, 1843.

⁴⁴⁴ Huang, J.; Jiang, T.; Han, B.; Gao, H.; Chang, Y.; Zhao, G.; Wu, W. *Chem. Commun.* 2003, 1654.

⁴⁴⁵ Hallman, P. S.; McGarvey, B. R.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* 1968, 3143; Jardine, F. H.; McQuillin, F. J. *Tetrahedron Lett.* 1968, 5189.

вообще). Еще одно преимущество гомогенных катализаторов перед гетерогенными — то, что они также менее чувствительны к каталитическим ядам⁴⁴⁶; последние отравляются небольшими количествами серы, часто содержащимися в резиновых пробках посуды, или тиолами и сульфидами⁴⁴⁷. Хотя следует заметить, что гетерогенные катализаторы обычно легче отделять от реакционной смеси.

При использовании растворимых гомогенных катализаторов нефункционализированные алкены гидрируются с хорошей диастерео- и энантиоселективностью⁴⁴⁸ с применением различных металлических катализаторов (например, Ir⁴⁴⁹, Pd⁴⁵⁰ или Zr⁴⁵¹ и хиральных лигандов)⁴⁵². Хиральные катализаторы на основе переходных металлов (наиболее распространенными, по-видимому, являются Rh и Ru) обычно готовят непосредственно перед проведением реакции с применением подходящего хирального лиганда. Или ахиральный катализатор (например, катализатор Уилкинсона) можно просто добавить вместе с хиральным лигандом. В монофосфиновых хиральных лигандах⁴⁵³ фосфор может быть хиральным, как, например, в **47** (называемом *R-camp*)⁴⁵⁴ или бисфосфине **48** (называемом *dipamp*)⁴⁵⁵, но применение таких лигандов ограничивает пирамидальная инверсия при повышенных температурах (см. т. 1, разд. 4.2). Можно также использовать фосфиновые лиганды, содержащие хиральный углерод, как в **49** (известном как *хирафос*)⁴⁵⁶, или другие лиганды из большого разнообразия хиральных бисфосфиновых лигандов⁴⁵⁷.

⁴⁴⁶ Birch, A. J.; Walker, K. A. M. *Tetrahedron Lett.* 1967, 1935.

⁴⁴⁷ Barbier, J.; Lamy-Pitara, E.; Marecot, P.; Boitiaux, J. P.; Cosyns, J.; Verna, F. *Adv. Catal.* 1990, 37, 279–318.

⁴⁴⁸ Cui, X.; Burgess, K. *Chem. Rev.* 2005, 105, 3272.

⁴⁴⁹ Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 1402; Källström, K.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 7477; Li, X.; Kong, L.; Gao, Y.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 3915; Özkaz, S.; Finke, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4800; Schrems, M. G.; Neumann, E.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 8274; Källström, K.; Munslow, I.; Andersson, P. G. *Chemistry: European J.* 2006, 12, 3194.

⁴⁵⁰ Callis, N. M.; Thiery, E.; Le Bras, J.; Muzart, J. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8128. См. Brunel, J. M. *Tetrahedron* 2007, 63, 3899.

⁴⁵¹ Troutman, M. V.; Appella, D. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 4916.

⁴⁵² Imamoto, T.; Sugita, K.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11934; Hedberg, C.; Källström, K.; Brandt, P.; Hansen, L. K.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2995. См. McIntosh, A. I.; Watson, D. J.; Burton, J. W.; Lambert, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7329; Díguez, M.; Mazuela, J.; Pmies, O.; Verendel, J. J.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 7208; Chen, W.; Roberts, S. M.; Whittall, J. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4263; Tang, W.-J.; Huang, Y.-Y.; He, Y.-M.; Fan, Q.-H. *Tetrahedron Asymmetry* 2006, 17, 536; Tang, W.; Qu, B.; Capacci, A. G.; Rodriguez, S.; Wei, X.; Haddad, N.; Narayanan, B.; Ma, S.; Grinberg, N.; Yee, N. K.; Krishnamurthy, D.; Chris H.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* 2010, 12, 176; Zhang, X.; Huang, K.; Hou, G.; Cao, B.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 6421.

⁴⁵³ Huang, H.; Zheng, Z.; Luo, H.; Bai, C.; Hu, X.; Chen, H. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 2355; Hua, Z.; Vassar, V. C.; Ojima, I. *Org. Lett.* 2003, 5, 3831. В целях ознакомления см. Jerphagnon, T.; Renaud, J.-L.; Bruneau, C. *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 2101.

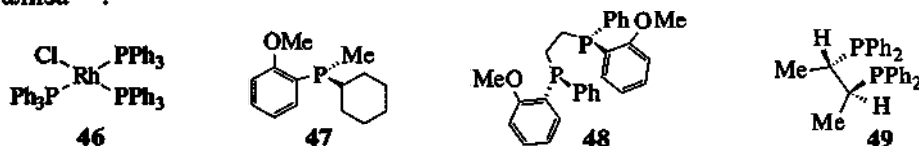
⁴⁵⁴ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *Adv. Chem. Ser.* 1974, 132, 274.

⁴⁵⁵ Brown, J. M.; Chaloner, P. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 344; 1978, 321; *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 3040.

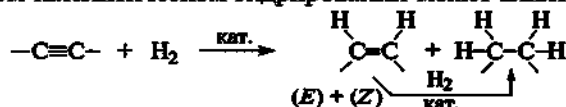
⁴⁵⁶ См. Chan, A. S. C.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 838; Chua, P. S.; Roberts, N. K.; Bosnich, B.; Okrasinski, S. J.; Halpern, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 1278.

⁴⁵⁷ См. Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* 2003, 103, 3029.

Хиральное травление используют в стратегии асимметрического катализа⁴⁵⁸.



Гидрирование в большинстве случаев проводят при комнатной температуре при давлении водорода, немного превышающем атмосферное, но некоторые более устойчивые двойные связи требуют повышенных температур и давлений. Устойчивость двойных связей в реакциях гидрирования возрастает обычно с увеличением числа заместителей, что, по-видимому, обусловлено стерическими факторами. Гидрирование тризамещенных двойных связей можно провести, например, при 25 °C и 100 атм, тогда как в случае тетразамещенных субстратов иногда требуются 275 °C и 100 атм. Наиболее трудно провести гидрирование (а иногда это вообще не удается) двойных связей, которые являются общими для двух колец, как в стероиде 49. Реакции гидрирования даже при атмосферном давлении обычно проводят в особых реакторах (гидрогенизаторах), но это не всегда необходимо. Действительно, соединение водородного баллона с колбой — обычная практика для гидрирования в небольших масштабах, когда не требуются ни высокие температуры, ни давление. Большое разнообразие доступных катализаторов позволяет исследователю выбрать из них наиболее селективные. Например, Pd—сален на цеолите позволяет катализически гидрировать 1-гексен в присутствии циклогексена⁴⁵⁹. На энантиоселективность при асимметрическом катализическом гидрировании может влиять давление⁴⁶⁰.



Восстановление тройных связей проводят либо посредством катализического гидрирования, либо одним из методов, рассмотренных в двух следующих разделах. Сравнительная реакционная способность двойной и тройной связи зависит от природы катализатора. В присутствии большинства катализаторов (в частности, палладия) тройные связи гидрируются легче и, следовательно, оказывается возможным присоединить только один эквивалент водорода и восстановить тройную связь до двойной. Или можно восстановить тройную связь без затрагивания двойной, присутствующей в той же молекуле⁴⁶¹. Наиболее удобным для этой цели оказался катализатор Линдлара ($\text{Pd—CaCO}_3\text{—PbO}$)⁴⁶², который направляет процесс по пути син-присоединения с образованием (Z)-алкена.

⁴⁵⁸ Faller, J. W.; Parr, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 804.

⁴⁵⁹ Kowalak, S.; Weiss, R. C.; Balkus, Jr., K. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 57.

⁴⁶⁰ Sun, Y.; Landau, R. N.; Wang, J.; LeBlond, C.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 1348.

⁴⁶¹ См. Hutchins, R. O.; Hutchins, M. G. K. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 1, Wiley, NY, 1983, pp. 571–601; Marvell, E. N.; Li, T. *Synthesis* 1973, 457; Gutmann, H.; Lindlar, H. в Viche, H. G. *Acetylenes*, Marcel Dekker, NY, 1969, pp. 355–363.

⁴⁶² Lindlar, H.; Dubuis, R. *Org. Synth.* V, 880. См. также Rajaram, J.; Narula, A. P. S.; Chawla, H. P. S.; Dev, S. *Tetrahedron* 1983, 39, 2315; McEwen, A. B.; Guttieri, M. J.; Maier, W. F.; Laine, R. M.; Shvo, Y. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4436.

Альтернативным катализатором для селективного гидрирования до *цис*-алкенов является Pd на сульфате бария, «отравленный» хинолином⁴⁶³ (иногда называемый катализатором Розенмунда). В качестве каталитической регулируемой системы также используют палладиевый карбонат кальция в полиэтиленгликоле⁴⁶⁴. Каталитическое гидрирование алкинов с Pd-катализатором ведет к *цис*-алкенам; было найдено, что эффективным переносчиком водорода является система ДМФА/КОН⁴⁶⁵. Гидрирование связи C≡C осуществляли в присутствии разных функциональных групп, включая NR₂, NH₂⁴⁶⁶ и сульфонильную⁴⁶⁷.

Сопряженные диены могут присоединять водород по 1,2- или 1,4-положениям. Селективное 1,4-присоединение достигается при гидрировании в присутствии монооксида углерода, а также катализатора бис(циклопентадиенил)хрома⁴⁶⁸. При каталитическом гидрировании алленов⁴⁶⁹, как правило, восстанавливаются обе двойные связи. Возможно гидрирование функционализированных алкенов. Катализируемое Rh гидрирование енаминов ведет к аминам⁴⁷⁰. Было описано гидрирование фторированных алкенов с Ir-катализатором⁴⁷¹. Гидрирование сопряженных алкенов обсуждается в реакции 15-14.

Показано, что большинство реакций восстановления двойных и тройных связей, как гетерогенных, так и гомогенных, протекают как *син*-процессы, причем атомы водорода присоединяются с менее стерически затрудненной стороны молекулы⁴⁷². Эта селективность во многом зависит от того, насколько хорошо реакционноспособные интермедиаты связываются с металлом и возможна ли изомеризация двойной связи. Стереоспецифичность можно исследовать только на тетразамещенных алкенах (кроме случаев, когда реагентом является D₂), которые вступают в эту реакцию с наибольшим трудом. Однако полученные результаты показывают, что реакция на 80–100% идет по пути *син*-присоединения, хотя обычно обнаруживается некоторое количество продуктов *анти*-присоединения, а в некоторых случаях эти продукты образуются преимущественно. Каталитическое гидрирование алкинов почти всегда протекает стереоселективно с образованием *цис*-алкенов (обычно не менее 80%), даже в тех случаях, когда этот изомер термодинамически менее стабилен. Например,

⁴⁶³ Cram, D. J.; Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 2518; Rosenmund, K. W. *Ber.* 1918, 51, 585; Mosettig, E.; Mazingo, R. *Org. React.* 1948, 4, 362.

⁴⁶⁴ Chandrasekhar, S.; Narsimulu, Ch.; Chandrashekar, G.; Shyamsunder, T. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2421.

⁴⁶⁵ Li, J.; Hua, R.; Liu, T. *J. Org. Chem.* 2010, 75, 2966.

⁴⁶⁶ Campos, K. R.; Cai, D.; Journet, M.; Kowal, J. J.; Larsen, R. D.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 3634.

⁴⁶⁷ Zhong, P.; Huang, X.; Ping-Guo, M. *Tetrahedron* 2000, 56, 8921.

⁴⁶⁸ Miyake, A.; Kondo, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1968, 7, 631. Другие методы со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 403–404.

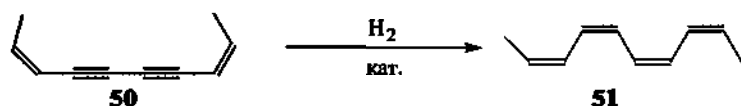
⁴⁶⁹ См. Schuster, H. F.; Coppola, G. M. *Allenenes in Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1984, pp. 57–61.

⁴⁷⁰ Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 11774.

⁴⁷¹ Engman, M.; Diacen, J. S.; Papichikhine, A.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 4536.

⁴⁷² См. Brown, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1987, 26, 190.

из субстрата **50** получается **51**, несмотря на стерические препятствия, не позволяющие молекуле быть планарной⁴⁷³.



Таким образом обсуждаемая реакция представляет собой полезный метод синтеза *цис*-алкенов⁴⁷⁴. Однако, если стерические препятствия слишком велики, может образоваться *транс*-алкен. Одним из факторов, осложняющих исследование стереохимии гетерогенного каталитического гидрирования, является водородный обмен, реализация которого показана в реакциях гидрирования дейтерием⁴⁷⁵. Так, при дейтерировании этилена получают все возможные дейтерированные этилены и этаны (даже C_2H_6), а также HD ⁴⁷⁶. Для 2-бутена найдено, что могут происходить миграция двойной связи, *цис*-*транс*-изомеризация и даже обмен водорода с группами, не содержащими двойной связи; например, при обработке *цис*-2-бутена дейтерием в присутствии катализатора обнаружены $C_4H_2D_8$ и C_4HD_9 ⁴⁷⁷. И действительно, установлено, что алканы обменивают водород на дейтерий в присутствии катализатора⁴⁷⁸ и даже в отсутствие дейтерия (т.е., например, по реакции $CH_4 + CD_4 \rightarrow CHD_3 + CH_3D$ в газовой фазе) в присутствии катализатора. Все это усложняет исследование стереохимии гетерогенного каталитического гидрирования.

Механизм гетерогенного каталитического гидрирования двойных связей до конца не выяснен, так как изучение этой реакции весьма затруднительно⁴⁷⁹. Поскольку реакция гетерогенна, то кинетические данные хотя и легко получить (измеряя снижение давления водорода), но трудно интерпретировать. Кроме того, возникают трудности, связанные с упомянутым выше водородным обменом. Принимаемый в настоящее время механизм для обычной двухфазной реакции был впервые предложен в 1934 г.⁴⁸⁰. В соответствии с этим механизмом алкен адсорбируется на поверхности металла, хотя природа образующейся связи неизвестна⁴⁸¹, несмотря на многочисленные попытки ее выяснения⁴⁸². Реакционный центр на поверхности металла обычно обозначается звездочкой, но сейчас используется $\odot$. Ясно, что по стерическим соображениям адсорбция алкена происходит так, что

⁴⁷³ Holme, D.; Jones, E. R. H.; Whiting, M. C. *Chem. Ind. (London)* 1956, 928.

⁴⁷⁴ См. Burch, R. R.; Muettterties, E. L.; Teller, R. G.; Williams, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 4257.

⁴⁷⁵ См. Gudkov, B. S. *Russ. Chem. Rev.* 1986, 55, 259.

⁴⁷⁶ Turkevich, J.; Schissler, D. O.; Irsa, P. *J. Phys. Chem.* 1951, 55, 1078.

⁴⁷⁷ Wilson, J. N.; Orvos, J. W.; Stevenson, D. P.; Wagner, C. D. *Ind. Eng. Chem.* 1953, 45, 1480.

⁴⁷⁸ См. Gudkov, B. S.; Balandin, A. A. *Russ. Chem. Rev.* 1966, 35, 756. Внутримолекулярный вариант реакции: Lebrilla, C. B.; Maier, W. F. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 1119. См. также Poretti, M.; Gäumann, T. *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 1160.

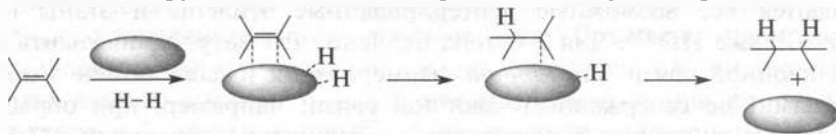
⁴⁷⁹ См. Webb, G. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 20; Elsevier, NY, 1978, pp. 1–121; Clarke, J. K. A.; Rooney, J. J. *Adv. Catal.* 1976, 25, 125–183.

⁴⁸⁰ Horiuti, I.; Polanyi, M. *Trans. Faraday Soc.* 1934, 30, 1164.

⁴⁸¹ См. Burwell, Jr., R. L.; Schrage, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 5234.

⁴⁸² См. Bautista, F. M.; Campelo, J. M.; Garcia, A.; Guardesio, R.; Luna, D.; Marinas, J. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1989, 493.

с поверхностью катализатора оказывается связана менее затрудненная сторона, вероятно, через образование η^2 -комплекса (см. т. 1, разд. 3.3.1). Тот факт, что присоединение водорода также происходит с менее затрудненной стороны, указывает на то, что водород, прежде чем прореагировать с алкеном, тоже адсорбируется на поверхности катализатора. Очень вероятно, что, когда водород адсорбируется (координируется) на металлическом катализаторе, происходит разрыв с образованием η^1 -координированных атомов водорода (т. 1, разд. 3.3.1). Отметим, что эта модель исходит из допущения, что для координации алкена и атомов водорода используется одна и та же частица металла, но атомы водорода и алкены могут координироваться на различных частицах металла. Было показано, что платина катализирует гомолитический распад молекул водорода⁴⁸³.



На второй стадии один из адсорбированных (η^1 -координированных) атомов водорода соединяется с атомом углерода, при этом образуется алкильный радикал (который остается связанным с поверхностью катализатора, но теперь уже только одной связью, вероятно η^1 -координационной). В результате переноса водорода к атому углерода освобождается место на металлическом катализаторе для дополнительного водородного атома. В то же время второй атом водорода (необязательно тот, который был ранее связан с первым атомом водорода) взаимодействует с радикалом, давая продукт реакции, освобождающийся с поверхности катализатора, при этом вакантными становятся еще два реакционных центра на поверхности, а катализатор снова способен к координации с дополнительным атомом водорода и (или) алкеном. С помощью такого процесса можно объяснить все различные побочные реакции, включая водородный обмен и изомеризацию⁴⁸⁴. В известной степени этот механизм можно считать удовлетворительным⁴⁸⁵, хотя остаются вопросы, на которые он не может дать ответа. Среди нерешенных проблем⁴⁸⁶ — выяснение природы реакционного центра (показано на рисунке), типа связывания субстрата с катализатором и причин различий, проявляющихся при изменении природы катализатора⁴⁸⁷.

Другая проблема, возникающая при изучении гетерогенного катализа, связана с тем, что он происходит на поверхности, и различные типы металлических частиц подвергаются воздействию среды и реагентов. Майер⁴⁸⁸ предположил, что поверхностные атомы могут образовывать на

⁴⁸³ Krasna, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 289.

⁴⁸⁴ Smith, G. V.; Burwell, Jr., R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 925.

⁴⁸⁵ Предложен и другой механизм: Zaera, F.; Somorjai, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 2288, но есть доказательства против: Beebe, Jr., T. P.; Yates, Jr., J. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 663. См. также Thomson, S. J.; Webb, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 526.

⁴⁸⁶ См. Augustine, R. L.; Yaghmaie, F.; Van Peppen, J. F. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 1865; Maier, W. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1989, 28, 135.

⁴⁸⁷ M. Schlögl, R.; Noack, K.; Zbinden, H.; Reller, A. *Helv. Chim. Acta* 1987, 70, 627.

⁴⁸⁸ Maier, W. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1989, 28, 135.

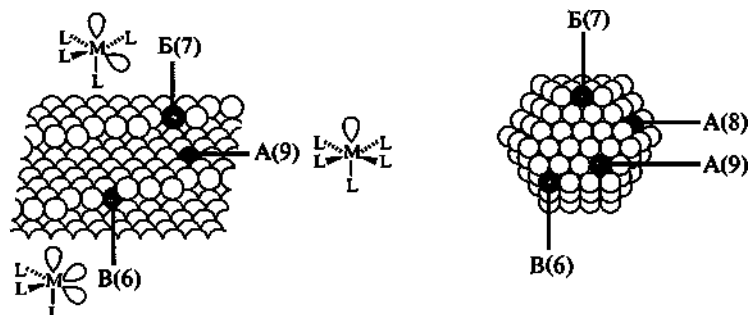


Рис. 15.1. К пояснению механизма гетерогенного каталитического гидрирования. Перепечатано с разрешения Maier, W. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* 1989, 135, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. Copyright © 1989, Wiley-VCH Verlag

поверхности террасы, ступени и петли (рис. 15.1). Эти термины относятся к различным типам атомов, характеризующихся числом ближайших соседей, которое соответствует координационному состоянию переходного металла⁴⁸⁹. Для расположения атомов по типу *террас* (А на рис. 15.1) характерно наличие восьми и девяти соседей и геометрия, показанная для частицы ML_5 . Атомы, расположенные по типу *ступеней* (Б), обычно имеют семь соседей и расположение, как у частицы ML_4 . Наконец, расположение атомов по типу *петель* (В) характеризуется наличием шести соседей и соответствует геометрии, показанной для частиц ML_3 . В целом с увеличением размера частицы растет относительная концентрация террасных атомов, тогда как частицы малого размера преобладают на поверхности петельного типа.

Механизм гомогенного гидрирования⁴⁹⁰, катализируемого $RhCl(Ph_3P)_3$ (46, катализатор Уилкинсона)⁴⁹¹, включает реакцию катализатора с водородом с образованием гидрида металла $(PPh_3)_2RhH_2Cl$ (52)⁴⁹². Замещение трифенилфосфинового лиганда двумя атомами водорода представляет собой окислительное присоединение. После координации алкен переходит в форму соединения 53; следующий за этим процесс внедрения в результате переноса водорода, вероятно, приводит к 55 с последующим освобождением гидрогената соединения и родиевого соединения 54, которое присоединяет водород путем окислительного присоединения с образованием 55. В другом исследовании катализируемого Pd гидрирования обнаружена частица, содержащая гидрид палладия⁴⁹³. Замещение трифенилфосфина с образованием 53 может идти альтернативным путем — с переносом двух атомов водорода и комплексом алкена типа η^2 .

⁴⁸⁹ Maier, W. F.; Rylander, P. N.; Greenfield, H.; Augustine, R. L. *Catalysis of Organic Reactions*, Marcel Dekker, NY, 1988, pp. 211–231.

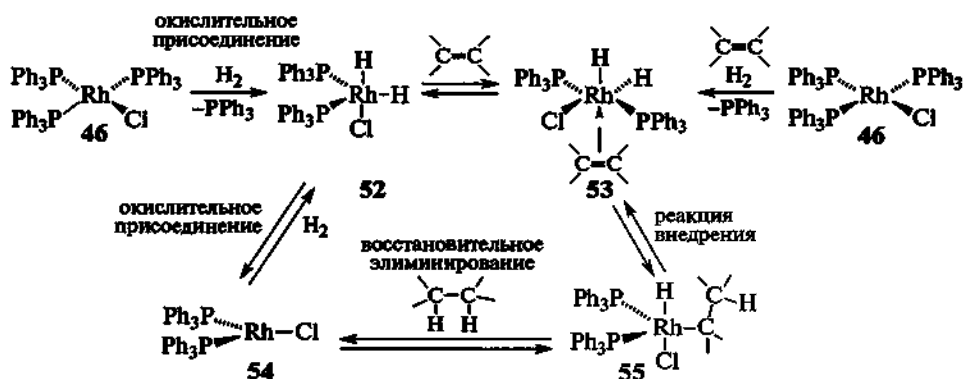
⁴⁹⁰ См. Crabtree, R. H. *Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, Wiley, NY, 1988, pp. 190–200; Jardine, F. H. в Hartley, F. R. *The Chemistry of the Metal–Carbon Bond*, Vol. 4, Wiley, NY, 1987, pp. 1049–1071.

⁴⁹¹ Koga, N.; Daniel, C.; Han, J.; Fu, X. Y.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 3455.

⁴⁹² Tolman, C. A.; Meakin, P. Z.; Lindner, D. L.; Jesson, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 96, 2762.

⁴⁹³ López-Serrano, J.; Duckett, S. B.; Liedós, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 9596.

При проведении реакции со смесью H_2 и D_2 продуктами являются только дидейтерированные и недеийтерированные соединения; монодейтерированных соединений не обнаружено. Это указывает на то, что (в отличие от случая гетерогенного катализа) к молекуле алкена присоединяется H_2 и D_2 и никакой водородный обмен не происходит⁴⁹¹. Хотя превращение в **53** происходит в две стадии⁴⁹⁴, присоединение H_2 к двойной связи идет как *син*-процесс, несмотря на то что вращение вокруг связи в **53** может привести к стехиометрической смеси.



Водородный обмен и миграция двойной связи, происходящие при гетерогенном каталитическом гидрировании, предполагают, что реакция не обязательно идет как прямое присоединение двух атомов водорода по двойной связи исходного соединения. Следовательно, этот метод не может служить для региоселективного или стереоспецифического присоединения дейтерия к двойным или тройным связям. Однако такое присоединение можно провести (*син*-процесс) с помощью гомогенного каталитического гидрирования, при котором присоединение дейтерия обычно происходит без перемешивания метки⁴⁹⁵, а также при использовании методов, основанных на генерировании диимида (см. реакцию 15-12). Региоселективное присоединение дейтерия можно осуществить и по методике гидроборирования-восстановления, упоминавшейся выше.

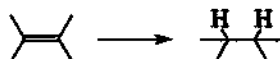
Восстановление двойной тройной связи можно найти в OS I, 101, 311; II, 191, 491; III, 385, 794; IV, 298, 304, 408; V, 16, 96, 277; VI, 68, 459; VII, 226, 287; VIII, 420, 609; IX, 169, 533.

Описание катализаторов и аппаратов для гидрирования см. в OS I, 61, 463; II, 142; III, 176, 181, 685; V, 880; VI, 1007.

⁴⁹⁴ Smith, G. V.; Shuford, R. J. *Tetrahedron Lett.* 1970, 525; Atkinson, J. G.; Luke, M. O. *Can. J. Chem.* 1970, 48, 3580.

⁴⁹⁵ Morandi, J. R.; Jensen, H. B. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 1889. См., однако, Atkinson, J. G.; Luke, M. O. *Can. J. Chem.* 1970, 48, 3580.

15-12 Другие методы восстановления двойных и тройных связей



Хотя каталитическое гидрирование применяется наиболее широко, для восстановления двойных и тройных связей можно использовать другие реагенты. Среди них: натрий в этаноле, натрий и *трет*-бутиловый спирт в ГМФА⁴⁹⁶, литий в алифатических аминах⁴⁹⁷ (см. также реакцию 15-13), цинк в кислотах и $(\text{EtO})_3\text{SiH}-\text{Pb}(\text{OAc})_2$ ⁴⁹⁸. Триалкилсиланы (R_3SiH) в сочетании с кислотой восстанавливают двойные связи⁴⁹⁹. Восстановление двойных связей литием в аммиаке или аминах идет по тому же механизму, что и реакция восстановления по Бёрчу (15-13)⁵⁰⁰. Механизм реакции с трифторуксусной кислотой и этилсиланом (Et_3SiH) — ионный, источником H^+ служит кислота, а источником H^- — силан²⁸⁹. В соответствии с этим механизмом реакция может идти только с такими алкенами, которые при протонировании могут образовывать третичный карбокатион или катион, стабилизированный другим путем (например, в результате α -OR-замещения)⁵⁰¹. Методом ХИДПЯ получены доказательства, что восстановление α -метилстирола гидропентакарбонилом марганца $[\text{HMn}(\text{CO})_5]$ происходит по механизму свободнорадикального присоединения⁵⁰².

Триэтиламин восстанавливает алкины в присутствии Pd-катализатора⁵⁰³. Иодид самария в воде с добавлением триаминов восстанавливает алкены⁵⁰⁴. Аналогичное восстановление было описано при использовании $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ и избытка воды в диметоксиэтаноле⁵⁰⁵.

Другой метод гидрирования носит название *гидрирования с переносом водорода*⁵⁰⁶. В этом методе источником водорода служит другая органическая молекула, которая сама окисляется. Часто применяют гетерогенный и гомогенный катализ переходными металлами. Широко распространенным восстановительным агентом является циклогексен, который при использовании Pd-катализатора окисляется до бензола, отдавая 2 моля

⁴⁹⁶ Whitesides, G. M.; Elmann, W. J. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 3565.

⁴⁹⁷ Benkeser, R. A.; Schroll, G.; Sauve, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 3378.

⁴⁹⁸ Tour, J. M.; Pandalwar, S. L. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 4719.

⁴⁹⁹ Masuno, M. N.; Molinski, T. F. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8263; Kursanov, D. N.; Parnes, Z. N.; Kalinkin, M. I.; Loim, N. M. *Ionic Hydrogenation and Related Reactions* Harwood Academic Publishers, Chur, Switzerland, 1985.

⁵⁰⁰ См. Toromanoff, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1987, 893—901; Russell, G. A. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Enones*, pt. 2, Wiley, NY, 1989, pp. 471—512.

⁵⁰¹ Parnes, Z. N.; Bolestova, G. I.; Kursanov, D. N. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* 1972, 21, 1927.

⁵⁰² Sweany, R. L.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 8335. См. также Bullock, R. M.; Samsel, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 6542.

⁵⁰³ Luo, F.; Pan, C.; Wang, W.; Ye, Z.; Cheng, J. *Tetrahedron* 2010, 66, 1399. См. Han, J. W.; Hayashi, T. *Tetrahedron Asymm.* 2010, 21, 2193.

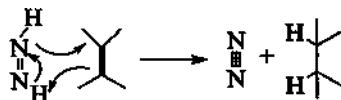
⁵⁰⁴ Dahlén, A.; Hilmersson, G. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2661.

⁵⁰⁵ Lee, H.-Y.; An, M. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2775.

⁵⁰⁶ Johnstone, R. A. W.; Wilby, A. H.; Entwistle, I. D. *Chem. Rev.* 1985, 85, 129; Brieger, G.; Nestrück, T. *J. Chem. Rev.* 1974, 74, 567.

водорода. Наночастицы никеля восстанавливают алкены с участием 2-пропанола⁵⁰⁷.

Динимид ($\text{N}=\text{N}$), восстанавливающий реагент для простых алкенов, образуется *in situ* в реакции смеси гидразина и гидроксилamina⁵⁰⁸. Была изучена скорость этой реакции⁵⁰⁹. Динимид также синтезируют из гидразина с использованием катализа флавинами в атмосфере кислорода⁵¹⁰. Хотя образуются как *син*-, так и *анти*-формы динимида, только *син*-форма способна восстанавливать двойную связь⁵¹¹, по крайней мере по синхронному механизму⁵¹².



Следовательно, реакция происходит как стереоспецифическое *син*-присоединение⁵¹³ и, как и при каталитическом гидрировании, атака идет с менее затрудненной стороны двойной связи, хотя если различие в стерических объемах невелико, то избирательность реакции в этом отношении также оказывается незначительной⁵¹⁴. Наилучшие результаты при восстановлении с помощью динимида получены для симметричных кратных связей ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{N}=\text{N}$), труднее провести восстановление связей, имеющих полярную природу ($\text{C}\equiv\text{N}$, $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{O}$ и т. д.). Динимид недостаточно устойчив при обычных температурах, но при -196°C его удалось выделить⁵¹⁵ в виде твердого вещества желтого цвета.

Косвенные методы восстановления двойной связи⁵¹⁶ включают образование алкилборанов из алкенов с последующим гидролизом боранов (получаемых по реакции 15-16). Триалкилбораны можно гидролизовать при кипячении с обратным холодильником с карбоновыми кислотами⁵¹⁷, в то время как моноалкилбораны (RBH_2) гидролизуют основаниями⁵¹⁸. Мягкий метод включает обработку алкенов 2 мол. экв. катехолборана, каталитическими количествами MeCONMe_2 с последующим восстановлением борорганического соединения 4 мол. экв. MeOH , а затем обработ-

⁵⁰⁷ Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M. *Tetrahedron* 2009, 65, 10637.

⁵⁰⁸ Cm. Pasto, D. J.; Taylor, R. T. *Org. React.* 1991, 40, 91; Hünig, S.; Müller, H. R.; Thier, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1965, 4, 271.

⁵⁰⁹ Nelson, D. J.; Henley, R. L.; Yao, Z.; Smith, T. D. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 5835.

⁵¹⁰ Imada, Y.; Iida, H.; Naota, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14544.

⁵¹¹ Aylward, F.; Sawistowska, M. H. *J. Chem. Soc.* 1964, 1435.

⁵¹² Willis, C.; Back, R. A.; Parsons, J. A.; Purdon, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 4451.

⁵¹³ Corey, E. J.; Pasto, D. J.; Mock, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 2957.

⁵¹⁴ van Tamelen, E. E.; Timmons, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 1067.

⁵¹⁵ Wiberg, N.; Fischer, G.; Bachhuber, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1977, 16, 780. См. также Craig, N. C.; Kliever, M. A.; Shih, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 2480.

⁵¹⁶ Cm. Zweifel, G. *Intra-Sci. Chem. Rep.* 1973, 7(2), 181–189.

⁵¹⁷ Brown, H. C.; Murray, K. J. *Tetrahedron* 1986, 42, 5497; Kabalka, G. W.; Newton, Jr., R. J.; Jacobus, J. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 4185.

⁵¹⁸ Weinheimer, A. J.; Marisco, W. E. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 1926.

кой воздухом⁵¹⁹. Тройную связь можно аналогично восстановить до *цис*-алкена⁵²⁰ или более глубоко. При обработке алкина декабораном и Pd/C в метаноле перенос 2 экв. водорода приводит к алкену⁵²¹. Восстановление алкенов осуществляли действием комплекса *трет*-бутиламин · боран в метаноле в присутствии 10% Pd/C⁵²². В похожей реакции происходит восстановление *in situ* при обработке алкена NaBH₄, NiCl₂ · 6H₂O на влажном оксиде алюминия⁵²³. Также используется гидрирование Ni₂B на боргидридной обменной смоле⁵²⁴.

Гидриды металлов (например, литийалюминий гидрид, боргидрид натрия) обычно не восстанавливают двойные углерод–углеродные связи, хотя в некоторых случаях, когда двойная связь полярна, как в 1,1-диарилэтенах⁵²⁵ и енаминах⁵²⁶, они приводят к желаемому результату восстановления. Отметим, что и LiAlH₄, и NaBH₄, находясь в составе комплекса с переходными металлами (например, FeCl₂ или CoBr₂), могут восстанавливать обычные алкены, так же как и NaH⁵²⁷. Алюмогидрид лития восстанавливает циклопропен с подходящим спиртом в аллильном положении в соответствующий циклопропан⁵²⁸. Восстановление алкенов реагентом NaBH₄ катализируют переходные металлы, например Pd⁵²⁹ и Ru⁵³⁰. Боргидрид натрия может использоваться в смеси с BiCl₃⁵³¹. Металлический цинк катализирует восстановление алкенов в воде в присутствии комплексов Rh⁵³².

Тот факт, что обычная двойная связь инертна к гидридам металлов, широко используют для избирательного восстановления, скажем карбонильной или нитрогруппы, без затрагивания двойной связи в той же молекуле (см. т. 4, гл. 19). Натрий в жидком аммиаке также не восстанавливает обычную двойную связь⁵³³, хотя он восстанавливает алкины, аллены, сопряженные диены⁵³⁴ и ароматические кольца (реакция 15-13).

⁵¹⁹ Pozzi, D.; Scanlan, E. M.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14204.

⁵²⁰ Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 1512.

⁵²¹ Lee, S. H.; Park, Y. J.; Yoon, C. M. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 887.

⁵²² Couturier, M.; Andresen, B. M.; Tucker, J. L.; Dubé, P.; Brenek, S. J.; Negri, J. J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 2763.

⁵²³ Yakabe, S.; Hirano, M.; Morimoto, T. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 6795.

⁵²⁴ Choi, J.; Yoon, N. M. *Synthesis* 1996, 597.

⁵²⁵ См. Granoth, I.; Segall, Y.; Leader, H.; Alkabetz, R. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 3682.

⁵²⁶ Gribble, G. W.; Nutaitis, C. F. *Org. Prep. Proced. Int.* 1985, 17, 317; Nilsson, A.; Carlson, R. *Acta Chem. Scand. Sect. B* 1985, 39, 187.

⁵²⁷ См. Ashby, E. C.; Lin, J. J. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2567; Chung, S. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 1014. См. также Osby, J. O.; Heinzman, S. W.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 67.

⁵²⁸ Zohar, E.; Marek, I. *Org. Lett.* 2004, 6, 341.

⁵²⁹ Tran, A. T.; Huynh, V. A.; Friz, E. M.; Whitney, S. K.; Cordes, D. B. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 1817.

⁵³⁰ Adair, G. R. A.; Kapoor, K. K.; Sclan, A. L. B.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 8943.

⁵³¹ Ren, P.-D.; Pan, S.-F.; Dong, T.-W.; Wu, S.-H. *Synth. Commun.* 1996, 26, 763.

⁵³² Sato, T.; Watanabe, S.; Kiuchi, H.; Oi, S.; Inoue, Y. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 7703.

⁵³³ Существуют исключения. См. Butler, D. N. *Synth. Commun.* 1977, 7, 441 и ссылки, приведенные в списке литературы там же.

⁵³⁴ См. Caine, D. *Org. React.* 1976, 23, 1–258.

Энантиоселективное восстановление некоторых алкенов было достигнуто при использовании пекарских дрожжей⁵³⁵.

Каталитическим гидрированием тройной связи, а также взаимодействием с Dibal-H (гидридом диизобутилалюминия) можно получать *цис*-алкены (реакция 15-11). Большинство других методов восстановления тройной связи приводят к термодинамически более устойчивым *транс*-алкенам. Однако *цис*-соединения также можно синтезировать. Среди этих методов — гидролиз боранов или восстановление активированным цинком, гидразином или $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$.

Тройную связь можно также селективно восстановить до двойной, применяя Dibal-H⁵³⁶, активированный цинк (см. реакцию 12-38)⁵³⁷ или (только для интернальных тройных связей) щелочные металлы (Na, Li) в жидком аммиаке или низкомолекулярных аминах⁵³⁸. Терминальные алкины не восстанавливаются $\text{Na}-\text{NH}_3$, поскольку в этих условиях они превращаются в ацетиленид-ионы. Однако терминальные тройные связи можно восстановить до двойных при добавлении к $\text{Na}-\text{NH}_2$ раствора $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, который высвобождает этильную группу⁵³⁹. Реакция терминальных алкинов с нафталинидом лития и NiCl_2 позволяет эффективно восстанавливать не только алкины⁵⁴⁰, но и простые алкены⁵⁴¹.

Алкины превращаются в *транс*-алкены при использовании силосанов $[(\text{RO})_3\text{SiH}]$ ⁵⁴² и Ru-катализатора с последующей обработкой AgF или силанов⁵⁴³ и Ru-катализатора с последующей обработкой CuI и Bu_4NF . Восстановление алкинов в алкены можно осуществить через металло-органические соединения при нагревании алкина с металлическим индием в водном растворе этанола⁵⁴⁴. Алкины восстанавливаются ацетатом палладия и этилатом натрия. В метаноле образуется алкан, тогда как в ТГФ — *цис*-алкен⁵⁴⁵.

Восстановление только одной двойной связи аллена с образованием алкена достигается при обработке $\text{Na}-\text{NH}_3$ ⁵⁴⁶ или Dibal-H⁵⁴⁷, а также проведением гидрирования с $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ в качестве катализатора⁵⁴⁸.

⁵³⁵ См. Ferraboschi, P.; Reza-Elahi, S.; Verza, E.; Santaniello, E. *Tetrahedron Asymmetry* 1999, 10, 2639. Обзоры по использованию пекарских дрожжей см. в Csuk, R.; Glänzer, B. I. *Chem. Rev.* 1991, 91, 49; Servi, S. *Synthesis* 1990, 1.

⁵³⁶ Ulan, J. G.; Maier, W. F.; Smith, D. A. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3132.

⁵³⁷ Chou, W.; Clark, D. L.; White, J. B. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 299. См. Kaufman, D.; Johnson, E.; Mosher, M. D. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 5613.

⁵³⁸ Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 405–410.

⁵³⁹ Henne, A. L.; Greenlee, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1943, 65, 2020.

⁵⁴⁰ Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 149.

⁵⁴¹ Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 6925.

⁵⁴² Fürstner, A.; Radkowski, K. *Chem. Commun.* 2002, 2182.

⁵⁴³ Trost, B. M.; Ball, Z. T.; Jöge, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7922.

⁵⁴⁴ Ranu, B. C.; Dutta, J.; Guchhait, S. K. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 5624.

⁵⁴⁵ Wei, L.-L.; Wei, L.-M.; Pan, W.-B.; Leou, S.-P.; Wu, M.-J. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1979.

⁵⁴⁶ Vaidyanathaswamy, R.; Joshi, G. C.; Devaprabhakara, D. *Tetrahedron Lett.* 1971, 2075.

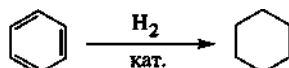
⁵⁴⁷ Monty, M.; Goré, J. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 51.

⁵⁴⁸ Bhagwat, M. M.; Devaprabhakara, D. *Tetrahedron Lett.* 1972, 1391.

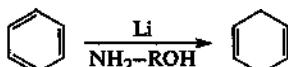
Восстановление двойных и тройных связей описано в OS III, 586, 742; IV, 136, 302, 887; V, 281, 993; VII, 524; 80, 120.

15-13 Гидрирование ароматических циклов

Гексагидро-триприсоединение



1/4/Дигидро-присоединение



Ароматические циклы можно восстановить по реакции каталитического гидрирования⁵⁴⁹, но в этом случае требуются более высокие температуры (100–200 °С), чем для восстановления двойных связей в алкенах⁵⁵⁰. Хотя реакцию, как правило, проводят с гетерогенными катализаторами, возможно применение и гомогенных катализаторов; причем в гораздо более мягких условиях⁵⁵¹. Гидрирование с применением межфазного катализа также часто идет в мягких условиях⁵⁵². Известно гидрирование в ионных жидкостях⁵⁵³, а также в сверхкритическом этане, содержащем воду⁵⁵⁴. Многие функциональные группы (например, OH, O⁻, COOH, COOR, NH₂) не затрагиваются в этой реакции, но некоторые группы восстанавливаются легче, чем ароматическое кольцо. Среди таких групп CH₂OH, которая восстанавливается до CH₃ (реакция 19-54). Фенолы можно восстановить до циклогексанонов, и гидрирование, вероятно, идет через енол. В ходе расчетных исследований механизма гидрирования ароматических соединений было показано, что барьер некаталитического 1,4-гидрирования существенно ниже, чем для 1,2-гидрирования, несмотря на близкие значения энтальпии⁵⁵⁵.

Реакцию ароматических соединений бензольного ряда обычно не удается остановить на стадии образования диена или алкена, поскольку эти соединения восстанавливаются легче, чем ароматические субстраты⁵⁵⁶. Так, при обработке бензола 1 молем водорода образуется ½ моля циклогексана и регенерируется ½ моля бензола (циклогексадиен и циклогексен не образуются). Но не все ароматические системы ведут себя так же.

⁵⁴⁹ См. Karakhanov, E. A.; Dedov, A. G.; Loktev, A. S. *Russ. Chem. Rev.* 1985, 54, 171.

⁵⁵⁰ См. Timmer, K.; Thewissen, D. H. M. W.; Meinema, H. A.; Bulten, E. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1990, 109, 87.

⁵⁵¹ Muetterties, E. L.; Bleeke, J. R. *Acc. Chem. Res.* 1979, 12, 324. См. также Tsukinoki, T.; Kanda, T.; Liu, G.-B.; Tsuzuki, H.; Tashiro, M. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 5865.

⁵⁵² Januszkievicz, K. R.; Alper, H. *Organometallics* 1983, 2, 1055.

⁵⁵³ Dyson, P. J.; Ellis, D. J.; Parker, D. G.; Welton, T. *Chem. Commun.* 1999, 25. Наночастицы родия использованы в качестве катализатора: Mu, X.-d.; Meng, J.-q.; Li, Z.-C.; Kou, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 9694.

⁵⁵⁴ Bonilla, R. J.; James, B. R.; Jessop, P. G. *Chem. Commun.* 2000, 941.

⁵⁵⁵ Zhong, G.; Chan, B.; Radom, L. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 924.

⁵⁵⁶ Morandi, J. R.; Jensen, H. B. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 1889. См., однако, Atkinson, J. G.; Luke, M. O. *Can. J. Chem.* 1970, 48, 3580.

Например, восстановление фенантрена легко остановить после гидрирования одной 9,10-связи (см. т. 1, разд. 2.9.1). Гидрирование производных фенола ведет к сопряженным циклогексенам⁵⁵⁷. Гидрирование толуола в ионной жидкости с использованием Ru-катализатора дает метилциклогексан⁵⁵⁸.

Гетероциклические соединения часто восстанавливаются путем гидрирования⁵⁵⁹. Фураны дают ТГФ, пирролы⁵⁶⁰ — пирролидины, а пиридины⁵⁶¹ — пиперидины. Азотсодержащий цикл хинолинов гидрируется с использованием иода и Ir-катализатора⁵⁶². Каталитическое гидрирование пятичленного цикла производных индола с использованием хирального Rh-катализатора приводит к дигидроиндолам с отличной энантиоселективностью⁵⁶³.

При восстановлении ароматических соединений литием (или натрием, или калием) в жидком аммиаке (такие реакции называются *восстановлением растворенным металлом*), обычно в присутствии спирта (часто этилового, изопропилового или *трет*-бутилового), идет 1,4-присоединение водорода и образуются несопряженные циклогексадиены⁵⁶⁴. Эта реакция называется *восстановлением по Бёрчу*⁵⁶⁵. Тем же методом можно пользоваться для восстановления гетероциклических соединений (например, пирролов⁵⁶⁶, фуранов⁵⁶⁷, пиридинов⁵⁶⁸ и индолонов⁵⁶⁹). Часто необходимо предварительно перегнать аммиак. При проведении восстановления по Бёрчу с замещенными ароматическими соединениями электронодонорные группы, такие, как алкильные или алкоксильные, приводят к снижению скорости реакции и обычно оказываются в продукте при двойной связи. Например, из анизола получается 1-метокси-1,4-циклогексадиен, а не 3-метокси-1,4-циклогексадиен. Электроноакцепторные группы, такие как COOH или CONH₂, способствуют увеличению скорости реакции, а в продукте связаны с восстановленным атомом⁵⁷⁰.

⁵⁵⁷ Higashijima, M.; Nishimura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1992, 65, 824.

⁵⁵⁸ Boxwell, C. J.; Dyson, P. J.; Ellis, D. J.; Welton, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9334.

⁵⁵⁹ Zhou, Y.-G. *Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 1357.

⁵⁶⁰ Kuwano, R.; Kashiwabara, M.; Ohsumi, M.; Kusano, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 808.

⁵⁶¹ Piras, L.; Genesio, E.; Ghiron, C.; Taddei, M. *Synlett* 2008, 1125.

⁵⁶² Wang, W.-B.; Lu, S.-M.; Yang, P.-Y.; Han, X.-W.; Zhou, Y.-G. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 10536.

⁵⁶³ Kuwano, R.; Kaneda, K.; Ito, T.; Sato, K.; Kurokawa, T.; Ito, Y. *Org. Lett.* 2004, 6, 2213. См. Kim, J. T.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2054.

⁵⁶⁴ См. Brandsma, L.; van Soolingen, J.; Andringa, H. *Synth. Commun.* 1990, 20, 2165. См. также Weitz, I. S.; Rabinovitz, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1993, 117.

⁵⁶⁵ Akhrem, A. A.; Reshotova, I. G.; Titov, Yu. A. *Birch Reduction of Aromatic Compounds*, Plenum, NY, 1972; Birch, A. J. *Pure Appl. Chem.* 1996, 68, 553; Rabideau, P. W. *Tetrahedron* 1989, 45, 1579; Birch, A. J.; Subba Rao, G. *Adv. Org. Chem.* 1972, 8, 1; Kaiser, E. M. *Synthesis* 1972, 391.

⁵⁶⁶ Donohoe, T. J.; House, D. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 5015.

⁵⁶⁷ Kinoshita, T.; Ichinari, D.; Sinya, J. *J. Heterocyclic Chem.* 1996, 33, 1313.

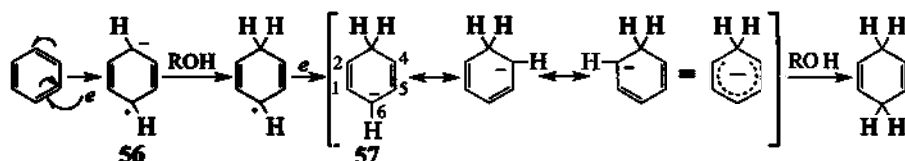
⁵⁶⁸ Donohoe, T. J.; McRiner, A. J.; Helliwell, M.; Sheldrake, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2001, 1435.

⁵⁶⁹ Guo, Z.; Schultz, A. G. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2154.

⁵⁷⁰ См. Zimmerman, H. E.; Wang, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 1280; Rabideau, P. W.; Karrick, G. L. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 2481.

Была исследована региоселективность реакции⁵⁷¹. Механизм реакции включает прямой перенос сольватированных электронов⁵⁷² от металла к растворителю и, следовательно, к кольцу⁵⁷³.

Натрий передает электрон ароматическому кольцу, окисляясь при этом до Na^+ , что приводит к образованию ион-радикала **56**⁵⁷⁴. Большой объем информации получен об этих частицах из спектров ЭПР⁵⁷⁵. Ион-радикал отщепляет протон от спирта, давая радикал, который восстанавливается до карбаниона под действием второго атома натрия. И наконец, анион **57** присоединяет еще один протон. Таким образом, спирт служит источником протонов, так как для большинства субстратов кислотность аммиака оказывается недостаточной. В отсутствие спирта часто получают продукты димеризации анион-радикала **56**. Имеются доказательства⁵⁷⁶, что по крайней мере в некоторых случаях, например в реакциях дифенила, ион-радикал, аналогичный **56**, превращается в аналогичный аниону **57** карбанион по другому пути, в котором последовательность стадий обратна: вначале принимается второй электрон, что приводит к дианиону⁵⁷³, а затем дианион присоединяет протон и образуется интермедиат (например, **56**).



Восстановление по Бёрчу, как правило, не затрагивает простые алкены, поэтому в молекуле субстрата могут присутствовать двойные связи, но только не сопряженные с ароматическим кольцом. Но все же в этих условиях восстанавливаются фенилированные алкены, внутренние алкины (реакция 15-12)⁵⁷⁷ и сопряженные алкены (со связями как $\text{C}=\text{C}$, так и $\text{C}=\text{O}$).

Следует отметить, что карбанион **56** представляет собой резонансный гибрид, т.е. можно изобразить две дополнительные канонические формы. Возникает вопрос: почему карбанион присоединяет протон к положению 6 с образованием 1,4-диена, а не по положению 2, что привело бы к 1,3-диену⁵⁷⁸? На этот вопрос ответил Хайн, который

⁵⁷¹ Zimmerman, H. E.; Wang, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 2205.

⁵⁷² Обзоры по сольватированным электронам и связанным темам см. в Dye, J. L. *Prog. Inorg. Chem.* 1984, 32, 327-441; Alpatova, N. M.; Krishtalik, L. I.; Pleskov, Y. V. *Top. Curr. Chem.* 1987, 138, 149-219.

⁵⁷³ Birch, A. J.; Nasipuri, D. *Tetrahedron* 1959, 6, 148.

⁵⁷⁴ Sm. Holy, N. L. *Chem. Rev.* 1974, 74, 243.

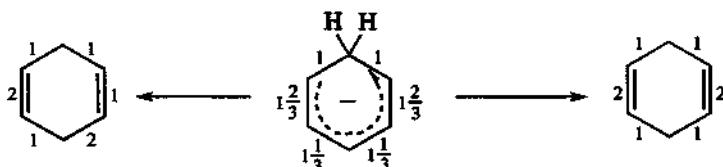
⁵⁷⁵ См. Jones, M. T. в Kaiser, E. T.; Kevan, L. *Radical Ions*, Wiley, NY, 1968, pp. 245-274; Bowers, K. W. *Adv. Magn. Reson.*, 1965, 1, 317; Carrington, A. Q. *Rev. Chem. Soc.* 1963, 17, 67.

⁵⁷⁶ Rabideau, P. W.; Peters, N. K.; Huser, D. L. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 1593.

⁵⁷⁷ См. Brandsma, L.; Nieuwenhuizen, W. F.; Zwikker, J. W.; Mäcorg, U. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 775.

⁵⁷⁸ См. Rabideau, P. W.; Huser, D. L. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4266.

предположил, что этот случай является иллюстрацией действия *принципа наименьшего движения*⁵⁷⁹. В соответствии с этим принципом легче протекают те элементарные реакции, в которых происходят наименьшие изменения взаимного расположения атомов и электронной конфигурации⁵⁷⁸. К рассматриваемому случаю этот принцип может быть применен следующим образом (в упрощенном виде): порядок связи (по методу валентных схем, см. т. 1, разд. 2.1) шести углерод-углеродных связей (в предположении, что каждая из трех форм вносит равный вклад) при движении по кольцу будет $1\frac{1}{2}$, 1, $1\frac{1}{2}$, $1\frac{1}{2}$ и $1\frac{1}{2}$. При превращении карбаниона в диен порядок этих связей изменяется следующим образом:



Легко видеть, что две связи, имевшие порядок 1, остаются неизменными в обоих продуктах, но в остальных четырех связях происходят изменения. При образовании 1,4-диена это изменение выражается суммой $\frac{1}{2} + \frac{1}{2} + \frac{1}{2} + \frac{1}{2}$, тогда как при образовании 1,3-диена соответствующее изменение составляет $\frac{1}{2} + \frac{2}{3} + \frac{2}{3} + \frac{1}{2}$, поэтому, согласно принципу наименьшего движения, продуктом будет 1,4-диен. Это может оказаться не единственным фактором, так как данные спектроскопии ^{13}C ЯМР этого соединения показывают, что электронная плотность в положении 6 несколько больше, чем в положении 2, что делает положение 6 более привлекательным для атаки протона⁵⁸⁰.

Восстановление ароматических колец литием⁵⁸¹ или кальцием⁵⁸² в аминах (вместо аммиака) идет более глубоко, с образованием циклогексенов. Этот процесс называют *восстановлением по Бенкесеру*. Таким образом, при правильном выборе реагентов можно восстановить в бензольном кольце одну, две или все три двойные связи⁵⁸³. Сообщалось об использовании триэтилборгидрида лития (LiEt_3H) для восстановления производных пиридина в производные пиперидина⁵⁸⁴.

Если создать подходящую среду, то восстанавливать ароматические кольца могут переходные металлы или их соединения. Металлический индий восстанавливает пиридиновое кольцо в хинолине в водном

⁵⁷⁹ Hine, J. J. *Org. Chem.* 1966, 31, 1236; Hine, J. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1977, 15, 1. См. также Jochum, C.; Gasteiger, J.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1980, 19, 495.

⁵⁸⁰ Bates, R. B.; Brenner, S.; Cole, C. M.; Davidson, E. W.; Forsythe, G. D.; McCombs, D. A.; Roth, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 926.

⁵⁸¹ Benkeser, R. A.; Agnihotri, R. K.; Burrous, M. L.; Kaiser, E. M.; Mallan, J. M.; Ryan, P. W. *J. Org. Chem.* 1964, 29, 1313; Kwart, H.; Conley, R. A. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 2011.

⁵⁸² Benkeser, R. A.; Belmonte, F. G.; Kang, J. J. *Org. Chem.* 1983, 48, 2796. См. также Benkeser, R. A.; Laugel, J. A.; Rappa, A. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2089.

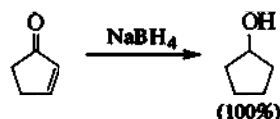
⁵⁸³ См. Keay, J. G. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1986, 39, 1.

⁵⁸⁴ Blough, B. E.; Carroll, F. I. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7239.

этаноле⁵⁸⁵, так же как и связь $C=C$ в пятичленном цикле производных индола⁵⁸⁶. Иодид самария (SmI_2) восстанавливает пиридин в ТГФ⁵⁸⁷ и фенол в $MeOH/KOH$ ⁵⁸⁸. Формиат аммония в присутствии катализатора Pd/C восстанавливает N-оксид пиридина в метаноле⁵⁸⁹. Азотсодержащий цикл хинолина восстанавливается в присутствии Ir -катализатора в изопропиловом спирте⁵⁹⁰.

OS I, 99, 499; II, 566; III, 278, 742; IV, 313, 887, 903; V, 398, 400, 467, 591, 670, 743, 989; VI, 371, 395, 461, 731, 852, 856, 996; VII, 249.

15-14 Восстановление двойной или тройной связи, сопряженной с карбонильной, циано-, нитро- и другими группами и т. п.



Восстановление только одной связи $C=C$ в сопряженных системах $C=C-C=O$ и $C=C-C\equiv N$ ⁵⁹¹ можно осуществить с помощью многих реагентов⁵⁹², в частности в процессе каталитического гидрирования с использованием в качестве катализаторов Rh ⁵⁹³, Ru ⁵⁹⁴, Pd ⁵⁹⁵, Ir ⁵⁹⁶ или никеля Ренея⁵⁹⁷. Эффективны также такие реагенты, как SmI_2 ⁵⁹⁸ и катехолбораны⁵⁹⁹. В реакции сопряженных кетонов с 2 экв. Cr_2TiCl в ТГФ/ $MeOH$ получали соответствующие насыщенные кетоны⁶⁰⁰. Для сопряженного восстановления дигидропиридин-4-онов применяли цинк в уксусной кислоте⁶⁰¹. Муравьиная кислота в присутствии Pd -катализа-

⁵⁸⁵ Moody, C. J.; Pitts, M. R. *Synlett* 1998, 1029.

⁵⁸⁶ Pitts, M. R.; Harrison, J. R.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2001, 955.

⁵⁸⁷ Kamochi, Y.; Kudo, T. *Heterocycles* 1993, 36, 2383.

⁵⁸⁸ Kamochi, Y.; Kudo, T. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 4169.

⁵⁸⁹ Zacharie, B.; Moreau, N.; Dockendorff, C. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 5264.

⁵⁹⁰ Fujita, K.; Kitatsuji, C.; Furukawa, S.; Yamaguchi, R. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3215.

⁵⁹¹ См. Keinan, E.; Greenspoon, N. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Enones*, pt. 2, Wiley, NY, 1989, pp. 923–1022; Augustine, R. L. *Adv. Catal.* 1976, 25, 56.

⁵⁹² См. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 13–27.

⁵⁹³ Cabello, J. A.; Campelo, J. M.; Garcia, A.; Luna, D.; Marinas, J. M. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1786.

⁵⁹⁴ Wang, C.-J.; Tao, H.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 1901.

⁵⁹⁵ Nagano, H.; Yokota, M.; Iwazaki, Y. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3035.

⁵⁹⁶ Yue, T.-Y.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 13692.

⁵⁹⁷ Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Meneses, R. *Synlett* 1999, 1663; Wang, H.; Lian, H.; Chen, J.; Pan, Y.; Shi, Y. *Synth. Commun.* 1999, 29, 129.

⁵⁹⁸ Cabrera, A.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5007. См. также Tamopolsky, A.; Hoz, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 3402.

⁵⁹⁹ Evans, D. A.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5678.

⁶⁰⁰ Moisan, L.; Hardouin, C.; Rousseau, B.; Doris, E. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2013.

⁶⁰¹ Comins, D. L.; Brooks, C. A.; Ingalls, C. L. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2181.

тора позволяет восстанавливать сопряженные карбоновые кислоты⁶⁰². Сообщалось об успешном применении в реакциях сопряженного восстановления реагента цинк-титаноцен⁶⁰³. α,β -Ненасыщенные нитро-соединения восстанавливают до нитроалканов NaBH_4 в MeOH-TGF ⁶⁰⁴ или NaCNBH_3 на цеолите⁶⁰⁵.

В некоторых случаях⁶⁰⁶ при помощи гидридов металлов можно селективно восстановить двойную связь, сопряженную со связью C=O ⁶⁰⁷, хотя во многих случаях также восстанавливается связь C=O , как в превращении циклопентенона в циклопентанол⁶⁰⁸. Реагент NaBH_4 имеет большую, чем LiAlH_4 , тенденцию к восстановлению двойной связи, хотя даже в этом случае продукта 1,2-восстановления (связи C=O) обычно образуется больше. В диениламидах ближайшая к карбонильной группе связь C=C селективно восстанавливается NaBH_4/I_2 ⁶⁰⁹. Широко применяются и смешанные гидридные восстанавливающие агенты (например, $\text{NaBH}_4-\text{BiCl}_3$ ⁶¹⁰, $\text{NaBH}_4-\text{InCl}_3$ ⁶¹¹ и $\text{Dibal-H}-\text{Co}(\text{acac})_2$)⁶¹². Реагент $\text{NaBH}_4-\text{InCl}_3$ применяется для селективного превращения диенкетонных (C=C-C=C-C=O) в несопряженные алкенилкетонны ($\text{C=C-CH}_2\text{CH}_2\text{-C=O}$)⁶¹³. Алюмогидрид лития восстанавливает двойные связи алилиловых спиртов⁶¹⁴.

Восстановление сопряженных альдегидов с использованием имидазолидинонового катализатора⁶¹⁵ или аминоксифира⁶¹⁶ в присутствии эфира Ганча (*Hantzsch ester*, например, 58) осуществляется как процесс гидрирования с переносом водорода.



⁶⁰² Arterburn, J. B.; Pannala, M.; Gonzalez, A. M.; Chamberlin, R. M. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 7847.

⁶⁰³ Kosal, A. D.; Ashfeld, B. L. *Org. Lett.* 2010, 12, 44.

⁶⁰⁴ Varma, R. S.; Kabalka, G. W. *Synth. Commun.* 1985, 15, 151.

⁶⁰⁵ Gupta, A.; Haque, A.; Vankar, Y. D. *Chem. Commun.* 1996, 1653.

⁶⁰⁶ См. Meyer, G. R. *J. Chem. Educ.* 1981, 58, 628.

⁶⁰⁷ Дискуссию по сродству к гидриду в аспекте гидридных восстанавливающих агентов см. в Zhu, X.-Q.; Zhang, M.; Liu, Q.-Y.; Wang, X.-X.; Zhang, J.-Y.; Cheng, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 3954; Vianello, R.; Peran, N.; Maksić, Z. B. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 5296.

⁶⁰⁸ Brown, H. C.; Hess, H. M. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 2206. Другие методы восстановления обеих двойных связей приведены в работе Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, p. 1096.

⁶⁰⁹ Das, B.; Kashinatham, A.; Madhusudhan, P. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 677.

⁶¹⁰ Ren, P.-D.; Pan, S.-F.; Dong, T.-W.; Wu, S.-H. *Synth. Commun.* 1995, 25, 3395.

⁶¹¹ Ranu, B. C.; Samanta, S. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7405.

⁶¹² Ikeno, T.; Kimura, T.; Ohtsuka, Y.; Yamada, T. *Synlett* 1999, 96.

⁶¹³ Ranu, B. C.; Samanta, S. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 7130.

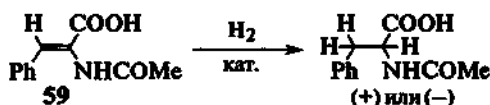
⁶¹⁴ См. Blunt, J. W.; Hartshorn, M. P.; Soong, L. T.; Munro, M. H. G. *Aust. J. Chem.* 1982, 35, 2519; Vincens, M.; Fadel, R.; Vidal, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1987, 462.

⁶¹⁵ Ouellet, S. G.; Tuttle, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 32; Tuttle, J. B.; Ouellet, S. G.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 12662; Adolfsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 3340.

⁶¹⁶ Martin, N. J. A.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 13368.

Нитроалкены гидрируются с использованием катализатора тиомочевины в присутствии **58**⁶¹⁷. Палладированный уголь и СВЧ-нагрев применяют для гидрирования с переносом водорода сопряженных карбоновых кислот с 1,4-циклогексadiensом в качестве переносчика водорода⁶¹⁸. Гидрирование с переносом водорода в отсутствие растворителя можно осуществить с комплексом Ru и муравьиной кислотой⁶¹⁹ или водой в качестве донора водорода⁶²⁰. Сообщалось об использовании системы Pd—P(t-Bu)₃ для проведения каталитического гидрирования с переносом водорода в мягких условиях⁶²¹. Известны также реакции, катализируемые титаном⁶²².

Силаны восстанавливают связь C=C в сопряженных системах в присутствии частиц меди⁶²³. Известна асимметрическая реакция гидросилирования, катализируемая CuH⁶²⁴. Фенилсилан (PhSiH₃) с Ni-катализатором⁶²⁵, CuCl⁶²⁶, Mn-⁶²⁷ или Mo-катализаторы⁶²⁸ также используют в реакциях гидросилирования. Трифенилсилан применяли для асимметрического восстановления нитроалкенов (C=C—NO₂)⁶²⁹. В результате реакции поли(метилгидросилоксана) с участием хирального Cu-катализатора образующиеся сопряженные сложные эфиры восстанавливаются до насыщенных соединений с высокой энантиоселективностью⁶³⁰. Поли(метилгидросилоксан) в присутствии Co-катализатора восстанавливает сопряженные нитрилы⁶³¹. β-Бромзамещенные сопряженные лактоны восстанавливаются до β-бромлактонов с умеренной энантиоселективностью при использовании избытка Ph₃SiH и катализатора CuCl с хиральным лигандом⁶³². Гидрид трибутиллолова в присутствии MgBr₂·OEt₂ участвует в реакции 1,4-восстановления сопряженных эфиров⁶³³.



⁶¹⁷ Martin, N. J. A.; Ozores, L.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 8976.

⁶¹⁸ Quinn, J. F.; Razzano, D. A.; Golden, K. C.; Gregg, B. T. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 6137.

⁶¹⁹ Li, X.; Li, L.; Tang, Y.; Zhong, L.; Cun, L.; Zhu, J.; Liao, J.; Deng, J. *J. Org. Chem.* 2010, 75, 2981.

⁶²⁰ Naskar, S.; Bhattacharjee, M. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 465.

⁶²¹ Brunel, J. M. *Synlett* 2007, 330.

⁶²² Che, J.; Lam, Y. *Synlett* 2010, 2415.

⁶²³ Mori, A.; Fujita, A.; Nishihara, Y.; Hiyama, R. *Chem. Commun.* 1997, 2159; Mori, A.; Fujita, A.; Kajiro, H.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron* 1999, 55, 4573.

⁶²⁴ Huang, S.; Voigtritter, K. R.; Unger, J. B.; Lipshutz, B. H. *Synlett* 2010, 2041.

⁶²⁵ Boudjouk, P.; Choi, S.-B.; Hauck, B. J.; Rajkumar, A. B. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 3951.

⁶²⁶ Ito, H.; Ishizuka, T.; Arimoto, K.; Miura, K.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 8887.

⁶²⁷ Magnus, P.; Waring, M. J.; Scott, D. A. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 9731.

⁶²⁸ Keinan, E.; Perez, D. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2576.

⁶²⁹ Czekelius, C.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* 2004, 6, 4575.

⁶³⁰ См. Jurkauskas, V.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 2892; Lipshutz, B. H.; Servesko, J. M.; Taft, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 8352.

⁶³¹ Kim, D.; Park, B.-M.; Yun, J. *Chem. Commun.* 2005, 1755.

⁶³² Hughes, G.; Kimura, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11253.

⁶³³ Hirasawa, S.; Nagano, H.; Kameda, Y. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2207.

Оптически активные катализаторы гомогенного гидрирования используют для достижения энантиоселективного гидрирования⁶³⁴ многих prochirальных сопряженных субстратов⁶³⁵. Например⁶³⁶, гидрирование 59 с подходящим катализатором приводит к (+)- или (-)-аминоэфирам (в зависимости от того, какой энантиомер катализатора использован) с энантиомерным избытком свыше 96%⁶³⁷. Prochirальные субстраты, которые дают такой высокий оптический выход, как правило, содержат функциональные группы (например, карбонильную⁶³⁸, амидную или цианогруппу или несколько из них, как в 59)⁶³⁹. В качестве катализаторов в этих случаях⁶⁴⁰ обычно используют комплексы Ru⁶⁴¹ или Rh⁶⁴² с хиральными фосфиновыми лигандами⁶⁴³. Хорошей асимметрической индукции⁶⁴⁴ достигали с комплексами Rh в присутствии других хиральных добавок⁶⁴⁵. Использование иридиевых комплексов приводит к отличной энантиоселективности⁶⁴⁶. Была изучена роль растворителя⁶⁴⁷. Описано

⁶³⁴ См. Gridnev, I. D.; Imamoto, T. *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 633.

⁶³⁵ Ojima, I.; Clos, N.; Bastos, C. *Tetrahedron* 1989, 45, pp. 6902–6916; Jardine, F. H. в Hartley, F. R. *The Chemistry of the Metal–Carbon Bond*, Vol. 4, Wiley, NY, 1987, pp. 751–775; Nográdi, M. *Stereoselective Synthesis* VCH, NY, 1986, pp. 53–87; Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 106; Brunner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1983, 22, 897; Caplar, V.; Comisso, G.; Sunjic, V. *Synthesis* 1981, 85. См. также Wroblewski, A. E.; Applequist, J.; Takaya, A.; Honzato, R.; Kim, S.; Jacobson, R. A.; Reitsma, B. H.; Yeung, E. S.; Verkade, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4144; Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1999.

⁶³⁶ См. Ashby, M. T.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 589; Heiser, B.; Broger, E. A.; Cramer, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* 1991, 2, 51; Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 8518.

⁶³⁷ Koenig, K. E. в Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis* Vol. 5, Academic Press, NY, 1985, p. 74.

⁶³⁸ Reetz, M. T.; Mehler, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 3889.

⁶³⁹ Koenig, K. E. в Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis* Vol. 5, Academic Press, NY, 1985, pp. 83–101.

⁶⁴⁰ Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley–VCH, NY, 1999, pp. 8–12. См. Izumi, Y. *Adv. Catal.* 1983, 32, 215; Mortreux, A.; Petit, F.; Buono, G.; Peiffer, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1987, 631.

⁶⁴¹ Wu, H.-P.; Hoge, G. *Org. Lett.* 2004, 6, 3645; Tang, W.; Wu, S.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 9570.

⁶⁴² Kanazawa, Y.; Tsuchiya, Y.; Kobayashi, K.; Shiomi, T.; Itoh, J.-i.; Kikuchi, M.; Yamamoto, Y.; Nishiyama, H. *Chemistry: European J.* 2006, 12, 63.

⁶⁴³ Pagenkopf, B. L. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4177; Fu, Y.; Guo, X.-X.; Zhu, S.-F.; Hu, A.-G.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4648; Yi, B.; Fan, Q.-H.; Deng, G.-J.; Li, Y.-M.; Qiu, L.-Q.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* 2004, 6, 1361; Hoen, R.; van den Berg, M.; Bernsmann, H.; Minnaard, A. J.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* 2004, 6, 1433; Fu, Y.; Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; King, L.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8157; Hoge, G.; Wu, H.-P.; Kissel, W. S.; Pflum, D. A.; Greene, D. J.; Bao, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 5966; Ikeda, S.-I.; Sanuki, R.; Miyachi, H.; Miyashita, H.; Taniguchi, M.; Odashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10331; Huang, H.; Liu, X.; Chen, S.; Chen, H.; Zheng, Z. *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 2011; Hattori, G.; Hori, T.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12930.

⁶⁴⁴ Zhu, G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 9590; Burk, M. J.; Casy, G.; Johnson, N. B. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 6084; Burk, M. J.; Allen, J. G.; Kiesman, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 657.

⁶⁴⁵ Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Accs. Chem. Res.* 1997, 30, 97.

⁶⁴⁶ Li, S.; Zhu, S.-F.; Zhang, C.-M.; Song, S.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 8584; Lu, W.-J.; Chen, Y.-W.; Hou, X.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 10133.

⁶⁴⁷ Heller, D.; Drexler, H.-J.; Spannenberg, A.; Heller, B.; You, J.; Baumann, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 777.

зависимое от давления энантиоселективное гидрирование⁶⁴⁸. Известно асимметрическое каталитическое гидрирование сопряженных карбоновых кислот⁶⁴⁹ и сопряженных кетонов⁶⁵⁰. Асимметрическое гидрирование сопряженных карбоновых кислот было осуществлено в ионных жидкостях с использованием комплекса Ru⁶⁵¹.

Методы восстановления связи C=O в присутствии сопряженной связи C=C рассмотрены в реакции 19-36.

Связь C=C сопряженных альдегидов можно восстановить, используя AlMe₃ с каталитическими количествами CuBr⁶⁵² и систему формиат аммония — Pd/C⁶⁵³. Нанесенный на полимер формиат применяют для 1,4-восстановления сопряженных кетонов⁶⁵⁴ и сопряженных кислот в присутствии Rh-катализатора в условиях микроволнового облучения⁶⁵⁵. Для восстановления сопряженных кетонов используют изопропиловый спирт и Ir-катализатор⁶⁵⁶. Реакция сопряженных кетонов с хлоридом алюминия с последующей обработкой водой приводит к насыщенным кетонам⁶⁵⁷.

Ферментативное восстановление сопряженных систем требует реакционной способности очищенных ферментов или целых клеток. Печкарские дрожжи восстанавливают сопряженные нитросоединения до нитроалканов⁶⁵⁸, а также связи C=C сопряженных кетонов⁶⁵⁹. Возможны и иные варианты ферментативного восстановления. Редуктаза из *Nicotiana tabacum* восстанавливает сопряженные кетоны в насыщенные кетоны с отличной энантиоселективностью⁶⁶⁰. Ферменты YNAR-1 и NDAP-H восстанавливают сопряженные нитросоединения до нитроалканов⁶⁶¹. Сопряженные нитросоединения также восстанавливаются в присутствии *Clostridium sporogenes*⁶⁶².

⁶⁴⁸ Heller, D.; Holz, J.; Drexler, H.-J.; Lang, J.; Drauz, K.; Krimmer, H.-P.; Börner, A. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 6816.

⁶⁴⁹ Suárez, A.; Pizzano, A. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 2501. См. Okano, T.; Kaji, M.; Isotani, S.; Kiji, J. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5547 о влиянии воды на региоселективность такого восстановления.

⁶⁵⁰ Yamaguchi, M.; Nitta, A.; Reddy, R. S.; Hiram, M. *Synlett* 1997, 117.

⁶⁵¹ Brown, R. A.; Pollet, P.; McKoon, E.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L.; Jessop, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 1254.

⁶⁵² Kabbara, J.; Flemming, S.; Nickisch, K.; Neh, H.; Westermann, J. *Synlett* 1994, 679.

⁶⁵³ Ranu, B. C.; Sarkar, A. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 8649.

⁶⁵⁴ Basu, B.; Bhuiyan, Md. M. H.; Das, P.; Hossain, I. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8931.

⁶⁵⁵ Desai, B.; Danks, T. N. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 5963.

⁶⁵⁶ Sakaguchi, S.; Yamaga, T.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4710.

⁶⁵⁷ Koltunov, K. Yu.; Repinskaya, I. B.; Borodkin, G. I. *Russ. J. Org. Chem.* 2001, 37, 1534.

⁶⁵⁸ Kawai, Y.; Inaba, Y.; Tokitoh, N. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 309.

⁶⁵⁹ Filho, E. P. S.; Rodrigues, J. A. R.; Moran, P. J. S. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 847;

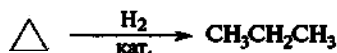
Kawai, Y.; Hayashi, M.; Tokitoh, N. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 3007.

⁶⁶⁰ Shimoda, K.; Kubota, N.; Hamada, H. *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 2443.

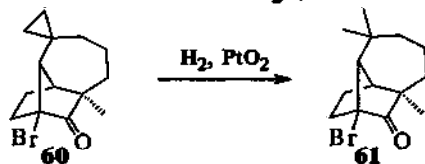
⁶⁶¹ Kawai, Y.; Inaba, Y.; Hayashi, M.; Tokitoh, N. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3367.

⁶⁶² Fryszkowska, A.; Fisher, K.; Gardiner, J. M.; Stephens, G. M. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 4295.

15-15 Восстановительное расщепление циклопропанов

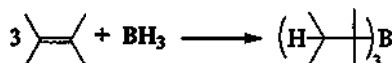


Циклопропаны расщепляются при каталитическом гидрировании (гидрировании с одновременным гидролизом)⁶⁶³. Среди используемых для этих целей катализаторов никель, палладий, родий⁶⁶⁴ и платина. Реакцию часто удается провести в мягких условиях⁶⁶⁵. Некоторые циклопропановые соединения, в частности циклопропилкетоны и арилзамещенные циклопропаны⁶⁶⁶, подвергаются восстановительному расщеплению под действием щелочных металлов (обычно Na или Li) в жидком аммиаке⁶⁶⁷. Аналогичное восстановление происходит фотохимическим путем в присутствии LiClO_4 ⁶⁶⁸. Эта реакция — отличный путь введения в молекулу геминальных диметильных заместителей. Гидрирование циклопропанового фрагмента в **60**, например, позволяет ввести геминальный диметильный заместитель в **61** при использовании PtO_2 (катализатора Адамса)⁶⁶⁹.



Е. Присоединение металла к другому атому углерода ненасыщенной связи

15-16 Гидроборирование



При обработке алкенов боранами⁶⁷⁰ в эфирных растворителях BH_3 присоединяется к двойной связи⁶⁷¹. В реакции алкена с бором первый ведет себя как основание Льюиса, а второй — как кислота Льюиса. Боран нельзя приготовить в виде устойчивого чистого соединения⁶⁷² (он димери-

⁶⁶³ См. Charton, M. в Zabicky, J. *The Chemistry of Alkenes*, Vol. 2, Wiley, NY, 1970, pp. 588–592; Newham, J. *Chem. Rev.* 1963, 63, 123; Rylander, P. N. *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals* Academic Press, NY, 1967, pp. 469–474.

⁶⁶⁴ Bart, S. C.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 886.

⁶⁶⁵ См. Woodworth, C. W.; Buss, V.; Schleyer, P. v. R. *Chem. Commun.* 1968, 569.

⁶⁶⁶ См. Walborsky, H. M.; Aronoff, M. S.; Schulman, M. F. *J. Org. Chem.* 1970, 36, 1036.

⁶⁶⁷ В целях ознакомления см. Staley, S. W. *Sel. Org. Transform.* 1972, 2, 309.

⁶⁶⁸ Cossy, J.; Furet, N. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 8107.

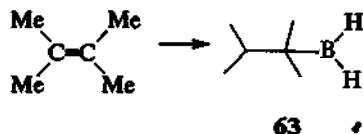
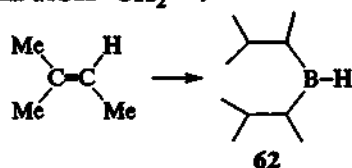
⁶⁶⁹ Karimi, S.; Tavares, P. J. *Nat. Prod.* 2003, 66, 520.

⁶⁷⁰ См. Lane, C. F. в Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 3, Wiley, NY, 1977, pp. 1–191.

⁶⁷¹ См. Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*, Academic Press, NY, 1988; Brown, H. C. *Boranes in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, NY, 1972; *Organic Syntheses Via Boranes* Wiley, NY, 1975; Cragg, G. M. L. *Organoboranes in Organic Synthesis*, Marcel Dekker, NY, 1973; Matteson, D. S. в Hartley, F. R. *The Chemistry of the Metal–Carbon Bond*, Vol. 4, Wiley, NY, 1987, pp. 307–409, pp. 315–337; Suzuki, A.; Dhillon, R. S. *Top. Curr. Chem.* 1986, 130, 23.

⁶⁷² Fehner, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 6366.

зуется в диборан B_2H_6), но он есть в продаже в виде ат-комплексов с ТГФ, Me_2S ⁶⁷³, фосфинами или третичными аминами. На алкен действуют раствором одного из этих комплексов (ТГФ— BH_3 реагирует при 0°C и наиболее удобен в использовании; комплекс R_3N-BH_3 обычно требует температур около 100°C; последние типы реагентов представляют собой устойчивые на воздухе жидкости или твердые вещества, тогда как первый комплекс можно применять только в виде относительно разбавленных растворов в ТГФ, которые разлагаются под действием влаги воздуха) или смесью $NaBH_4$ и эфира BF_3 , в результате чего боран генерируется *in situ*⁶⁷⁴. Для гидрирования алкенов при комнатной температуре используют комплекс пиридин—боран⁶⁷⁵. В случае относительно стерически затрудненных алкенов процесс нельзя остановить на стадии присоединения одной молекулы BH_3 , поскольку образующийся R_2BH присоединяет следующую молекулу алкена с образованием R_2BH , который в свою очередь взаимодействует с третьей молекулой алкена, так что в конечном итоге как продукт реакции выделяют триалкилборан (R_3B). Реакция пригодна для алкенов, имеющих от одного до четырех заместителей, в частности циклических алкенов, но если алкены умеренно затруднены, продуктом реакции могут быть диалкилбораны (R_2BH) или даже моноалкилбораны (R_2BH_2)⁶⁷⁶. Например, таким образом были получены **62** (дисамилборан) и **63** (тексилборан)⁶⁷⁷. Моноалкилбораны (R_2BH_2), которые можно синтезировать из напряженных алкенов (см. выше), и диалкилбораны (R_2BH) также присоединяются к алкенам с образованием смешанных триалкилборанов (RR'_2B или $R_2R'B$) соответственно. Как ни странно, метилборан ($MeBH_2$)⁶⁷⁸, молекула которого не объемна, присоединяется к алкенам в растворе ТГФ с образованием диалкилборана ($RMeBH$)⁶⁷⁹. Реакция со следующим алкеном приводит к триалкилборану ($RR'MeB$)⁶⁸⁰. Другие моноалкилбораны ($iPrBH_2$, $n-BuBH_2$, $s-BuBH_2$ и $t-BuBH_2$) ведут себя так же с интернальными алкенами, но не с алкенами типа $RCH=CH_2$ ⁶⁸¹.



⁶⁷³ См. Hutchins, R. O.; Cistone, F. *Org. Prep. Proced. Int.* 1981, 13, 225; Cadot, C.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1661.

⁶⁷⁴ Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1005–1009.

⁶⁷⁵ Clay, J. M.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5766.

⁶⁷⁶ Моно- и диалкилбораны (если они не связаны координационно с такими сильными кислотами Льюиса, как третичные амины) существуют в виде димеров: Brown, H. C.; Klenner, G. J. *Inorg. Chem.* 1962, 1, 204.

⁶⁷⁷ См. Negishi, E.; Brown, H. C. *Syntheses* 1974, 77.

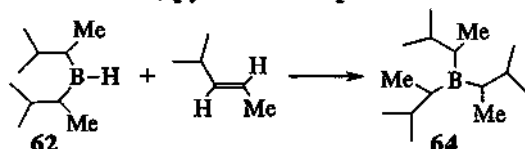
⁶⁷⁸ См. Brown, H. C.; Cole, T. E.; Srebnik, M.; Kim, K. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4925.

⁶⁷⁹ Srebnik, M.; Cole, T. E.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5051.

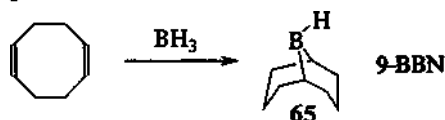
⁶⁸⁰ См. Kulkarni, S. U.; Basavaiah, D.; Zaidlewicz, M.; Brown, H. C. *Organometallics* 1982, 1, 212.

⁶⁸¹ Srebnik, M.; Cole, T. E.; Ramachandran, P. V.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 6085.

Во всех случаях атом бора присоединяется к тому атому углерода двойной связи, который соединен с большим числом атомов водорода (менее замещенным), независимо от того — являются ли заместители алкильными или арильными группами⁶⁸². Это, по существу, следует правилу Марковникова, поскольку бор более положителен, чем водород. Такая региоселективность определяется в основном стерическими факторами, хотя электронные факторы также играют определенную роль. Изучение влияния заместителей в кольце на направление атаки при гидроборировании замещенных стиролов показало, что атака бора носит электрофильный характер⁶⁸³. Если двойная связь с каждой стороны содержит по одному или по два заместителя, получаются примерно равные количества обоих изомеров. Однако и в таких случаях удается добиться региоселективности при использовании объемистой атакующей молекулы. Например, обработка $i\text{PrCH=CHMe}$ бораном дает 57% продукта, в котором бор присоединен к атому углерода, несущему метильную группу, и 43% другого продукта, тогда как обработка **62** дает 95% продукта **64** и лишь 5% другого изомера⁶⁸⁴.



Еще один реагент, отличающийся высокой региоселективностью, — 9-борабицикло[3.3.1]нонан (9-BBN, **65**), который синтезируют гидроборированием 1,5-циклооктадиена⁶⁸⁵. Важное преимущество 9-BBN заключается в том, что он стабилен на воздухе. Сам боран довольно неселективен и атакует самые разнообразные двойные связи. Диизоамилборан и другие аналогичные молекулы намного более селективны и предпочтительно атакуют менее затрудненные связи, поэтому часто оказывается возможным селективно подвергнуть гидроборированию одну двойную связь в молекуле, не затронув других, или провести гидроборирование одного алкена в присутствии другого, менее реакционноспособного⁶⁸⁶. Например, 1-пентен можно выделить из смеси 1-пентенов и 2-пентенов, а *цис*-алкен селективно гидроборировать в смеси *цис*- и *транс*-изомеров.



⁶⁸² Cragg, G. M. L. *Organoboranes in Organic Synthesis*, Marcel Dekker, NY, 1973, pp. 63–84, 137–197; Brown, H. C.; Vara Prasad, J. V. N.; Zee, S. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 439.

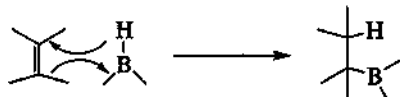
⁶⁸³ Brown, H. C.; Sharp, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 5851; Klein, J.; Dunkelblum, E.; Wolff, M. A. *J. Organomet. Chem.* 1967, 7, 377. См. также Marshall, P. A.; Prager, R. H. *Aust. J. Chem.* 1979, 32, 1251; Mo, Y.; Jiao, H.; Schleyer, P. v. R. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 3493.

⁶⁸⁴ Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 1241.

⁶⁸⁵ См. Brown, H. C.; Chen, J. C. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 3978; Soderquist, J. A.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 4599.

⁶⁸⁶ Brown, H. C.; Sharp, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 5851; Klein, J.; Dunkelblum, E.; Wolff, M. A. *J. Organomet. Chem.* 1967, 7, 377.

Показано, что с большинством субстратов гидроборирование протекает как стереоспецифическое *син*-присоединение, причем атака происходит с наименее затрудненной стороны⁶⁸⁷. Отметим, что органические производные бора были изучены с помощью ¹¹B ЯМР-спектров⁶⁸⁸. Реакция может протекать⁶⁸⁹ по циклическому четырехцентровому механизму⁶⁹⁰:



Для субстратов, представляющих собой алильные спирты или амины, обычно происходит *анти*-присоединение⁶⁹¹, хотя процесс может пойти *син*-пути при использовании катехолборанов и комплексов Rh⁶⁹². Поскольку механизмы различны, подобная процедура может также приводить к изменению региоселективности [например, стирол ($\text{PhCH}=\text{CH}_2$) дает $\text{PhCH}(\text{OH})\text{CH}_3$]⁶⁹³.

Монохлорборан⁶⁹⁴ (BH_2Cl) в комплексе с диметилсульфидом проявляет большую региоселективность, чем BH_3 для терминальных алкенов или алкенов типа $\text{R}_2\text{C}=\text{CHR}$; в результате гидроборирования получают диалкилхлорбораны (R_2BCl)⁶⁹⁵. Например, при взаимодействии BH_3 —ТГФ с 1-гексеном получается 94% продукта присоединения против правила Марковникова, при использовании же $\text{BH}_2\text{Cl}\cdot\text{SMe}_2$ — 99,2%. Обработка алкенов комплексом дихлорборан—диметилсульфид ($\text{BHCl}_2\cdot\text{SMe}_2$) в присутствии BF_3 ⁶⁹⁶ и Me_3SiH ⁶⁹⁷ дает алкилдихлорбораны (RBCl_2). Этот подход можно распространить и на диалогеналкилбораны. Реакцией алкенов с алилдидибромбораном можно ввести алильную группу и бор к соседним атомам углерода⁶⁹⁸.

Важное применение реакции гидроборирования основывается на том, что алкилбораны при окислении пероксидом водорода в присутствии гидроксида натрия превращаются в спирты (реакция 12-27). Следовательно, эта реакция представляет собой косвенный метод присоединения воды к двойной связи против правила Марковникова. Однако бораны вступают и в другие важные реакции. Помимо прочего,

⁶⁸⁷ Kabalka, G. W.; Newton, Jr., R. J.; Jacobus, J. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 1567.

⁶⁸⁸ Medina, J. R.; Cruz, G.; Cabrera, C. R.; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4631.

⁶⁸⁹ См. Nelson, D. J.; Cooper, P. J. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4693; Brown, H. C.; Chandrasekharan, J. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4811.

⁶⁹⁰ Narayana, C.; Periasamy, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1857. См., однако, Jones, P. R. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 1886.

⁶⁹¹ См. Still, W. C.; Barrish, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 2487.

⁶⁹² См. Burgess, K.; Cassidy, J.; Ohlmeyer, M. J. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1020; Burgess, K.; Ohlmeyer, M. J. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1027.

⁶⁹³ Zhang, J.; Lou, B.; Guo, G.; Dai, L. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1670.

⁶⁹⁴ См. Brown, H. C.; Kulkarni, S. U. *J. Organomet. Chem.* 1982, 239, 23.

⁶⁹⁵ Brown, H. C.; Ravindran, N.; Kulkarni, S. U. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 2417.

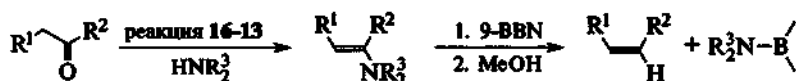
⁶⁹⁶ Brown, H. C.; Racherla, U. S. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 895.

⁶⁹⁷ Soundararajan, R.; Matteson, D. S. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 2274.

⁶⁹⁸ Frantz, D. E.; Singleton, D. A. *Org. Lett.* 1999, 1, 485.

они реагируют с α -галогензамещенными карбонильными соединениями, давая алкилированные продукты (реакция 10-73); взаимодействуют с α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями аналогично присоединению по Михаэлю групп R и H (реакция 15-27); с CO они дают спирты и кетоны (реакции 18-23—18-24); восстанавливаются под действием карбоновых кислот, что служит основой косвенного метода восстановления двойных связей (реакция 15-11); их можно окислить хромовой кислотой или хлорхроматом пиридина до кетонов⁶⁹⁹ или альдегидов (в случае терминальных алкенов)⁷⁰⁰, под действием нитрата серебра и гидроксида натрия идет димеризация (реакция 14-26); возможны также изомеризация (реакция 18-11), превращение в амины (реакция 12-32), галогениды (реакция 12-31) или карбоновые кислоты⁷⁰¹. Эти соединения представляют собой полезные полупродукты для синтеза широкого круга соединений. Возможна реакция внутримолекулярного гидроборирования⁷⁰².

В молекуле, помимо алкильных и арильных заместителей, могут присутствовать такие функциональные группы, как OR, OH, NH₂, SMe, галоген и CO₂R⁷⁰³, но должны отсутствовать группы, способные восстанавливаться под действием борана (например, COOH). Гидроборирование енаминов 9-BBN представляет собой косвенный метод восстановления альдегидов или кетонов, например в алкены⁷⁰⁴.



Присутствие некоторых функциональных групп оказывает ориентирующее влияние на гидроборирование. Например, амиды направляют реакцию гидроборирования в сторону образования алкениламидов⁷⁰⁵. Внутримолекулярное гидроборирование идет в алкениламидах по аминогруппе⁷⁰⁶. Алкенильные спирты или сложные эфиры также гидроборируются с присоединением бора непосредственно к кислороду⁷⁰⁷.

Использование реагента диизопинокамфенилборана (66), который получают при обработке оптически активного α -пинена BH₃, приводит к энантиоселективному гидроборированию—окислению⁷⁰⁸. Поскольку как

⁶⁹⁹ Parish, E. J.; Parish, S.; Honda, H. *Synth. Commun.* 1990, 20, 3265.

⁷⁰⁰ Brown, H. C.; Kulkarni, S. U.; Rao, C. G.; Patil, V. D. *Tetrahedron* 1986, 42, 5515.

⁷⁰¹ Soderquist, J. A.; Martinez, J.; Oyola, Y.; Kock, I. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 5541.

⁷⁰² См. Shapland, P.; Vedejs, E. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4094.

⁷⁰³ См. Brown, H. C.; Unni, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 2902; Brown, H. C.; Gallivan, Jr., R. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 2906; Brown, H. C.; Sharp, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 2915.

⁷⁰⁴ Singaram, B.; Rangaishenvi, M. V.; Brown, H. C.; Goralski, C. T.; Hasha, D. L. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1543.

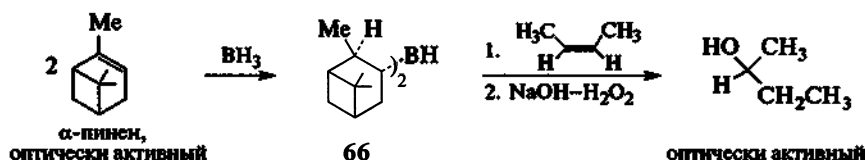
⁷⁰⁵ Smith, S. M.; Thacker, N. C.; Takacs, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 3734.

⁷⁰⁶ Scheideman, M.; Wang, G.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 8669.

⁷⁰⁷ Rarr, R.-A. F.; Scheideman, M.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 9182.

⁷⁰⁸ Brown, H. C.; Vara Prasad, J. V. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 2049.

(-)-, так и (+)- α -пинены доступны, то этим путем можно получить оба энантиомера⁷⁰⁹.



Однако в случае даже умеренно затрудненных алкенов **66** не дает хороших результатов; лучшие результаты для таких соединений получаются с изопинокамфенилбораном⁷¹⁰, хотя оптический выход ниже. В качестве других реагентов использовали лимонидборан⁷¹¹, и 2- и 4-дикаранилбораны⁷¹², миртанилборан⁷¹³ и дилонгифолилборан⁷¹⁴. Были получены и другие асимметрические бораны. Хиральные циклические бораны — *транс*-2,5-диметилбороланы (**67** и **68**) — также энантиоселективно присоединяются к алкенам (за исключением алкенов типа $RR'C=CH_2$), при этом бораны образуются с высокой оптической чистотой⁷¹⁵. При присоединении хиральных боранов к тризамещенным алкенам вида $RR'C=CHR''$ образуются два новых хиральных центра, а с **67** и **68** преимущественно образуется только один из четырех возможных диастереомеров с выходом более 90%⁷¹⁵. Такое превращение называют *двойным асимметрическим синтезом*⁷¹⁶. Альтернативный асимметрический синтез спиртов включает реакцию катехолборана с алкенами в присутствии хирального Rh-катализатора, энантиоселективно дающую спирт после обычного окисления⁷¹⁷.



Двойные связи сопряженных диенов гидроборируются изолированно, т.е. 1,4-присоединения не наблюдается. Однако провести гидроборирование лишь одной двойной связи сопряженной системы затруднительно,

⁷⁰⁹ Brown, H. C.; Singaram, B. *Acc. Chem. Res.* 1988, 21, 287; Srebnik, M.; Ramachandran, P. V. *Aldrichimica Acta* 1987, 20, 9; Brown, H. C.; Jadhav, P. K. в Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis* Vol. 2, Academic Press, NY, 1983, pp. 1–43. Об изучении электронных эффектов см. Garner, C. M.; Chiang, S.; Nothing, M.; Monestel, R. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 8339.

⁷¹⁰ Brown, H. C.; Jadhav, P. K.; Mandal, A. K. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5074. См. также Brown, H. C.; Weissman, S. A.; Perumal, P. T.; Dhokte, U. P. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1217. О кристаллической структуре таких аддуктов см. в Soderquist, J. A.; Hwang-Lee, S.; Barnes, C. L. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 3385.

⁷¹¹ Jadhav, P. K.; Kulkarni, S. U. *Heterocycles* 1982, 18, 169.

⁷¹² Brown, H. C.; Vara Prasad, J. V. N.; Zaidlewicz, M. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2911.

⁷¹³ Kiesgen de Richter, R.; Bonato, M.; Follet, M.; Kamenka, J. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 2855.

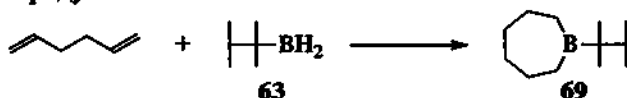
⁷¹⁴ Jadhav, P. K.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2988.

⁷¹⁵ Masamune, S.; Kim, B. M.; Petersen, J. S.; Sato, T.; Veenstra, J. S.; Imai, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 4549. См. Thomas, S. P.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 1896.

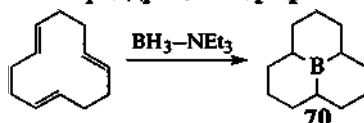
⁷¹⁶ Другие энантиоселективные методы гидроборирования обсуждаются при рассмотрении реакции 15–16.

⁷¹⁷ Demay, S.; Volant, F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 1235.

так как сопряженные двойные связи менее реакционноспособны, чем изолированные. Очень полезным может оказаться тексилборан⁶⁷⁷ (63), с помощью которого можно осуществлять циклическое гидроборирование диенов (как сопряженных, так и несопряженных), как, например, при образовании продукта 69⁷¹⁸:



Таким путем можно получать пяти-, шести- и даже семичленные циклы. Аналогичную циклизацию осуществляют также и с другими моноалкилборанами и, в некоторых случаях, с самим BH_3 ⁷¹⁹. Примером служит образование 9-BBN, описанное выше. Другой пример — превращение 1,5,9-циклододекатриена в пергидро-9b-борафенален (70)⁷²⁰:



Боронатные эфиры получают из алкенов. Например пинаконборонатный эфир получают реакцией алкена с пиридиниодбораном с последующей обработкой пинаконом (2,3-диметил-2,3-бутандиол) и NaOH ⁷²¹.

Моногидроборирование тройных связей приводит⁷²² к винилборанам, которые можно восстанавливать карбоновыми кислотами до *цис*-алкенов или окислять и гидролизовать до альдегидов или кетонов. Этим методом из терминальных алкинов получают альдегиды в отличие от присоединения воды, катализируемого соединениями ртути(II) или кислотами, приводящего к кетонам, которое обсуждалось при описании реакции 15-4. Однако терминальные алкины дают винилбораны⁷²³ (а следовательно, и альдегиды) только при действии таких затрудненных боранов, как 62, 63 или катехолборана (см. реакцию 12-31 и разд. 14.1.1)⁷²⁴, или комплекса $\text{BHBg}_2\text{—SMe}_2$ ⁷²⁵. Реакция терминальных алкинов с BH_3 приводит к 1,1-диборным соединениям, которые можно окислить либо до первичных спиртов (действием $\text{NaOH—H}_2\text{O}_2$), либо до карбоновых кислот (действием *m*-хлорпербензойной кислоты)⁷²⁶. При применении в качестве реагента 9-BBN гидроборирование двойных связей можно проводить при наличии в молекуле тройных связей⁷²⁷. И наоборот, димезитилбо-

⁷¹⁸ Brown, H. C.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 3567.

⁷¹⁹ О циклической гидроборации см. Brown, H. C.; Negishi, E. *Tetrahedron* 1977, 33, 2331. См. также Brown, H. C.; Pai, G. G.; Naik, R. G. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 1072.

⁷²⁰ Brown, H. C.; Negishi, E.; Dickason, W. C. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 520.

⁷²¹ Karatlas, A. G.; Vedejs, E. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 9508.

⁷²² См. Hudriik, P. F.; Hudriik, A. M. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbon—Carbon Triple Bond*, pt. 1, Wiley, NY, 1978, pp. 203—219.

⁷²³ Brown, H. C.; Campbell, Jr., J. B. *Aldrichimica Acta* 1981, 14, 1.

⁷²⁴ Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 5249. См. Garrett, C. E.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3224.

⁷²⁵ Brown, H. C.; Campbell, Jr., J. B. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 389.

⁷²⁶ Zweifel, G.; Arzoumanian, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 291.

⁷²⁷ Brown, H. C.; Coleman, R. A. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 2328.

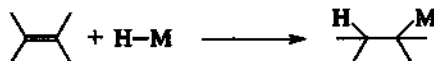
ран селективно гидроборирует тройные связи в присутствии двойных⁷²⁸. Более того, часто можно селективно гидроборировать отдельную двойную связь в несопряженных диенах⁷²⁹. Тройную связь можно гидроборировать в присутствии кетона, а обработка уксусной кислотой превращает $\text{C}\equiv\text{C}$ в *цис*-алкен (реакция 15-12)⁷³⁰. Гидроборирование катехолбораном катализируется комплексами Rh⁷³¹ [например, катализатором Уилкинсона (46)⁷³², SmI^{733} или лантаноидными реагентами]⁷³⁴. Энантиоселективное гидроборирование—окисление можно осуществить с помощью оптически активных комплексов Rh⁷³⁵.

Вариант удлинения цепи состоит в реакции стирола с катехолбораном, а затем с $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$ ⁷³⁶. Последующее окисление $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ и реакция с Bu_4NF приводят к 3-фенил-1-пропанолу.

OS VI, 719, 852, 919, 943; VII, 164, 339, 402, 427; VIII, 532.

15-17 Другие реакции гидрометаллирования

Гидро-металло-присоединение



Гидриды металлов IIIA и IVA групп Периодической системы (например, AlH_3 , GaH_3), а также многие их алкильные или арильные производные (например, R_2AlH и Ar_3SnH) присоединяются к двойным связям с образованием металлоорганических соединений⁷³⁷. В каждом случае алкен реагирует с кислотой Льюиса. Реакция гидроборирования (15-16) представляет собой наиболее характерный пример, среди других важных элементов, производные которых вступают в эту реакцию, — Al^{738} , Sn^{739} и Zr^{740} . Некоторые из этих реакций протекают легко, в других случаях

⁷²⁸ Pelter, A.; Singaram, S.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 1433.

⁷²⁹ См. Gautam, V. K.; Singh, J.; Dhillon, R. S. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 187. См. также Suzuki, A.; Dhillon, R. S. *Top. Curr. Chem.* 1986, 130, 23.

⁷³⁰ Kabalka, G. W.; Yu, S.; Li, N.-S. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 7681.

⁷³¹ Burgess, K.; van der Donk, W. A.; Westcott, S. A.; Marder, T. B.; Baker, R. T.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 9350; Evans, D. A.; Fu, G. C.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 6671.

⁷³² Burgess, K.; Ohlmeyer, M. J. *Chem. Rev.* 1991, 91, 1179.

⁷³³ Evans, D. A.; Muci, A. R.; Stürmer, R. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 5307.

⁷³⁴ Harrison, K. N.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 9220.

⁷³⁵ Sato, M.; Miyauchi, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 231; Brown, J. M.; Lloyd-Jones, G. C. *Tetrahedron: Asymmetry* 1990, 1, 869.

⁷³⁶ Goddard, J.-P.; LeGall, T.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* 2000, 2, 1455.

⁷³⁷ Negishi, E. *Adv. Met.-Org. Chem.* 1989, 1, 177; Eisch, J. J. *The Chemistry of Organometallic Compounds*; Macmillan, NY, 1967, pp. 107–111; Eisch, J. J.; Fichter, K. C. *J. Organomet. Chem.* 1983, 250, 63.

⁷³⁸ См. Dzhemilev, U. M.; Vostrikova, O. S.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Rev.* 1990, 59, 1157; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* 1988, 44, 5001.

⁷³⁹ См. Negishi, E. *Organometallics in Organic Synthesis* Vol. 1, Wiley, NY, 1980, pp. 45–48, 357–363, 406–412; Speier, J. L. *Adv. Organomet. Chem.* 1979, 17, 407; Andrianov, K. A.; Soucek, J.; Khananashvili, L. M. *Russ. Chem. Rev.* 1979, 48, 657.

⁷⁴⁰ Negishi, E.; Takahashi, T. *Synthesis* 1988, 1; Dzhemilev, U. M.; Vostrikova, O. S.; Tolstikov, G. A. *J. Organomet. Chem.* 1986, 304, 17. См. также Hoveyda, A. H.; Morken, J. P. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 4237.

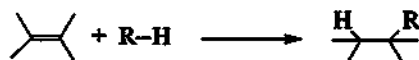
необходимы катализаторы⁷⁴¹. Гидроциркулирование чаще всего проводят с Cr_2ZrHCl (Cr = циклопентадиенил)⁷⁴², который известен как *реагент Шварца* (*Schwartz's reagent*). Взаимодействие с гидридами элементов группы IIIA происходит, по-видимому, по электрофильному механизму (или по четырехцентровому перициклическому с некоторыми чертами электрофильного), тогда как для гидридов элементов группы IVA более вероятно механизм с участием свободных радикалов. Диалкилмагниевые реагенты получают присоединением MgH_2 к двойным связям⁷⁴³. К тройным связям⁷⁴⁴ можно присоединить 1 или 2 мол. экв. тех же реагентов⁷⁴⁵. Электрофильное присоединение 2 мол. экв., как правило, дает 1,1-диметаллические соединения (как при гидроборировании), тогда как при свободнорадикальном присоединении образуются, как правило, 1,2-диметаллические соединения.

OS VII, 456; VIII, 268, 295, 507; 80, 104. См. также OS VIII, 277, 381.

Ж. Присоединение углерода или кремния к другому атому углерода ненасыщенной связи

15-18 Присоединение алканов

Гидро-алкил-присоединение



Известны два важных пути присоединения алканов к алкенам — термический и кислотно-катализируемый⁷⁴⁶. Оба метода приводят главным образом к смесям продуктов, и ни один из них не пригоден для получения относительно чистых веществ с разумными выходами. Однако обе реакции находят промышленное применение. В термическом методе реагенты нагревают до высоких температур (~500°C) при высоком давлении (150–300 атм) без катализатора. Например, при взаимодействии пропана и этилена получается 55,5% изопентана, 7,3% гексана, 10,1% гептана и 7,4% алкенов⁷⁴⁷. Несомненно, реакция идет по свободнорадикальному

⁷⁴¹ Doyle, M. P.; High, K. G.; Nesloney, C. L.; Clayton, Jr., T. W.; Lin, J. *Organometallics* 1991, 10, 1225.

⁷⁴² Lipshutz, B. H.; Keil, R.; Ellsworth, E. L. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 7257.

⁷⁴³ См. Bogdanovic, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1985, 24, 262.

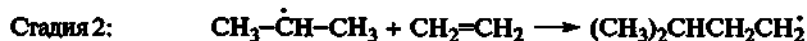
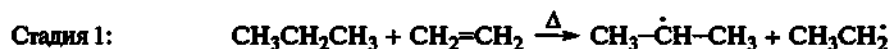
⁷⁴⁴ См. Hudrik, P. F.; Hudrik, A. M. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbon—Carbon Triple Bond*, pt. 1, Wiley, NY, 1978, pp. 219–232.

⁷⁴⁵ Eisch, J. J.; Kaska, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 2213; Eisch, J. J.; Rhee, S. *Liebigs Ann. Chem.* 1975, 565.

⁷⁴⁶ См. Shuikin, N. I.; Lebedev, B. L. *Russ. Chem. Rev.* 1966, 35, 448; Schmerling, L. в Olah, G. A. *Friedel—Crafts and Related Reactions*, Vol. 2, Wiley, NY, 1964, pp. 1075–1111, 1121–1122.

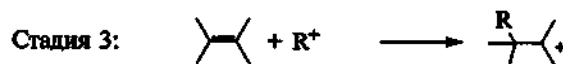
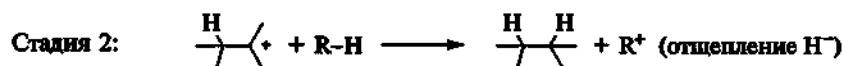
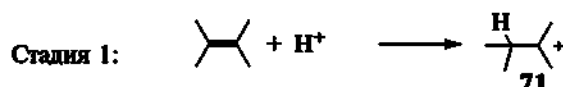
⁷⁴⁷ Frey, E. J.; Hepp, H. J. *Ind. Eng. Chem.* 1936, 28, 1439.

механизму, который может быть проиллюстрирован одной из возможных схем взаимодействия пропана и этилена:



Имеются кинетические доказательства того, что инициирование происходит преимущественно на стадии 1; эту стадию называют *стадией симпропорционирования*⁷⁴⁸ (в отличие от стадии *диспропорционирования*, см. т. 1, разд. 5.3.2).

В другом методе в качестве катализатора используется протонная кислота или кислота Льюиса и реакцию проводят в температурном интервале от -30 до $+100^\circ\text{C}$. Это процесс Фриделя–Крафтса с карбокатионным механизмом⁷⁴⁹ (пример иллюстрирует катализ протонной кислотой):



Катион 72 часто перегруппировывается до того, как к нему присоединится гидрид-ион, что объясняет, например, почему основным продуктом реакции между изобутаном и этиленом является 2,3-диметилбутан. Катион 71 (или 72) вместо присоединения гидрид-иона может присоединиться к еще одному молекулу алкена, поэтому часто помимо продуктов перегруппировки обнаруживаются димерные и полимерные продукты. При обработке три- и тетразамещенных алкенов Me_4Si , HCl и AlCl_3 в ходе протонирования образуются третичные карбокатионы, которые, взаимодействуя с Me_4Si , дают продукты присоединения H или Me к первоначальному алкену⁷⁵⁰. (О свободнорадикальном гидрометилприсоединении см. реакцию 15-28.) Была описана внутримолекулярная циклизация 1-додецена в циклододецен с использованием хлорида алюминия в ионной жидкости⁷⁵¹.

⁷⁴⁸ Metzger, J. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1983, 22, 889; Hartmanns, J.; Klenke, K.; Metzger, J. O. *Chem. Ber.* 1986, 119, 488.

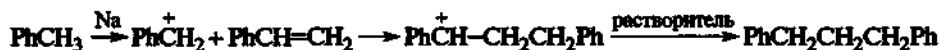
⁷⁴⁹ См. Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1990, 29, 1371.

⁷⁵⁰ Boleslova, G. I.; Parnes, Z. N.; Kursanov, D. N. *J. Org. Chem. USSR* 1983, 19, 2175.

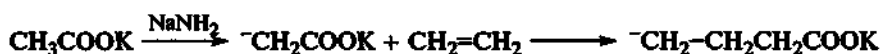
⁷⁵¹ Qiao, K.; Deng, Y. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2191.

Алканы присоединяются к алкинам в условиях фотолиза с образованием алкенов⁷⁵². Тетрагидрофуран присоединяли к алкинам в условиях микроволнового облучения и получали алкены⁷⁵³.

Основания также катализируют эту реакцию, и тогда она представляет собой нуклеофильное присоединение и идет по карбанионному механизму⁷⁵⁴. Наиболее часто используют карбанионы, стабилизированные одной и более α -арильными группами. Например, толуол присоединяется к стирулу в присутствии натрия с образованием 1,3-дифенилпропана⁷⁵⁵:



В случае сопряженных диенов идет 1,4-присоединение⁷⁵⁶. Эту реакцию проводят также с солями карбоновых кислот, что представляет собой метод алкилирования карбоновых кислот⁷⁵⁷ (см. также реакцию 10-59):

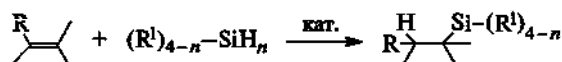


Известны катализируемые переходными металлами реакции присоединения алкильных групп к алкенам⁷⁵⁸, часто происходящие с элиминированием гидридов металлов и образованием алкенов. Описана внутримолекулярная циклизация N-пирролидинамидалкенов при использовании иридиевого катализатора для присоединения α -углерода по отношению к азоту в алкеновой цепи⁷⁵⁹.

OS I, 229; IV, 665; VII, 479.

15-19 Присоединение силанов (гидросилилирование)

Силл-гидро-присоединение



Хотя силаны, имеющие по крайней мере одну связь Si-H, обычно не реагируют с алкенами или алкинами, при катализе переходными металлами протекают реакции присоединения с образованием алкил- или винилсиланов⁷⁶⁰. Эти реакции известны как гидросилилирование. Реакции алкилсиланов и алкенов в присутствии катализаторов Ru⁷⁶¹, Rh⁷⁶², Pd⁷⁶³, Re⁷⁶⁴,

⁷⁵² Geraghty, N. W. A.; Hannan, J. J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3211.

⁷⁵³ Zhang, Y.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 7581.

⁷⁵⁴ См. Pines, H.; Stalick, W. M. *Base-Catalyzed Reactions of Hydrocarbons and Related Compounds*, Academic Press, NY, 1977, pp. 240-422; Pines, H. *Acc. Chem. Res.* 1974, 7, 155.

⁷⁵⁵ Pines, H.; Wunderlich, D. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 6001.

⁷⁵⁶ Eberhardt, G. G.; Peterson, H. J. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 82; Pines, H.; Stalick, W. M. *Tetrahedron Lett.* 1968, 3723.

⁷⁵⁷ Schmerling, L.; Toekelt, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 3694.

⁷⁵⁸ Kakiuchi, F.; Murai, S. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 826.

⁷⁵⁹ DeBoef, B.; Pastine, S. J.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 6556.

⁷⁶⁰ Buch, F.; Brettar, J.; Harder, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 2741.

⁷⁶¹ Glaser, P. B.; Tilley, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 13640.

⁷⁶² См. Tsuchiya, Y.; Uchimura, H.; Kobayashi, K.; Nishiyama, H. *Synlett* 2004, 2099.

⁷⁶³ Motoda, D.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Synlett* 2002, 1529.

⁷⁶⁴ Zhao, W.-G.; Hua, R. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 5495.

La⁷⁶⁵, Y⁷⁶⁶, Pt⁷⁶⁷, Cu⁷⁶⁸ или Sm⁷⁶⁹ ведут к присоединению против правила Марковникова с высокой селективностью. Силаны присоединяются к диенам при катализе Pd, а асимметрическая индукция достигается при использовании хиральной бинафтильной добавки⁷⁷⁰. Реакции алкенов с металлическим литием и t-Bu₂SiCl₂ приводят к образованию трехчленных циклических силанов⁷⁷¹.

Диены вступают во взаимодействие с соединениями циркония и силанами с образованием циклических соединений, в которых силанная группа также присоединяется по связи C=C⁷⁷². При Y-катализе PhSiH₃ реагирует с несопряженными диенами, содержащими группу CH₂SiH₂Ph⁷⁷³. Соединения родия способствуют присоединению силанов к енаминам с образованием α-силиламинов⁷⁷⁴. За образованием силанов при реакции с алкенами может следовать реакция с фторид-ионом и окисление с образованием спиртов⁷⁷⁵ (см. реакции 10–16, окисление Тамао–Флеминга). В одном из вариантов этой реакции из терминальных алкенов и цинкатов дианионного типа синтезируют аллильные силаны с использованием Ti-катализатора⁷⁷⁶.

В присутствии BF₃ силаны присоединяются к алкенам против правила Марковникова с образованием алкилсиланов⁷⁷⁷ или к алкинам, тогда продуктами являются соответствующие винилсиланы⁷⁷⁸. Аналогичная селективность наблюдается в ходе присоединения цинкового силилирующего реагента к терминальным алкинам⁷⁷⁹. Гидросилилирование алкинов достигается при использовании катализа переходными металлами (например, Ru⁷⁸⁰, Pt⁷⁸¹, Ti⁷⁸² или Ir⁷⁸³), также применяются и органические катализаторы⁷⁸⁴. Силоксаны [например, (RO)₃SiH] присоединяются к алкинам в присутствии Ru-катализатора с образованием соответствующих винилсиланов⁷⁸⁵.

⁷⁶⁵ Takaki, K.; Sonoda, K.; Kousaka, T.; Koshiji, G.; Shishido, T.; Takehira, K. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 9211.

⁷⁶⁶ Molander, G. A.; Julius, M. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 6347.

⁷⁶⁷ См. Sabourault, N.; Mignani, G.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* 2002, 4, 2117.

⁷⁶⁸ Nakamura, S.; Uchiyama, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 28; Lipshutz, B. H.; Lower, A.; Kucejko, R. J.; Noson, K. *Org. Lett.* 2006, 8, 2969.

⁷⁶⁹ Hou, Z.; Zhang, Y.; Tardif, O.; Wakatsuki, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9216.

⁷⁷⁰ Hatanaka, Y.; Goda, K.; Yamashita, F.; Hiyaama, T. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 7981.

⁷⁷¹ Driver, T. G.; Franz, A. K.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 6524.

⁷⁷² Molander, G. A.; Corrette, C. P. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5011.

⁷⁷³ Muci, A. R.; Bercaw, J. E. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 7609.

⁷⁷⁴ Murai, T.; Oda, T.; Kimura, F.; Onishi, H.; Kanda, T.; Kato, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 2143.

⁷⁷⁵ Jensen, J. F.; Svendsen, B. H.; la Cour, T. V.; Pedersen, H. L.; Johannsen, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 4558.

⁷⁷⁶ Nakamura, S.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 13116.

⁷⁷⁷ Rubin, M.; Schwiier, T.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1936.

⁷⁷⁸ Miura, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1993, 66, 2356.

⁷⁷⁹ Nakamura, S.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 11146.

⁷⁸⁰ Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 17644; Maifeld, S. V.; Tran, M. N.; Lee, D. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 105.

⁷⁸¹ Hamze, A.; Provot, O.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Synthesis* 2007, 2025.

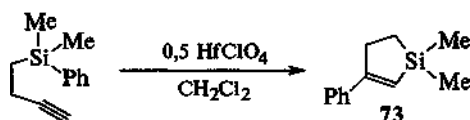
⁷⁸² Takahashi, T.; Bao, F.; Gao, G.; Ogasawara, M. *Org. Lett.* 2003, 5, 3479.

⁷⁸³ Miyake, Y.; Isomura, E.; Iyoda, M. *Chem. Lett.* 2006, 35, 836.

⁷⁸⁴ Berthon-Gelloz, G.; Schumers, J.-M.; De Bo, G.; Markó, I. E. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 4190.

⁷⁸⁵ Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 12726.

В реакции Cl_2MeSiH с терминальными алкинами в системе этанол-триэтиламин с Ru-катализатором преимущественно образуется винилсилан с ориентацией согласно правилу Марковникова⁷⁸⁶. Однако Et_3SiH присоединяется к терминальным алкинам в присутствии Rh-⁷⁸⁷ или Pt-катализаторов⁷⁸⁸ с образованием «антимарковниковского» винилсилана. Использование 0,5 мол. экв. HfClO_4 в реакции с алкином, содержащим диметилфенилсилильную группу, дает циклический винилсилан с переносом фенильного заместителя к атому углерода (73)⁷⁸⁹.



Силаны присоединяются к алкенам в свободнорадикальных реакциях (с использованием ДАК) с высокой селективностью образования продукта, ориентированного против правила Марковникова⁷⁹⁰. Альтернативный путь синтеза алкилсиланов заключается в реакции алкенов с металлическим литием в присутствии 3 экв. хлортриметилсилана с образованием бис-1,2-триметилсилиловых соединений после обработки водой⁷⁹¹. В присутствии гипонитрита ($\text{N}_2\text{O}_2^{2-}$) силаны также присоединяются к алкенам против правила Марковникова, образуя алкилсиланы ($\text{R}_3\text{Si-C-C-R}'$)⁷⁹².

По реакции, больше соответствующей реакциям 15-24, винилсиланы присоединяются к сопряженным карбонильным соединениям в присутствии Ru-катализатора⁷⁹³ или к акрилонитрилам с Co-катализатором⁷⁹⁴. Силиловые фосфины напрямую реагируют с сопряженными инами, давая еноны с α -триметилсилильной и β -фосфиновой группами⁷⁹⁵. Силоксаны типа $(\text{RO})_3\text{SiH}$ присоединяются к α -углеродному атому енаминов в присутствии диридиевого катализатора⁷⁹⁶. В отсутствие катализатора реакция триметилсилилцианида с инами дает енамин с β -триметилсилильной и α -цианогруппами⁷⁹⁷.

Бис(силаны) присоединяются к производным алкилиденмалонатов (см. реакцию 15-24) в присутствии Cu-катализатора с образованием

⁷⁸⁶ Kawanami, Y.; Sonoda, Y.; Mori, T.; Yamamoto, K. *Org. Lett.* 2002, 4, 2825.

⁷⁸⁷ Sato, A.; Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* 2004, 6, 2217.

⁷⁸⁸ Wu, W.; Li, C.-J. *Chem. Commun.* 2003, 1668.

⁷⁸⁹ Asao, N.; Shimada, T.; Shimada, T.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 10899. См. также Sudo, T.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 8919.

⁷⁹⁰ Kopping, B.; Chatgililoglu, C.; Zehnder, M.; Giese, B. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 3994.

⁷⁹¹ Yus, M.; Martínez, P.; Guijarro, D. *Tetrahedron* 2001, 57, 10119.

⁷⁹² Dang, H.-S.; Roberts, B. P. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 2875.

⁷⁹³ Kakuchi, F.; Tanaka, Y.; Sato, T.; Chatani, N.; Murai, S. *Chem. Lett.* 1995, 679; Trost, B. M.; Imai, K.; Davies, I. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 5371.

⁷⁹⁴ Tayama, O.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 2286.

⁷⁹⁵ Reisser, M.; Maier, A.; Maas, G. *Synlett* 2002, 1459.

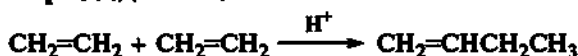
⁷⁹⁶ Hewitt, G. W.; Somers, J. J.; Sieburth, S. Mc. N. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 10175.

⁷⁹⁷ Lukashov, N. V.; Kazantsev, A. V.; Borisenko, A. A.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron* 2001, 57, 10309.

β -силилмалонатов $[\text{RCH}(\text{SiR}_3)\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2]^{798}$. Алкилсилильную группу вводят при использовании бис(триалкилсилил)цинка и катализа CuCN^{799} . Триметилсилилцианид (Me_3SiCN) присоединяет цианогруппу к α, β -ненасыщенным аминам со специальным Al-сален/Y-катализатором⁸⁰⁰.

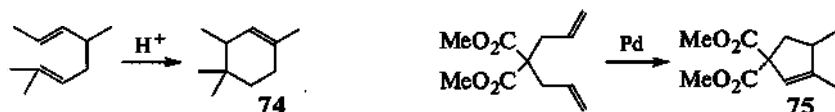
15-20 Присоединение алкенов и (или) алкинов к алкенам и (или) алкинам

Гидро-алкенил-присоединение



Некоторые алкеновые субстраты можно подвергнуть катализируемой кислотами димеризации, в результате которой продуктом будет димер, содержащий одну двойную связь⁸⁰¹. Для этого применяют катализаторы на основе Zn и CoCl_2 ⁸⁰², а также Ni⁸⁰³. В присутствии Fe-катализатора α -алкены реагируют с диенами по механизму 1,4-присоединения⁸⁰⁴.

Эту реакцию чаще проводят внутримолекулярно, как при образовании циклогексена (74). Известна катализируемая палладием циклизация, при которой диен превращается в производное цикlopентена (например, 75)⁸⁰⁵.



Возможны реакции циклообразования. Катализируемая рутением версия этой реакции дает пятичленные кольца с экзоциклической двойной связью⁸⁰⁶. Для карбоциклизации алкена с другим алкеном были использованы Y-⁸⁰⁷ или Ti-катализаторы⁸⁰⁸. В некоторых случаях внутримолекулярное сочетание двух алкенов может дать больший цикл⁸⁰⁹. Сообщалось о карбоциклизации с применением катализа Pd⁸¹⁰, Rh⁸¹¹,

⁷⁹⁸ Clark, C. T.; Lake, J. F.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 84.

⁷⁹⁹ Oestreich, M.; Weiner, B. *Synlett* 2004, 2139.

⁸⁰⁰ См. Sammis, G. M.; Danjo, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 9928.

⁸⁰¹ См. Onsager, O.; Johansen, J. E. в Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 3, Wiley, NY, 1985, pp. 205–257.

⁸⁰² Wang, C.-C.; Lin, P.-S.; Cheng, C.-H. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6203.

⁸⁰³ Ng, S.-S.; Ho, C.-Y.; Schleicher, K. D.; Jamison, T. F. *Pure Appl. Chem.* 2008, 80, 929.

⁸⁰⁴ Moreau, B.; Wu, J. Y.; Ritter, T. *Org. Lett.* 2009, 11, 337.

⁸⁰⁵ Kisanga, P.; Goj, L. A.; Widenhoefer, R. A. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 635.

⁸⁰⁶ Mori, M.; Saito, N.; Tanaka, D.; Takimoto, M.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 5606;

Michaut, M.; Santelli, M.; Parrain, J.-L. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2157.

⁸⁰⁷ Molander, G. A.; Dowdy, E. D.; Schumann, H. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3386.

⁸⁰⁸ Okamoto, S.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 1223. См. Hart, D. J.; Bennett, C. E. *Org. Lett.* 2003, 5, 1499.

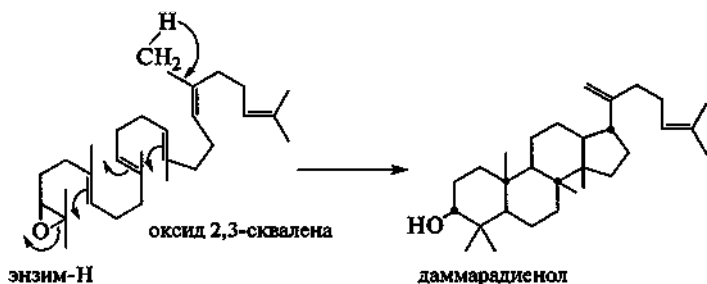
⁸⁰⁹ Toyota, M.; Majo, V. J.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1555.

⁸¹⁰ Kende, A. S.; Mota Nelson, C. E.; Fuchs, S. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8149.

⁸¹¹ Wender, P. A.; Dyckman, A. *J. Org. Lett.* 1999, 1, 2089; Cao, P.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 6490; Cao, P.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 4104.

Ru^{812} , Ir^{813} или Zr^{814} . Алкеналлиеновые субстраты циклизуются с образованием циклических соединений с экзоциклической двойной связью при использовании Pd -катализатора⁸¹⁵. В интересной вариации реакции присоединение силиловых эфиров енолов к алкинам в присутствии $GaCl_3$ привело к несопряженным кетонам ($O=C-C-C=C$)⁸¹⁶. Алкены и алкины могут также вступать во взаимодействие между собой, образуя циклические соединения и другими путями (см. реакции 15-63 и 15-65).

Подобные процессы имеют большое значение в биосинтезе стероидов и тетра- и пентациклических терпенов. Например, 2,3-диоксид сквалена в условиях ферментативного катализа превращается в даммарадиенол. Биосинтез ланостерола из сквалена (ключевая стадия в биосинтезе холестерина) протекает аналогично. Идея, что биосинтез подобных соединений происходит через мультистадии замыкания циклов, возникла в 1955 г. и известна как *гипотеза Сторка-Эшенмосера*⁸¹⁷.



Такие реакции можно также проводить в лаборатории и в отсутствие ферментов⁸¹⁸. Введя катион-стабилизирующую группу в положение, в котором должен возникнуть положительный заряд, Джонсон с сотрудниками⁸¹⁹ смогли стереоселективно замкнуть более четырех циклов в одну стадию. Например, образование **76**⁸²⁰ известно как *полиеновая циклизация Джонсона*⁸²¹. Для инициирования такой циклизации

⁸¹² Fernández-Rivas, C.; Méndez, M.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 1221.

⁸¹³ Chatani, N.; Inoue, H.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4433.

⁸¹⁴ Miura, K.; Funatsu, M.; Saito, H.; Ito, H.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 9059. См. также Maye, J. P.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3359.

⁸¹⁵ См. Ohno, H.; Takeoka, Y.; Kadoh, Y.; Miyamura, K.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4541.

⁸¹⁶ Yamaguchi, M.; Tsukagoshi, T.; Arisawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 4074.

⁸¹⁷ Stork, G.; Burgstahler, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 5068; Eschenmoser, A.; Ruzicka, L.; Jeger, O.; Arigoni, D. *Helv. Chim. Acta* 1955, 38, 1890.

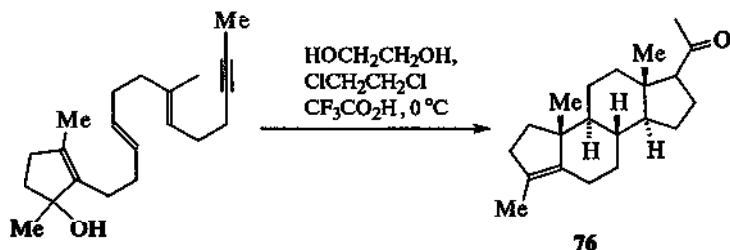
⁸¹⁸ Gnonlonfon, N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1988, 362; Johnson, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, 15, 9; *Acc. Chem. Res.* 1968, 1, 1; van Tamelen, E. E. *Acc. Chem. Res.* 1975, 8, 152. См. Bartlett, P. A. в Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis* Vol. 3, Academic Press, NY, 1985, pp. 341–409.

⁸¹⁹ Guay, D.; Johnson, W. S.; Schubert, U. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4731 и ссылки, приведенные в списке литературы там же.

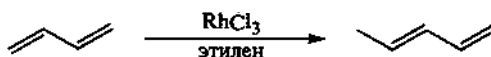
⁸²⁰ Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; McCarry, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 4332.

⁸²¹ Johnson, W. S. *Acc. Chem. Res.* 1968, 1, 1; Kametani T.; Fukumoto, K. *Synthesis* 1972, 657.

могут быть использованы кислоты Льюиса⁸²², включая EtAlCl_2 , который подходит для алкинов и алкенов⁸²³. Также можно использовать палладиевый катализатор⁸²⁴. В радикальном варианте этой циклизации (реакция 15–30) для образования тетрациклической системы применяли селеноэфирную группу⁸²⁵.



Присоединение алкенов к алкенам⁸²⁶ происходит и под действием оснований⁸²⁷, а также каталитических систем, состоящих из переходных металлов⁸²⁸ (например, алкилалюминиевых соединений, известных как катализаторы Циглера)⁸²⁹, Rh ⁸³⁰, Fe ⁸³¹ или Ni ⁸³². Эти и другие катализаторы позволяют осуществлять 1,4-присоединение алкенов к диенам с получением несопряженных диенов⁸³³ и димеризацию 1,3-бутадиенов в октатриены⁸³⁴.



Молекулы, содержащие два удаленных сопряженных диеновых фрагмента, циклизуются в бициклические соединения с экзоциклической двойной связью в присутствии Pd -катализатора⁸³⁵. Никелевый катализатор превращает аналогичные системы в насыщенные пятичленные циклы, со-

⁸²² Ishihara, K.; Nakamura, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 4906.

⁸²³ Asao, N.; Shimada, T.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 3797.

⁸²⁴ Mullen, C. A.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 11880.

⁸²⁵ Chen, L.; Gill, G. B.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2593.

⁸²⁶ Fel'dblyum, V. Sh.; Obeshchalova, N. V. *Russ. Chem. Rev.* 1968, 37, 789.

⁸²⁷ В целях ознакомления см. Pines, H. *Synthesis* 1974, 309.

⁸²⁸ Pillai, S. M.; Ravindranathan, M.; Sivaram, S. *Chem. Rev.* 1986, 86, 353; Jira, R.; Freiesleben, W. *Organomet. React.* 1972, 3, 1, p. 117; Heck, R. F. *Organotransition Metal Chemistry*, Academic Press, NY, 1974, pp. 84–94, 150–157. См. также Kaur, G.; Manju, K.; Trehan, S. *Chem. Commun.* 1996, 581.

⁸²⁹ См. Fischer, K.; Jonas, K.; Misbach, P.; Stabba, R.; Wilke, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1973, 12, 943.

⁸³⁰ Takahashi, N.; Okura, I.; Keii, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 7489.

⁸³¹ Takacs, J. M.; Myoung, Y. C. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 317.

⁸³² Zhang, A.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 54.

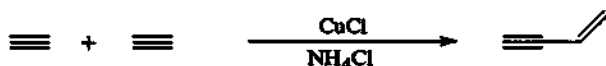
⁸³³ Hilt, G.; du Mesnil, F.-X.; Lüters, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 387. В целях ознакомления см. Su, A. C. L. *Adv. Organomet. Chem.* 1979, 17, 269.

⁸³⁴ См. Denis, P.; Jean, A.; Croizy, J. F.; Mortreux, A.; Petit, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 1292.

⁸³⁵ Takacs, J. M.; Leonov, A. P. *Org. Lett.* 2003, 5, 4317.

держатся аллильные и винильные группы⁸³⁶. Этилен присоединяется к алкенам с образованием новых алкенов в присутствии Ni-⁸³⁷ или Zr-катализаторов⁸³⁸ и к алкинам в присутствии Ru-катализатора⁸³⁹ с образованием диенов. Аллены присоединяются к алкинам с образованием диенов при катализе Ti⁸⁴⁰.

В присутствии хлорида меди(I) и хлорида аммония ацетилен подвергается сочетанию с образованием винилацетилена.



Алкены сочетаются с диенами в присутствии Ni-катализатора⁸⁴¹, при этом образуются енины. В другом типе димеризации алкинов — восстановительном сочетании — две молекулы алкина (одинаковые или разные) дают 1,3-диен⁸⁴². В этом методе один алкин обрабатывают реагентом Шварца (см. реакцию 15-17) с образованием винильного циркониевого интермедиата. Присоединение MeLi или MeMgBr ко второму алкину дает другой интермедиат, который после обработки разбавленной кислотой приводит к диенам с выходами от умеренных до хороших⁸⁴³. Если второй интермедиат обрабатывать I₂, а не кислотой, образуется 1,4-диод-1,3-диен с соизмеримым выходом и изомерной чистотой. Реакция алкинов с реактивами Гриньяра с последующим взаимодействием с комплексом железа, а затем с алкеном ведет к енинам⁸⁴⁴. Катализируемое Rh сочетание алкенов с электронодефицитными интернальными алкинами дает 1,3-диены⁸⁴⁵. Комбинация реагентов Zr и Cr позволяет сочетать алкины и получать линейные полиены⁸⁴⁶. Алкины также сочетаются с аллиловыми силиловыми эфирами при катализе Ru с образованием диенов⁸⁴⁷. Диены можно синтезировать и в ходе других реакций сочетания алкин-аллил⁸⁴⁸.

Реакции можно проводить внутримолекулярно, как при циклизации диена 77 в (E,E)-экзоциклические диены 78 при обработке комплексами

⁸³⁶ Takimoto, M.; Nakamura, Y.; Kimura, K.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 5956.

⁸³⁷ Nomura, N.; Jin, J.; Park, H.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 459.

⁸³⁸ Takahashi, T.; Xi, Z.; Fischer, R.; Huo, S.; Xi, C.; Nakajima, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 4561.

⁸³⁹ Kinoshita, A.; Sakakibara, N.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 12388.

⁸⁴⁰ Urabe, H.; Takeda, T.; Hideura, D.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 11295.

⁸⁴¹ Shirakura, M.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 5410.

⁸⁴² Buchwald, S. L.; Nielsen, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 2870.

⁸⁴³ Ryan, J.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2764; Kanno, K.-i.; Igarashi, E.; Zhou, L.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 5624.

⁸⁴⁴ Hatakeyama, T.; Yoshimoto, Y.; Gabriel, T.; Nakamura, M. *Org. Lett.* 2008, 10, 5341.

⁸⁴⁵ Shibata, Y.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* 2008, 10, 2829; Katagiri, T.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Commun.* 2008, 3405.

⁸⁴⁶ Takahashi, T.; Liu, Y.; Iesato, A.; Chaki, S.; Nakajima, K.; Kanno, K.-i. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11928.

⁸⁴⁷ Trost, B. M.; Surivet, J.-P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 2897.

⁸⁴⁸ Giessert, A. J.; Snyder, L.; Markham, J.; Diver, S. T. *Org. Lett.* 2003, 5, 1793.

Zr⁸⁴⁹, Rh⁸⁵⁰, Ru⁸⁵¹, Au⁸⁵² или Pt⁸⁵³. Аналогичную реакцию для диенамидов проводили с использованием Ti-катализатора⁸⁵⁴. Четырех-, пяти- и шестичленные циклы образуются с хорошими выходами, семичленные циклы получают с более низкими выходами. Применение реакции к енинам с использованием различных катализаторов приводит к соединениям типа **78**, содержащих только одну двойную связь⁸⁵⁵. Из подходящих енинов можно получать циклы большего размера, включая циклогексадиеновые соединения⁸⁵⁶. Этим способом из енинов были получены спироциклические соединения с использованием муравьиной кислоты и Pd-катализатора⁸⁵⁷.



Катализируемая Rh циклизация 1,6-енинов, запускаемая арилбороновыми кислотами, ведет к циклам с экзоциклическими алкилиденовыми группами⁸⁵⁸. Алкины сочетаются с образованием енинов в присутствии катализаторов Ni⁸⁵⁹, Pd⁸⁶⁰, Lu⁸⁶¹ и Ru⁸⁶². Аналогичные продукты получают при кросс-сочетании терминальных алкинов с алленами при использовании комбинации Pd- и Cu-катализаторов⁸⁶³. Внутримолекулярный вариант реакции позволяет превращать диены в макроциклические циклоалка-

⁸⁴⁹ Nugent, W. A.; Thorn, D. L.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2788. См. Trost, B. M.; Lee, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 7255; Tamao, K.; Kobayashi, K.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 6478.

⁸⁵⁰ Jang, H.-Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 7875.

⁸⁵¹ Varela, J. A.; Rubin, S. G.; González-Rodríguez, C.; Castedo, L.; Saá, C. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 9263.

⁸⁵² Zhang, C.; Cui, D.-M.; Yao, L.-Y.; Wang, B.-S.; Hu, Y.-Z.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7811.

⁸⁵³ Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 10511; Wang, X.; Chakrapani, H.; Madine, J. W.; Keyerlieber, M. A.; Widenhoefer, R. A. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2778. См. также Fürstner, A.; Stelzer, F.; Szillat, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 11863.

⁸⁵⁴ Urabe, H.; Nakajima, R.; Sato, F. *Org. Lett.* 2000, 2, 3481.

⁸⁵⁵ Chakrapani, H.; Liu, C.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* 2003, 5, 157; Lee, P. H.; Kim, S.; Lee, K.; Seomoon, D.; Kim, H.; Lee, S.; Kim, M.; Han, M.; Noh, K.; Livinghouse, T. *Org. Lett.* 2004, 6, 4825.

⁸⁵⁶ Yamamoto, Y.; Kuwabara, S.; Ando, Y.; Nagata, H.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6697.

⁸⁵⁷ Hatano, M.; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4704.

⁸⁵⁸ Miura, T.; Shimada, M.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 1094.

⁸⁵⁹ Ogoshi, S.; Ueta, M.; Oka, M.-a.; Kurosawa, H. *Chem. Commun.* 2004, 2732.

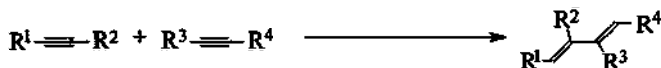
⁸⁶⁰ Rubina, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 11107; Yang, C.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 591.

⁸⁶¹ Nishifura, M.; Hou, Z.; Wakatsuki, Y.; Yamaki, T.; Miyamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1184.

⁸⁶² Bassetti, M.; Pasquini, C.; Raneri, A.; Rosato, D. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 4558.

⁸⁶³ Bruyere, D.; Grigg, R.; Hinsley, J.; Hussain, R. K.; Korn, S.; Del Cierva, C. O.; Sridharan, V.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8669.

ны с экзоциклической двойной связью⁸⁶⁴. Диены циклизуются с образованием циклических енинов (с эндоциклической двойной связью) при использовании дирутениевого катализа с тетрафторборатом аммония в метаноле⁸⁶⁵. Енины аналогично дают циклические алкены с эндоциклической связью C=C в присутствии дикобальтового катализатора⁸⁶⁶.



Енины можно также превращать в циклические и бициклические соединения с применением Au-⁸⁶⁷, Rh-⁸⁶⁸, Fe-⁸⁶⁹ или Pd-катализаторов⁸⁷⁰. Енины, имеющие сопряженные алкеновые функциональные группы, вступают в эту реакцию в присутствии ZnBr₂⁸⁷¹. При использовании трифлата ртути(II) в воде циклизация ведет к пятичленным циклам, имеющим экзоциклическую двойную связь и дополнительную спиртовую группу⁸⁷². Енины дают циклические соединения с эндоциклической двойной связью, сопряженной с другой этиленовой группой (сопряженные диены), при обработке GaCl₃⁸⁷³ или Pd-катализатором в ионной жидкости⁸⁷⁴. Алленалкены приводят к аналогичным продуктам с Pd-⁸⁷⁵ или Ru-катализатором⁸⁷⁶, а алкиналлены — с дигидридным катализатором⁸⁷⁷.

Разработано много полезных вариантов реакции. Внутримолекулярное сочетание алкинов с винилгалогенидами с использованием триэтилсилана и Pd-катализатора дает насыщенные циклические соединения с двумя соседними экзоциклическими двойными связями (2,3-дизамещенные диены)⁸⁷⁸. Алкины присоединяются к пропаргилацетатам в присутствии Pd-катализатора с образованием алкиналленов⁸⁷⁹. Алкиналлены образуются при сочетании терминальных алкинов и алленов в присутствии Pd-

⁸⁶⁴ Trost, B. M.; Matushara, S.; Carminji, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8745.

⁸⁶⁵ Nishibayashi, Y.; Yamanashi, M.; Wakiji, I.; Hidai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 2909.

⁸⁶⁶ Ajamian, A.; Gleason, J. L. *Org. Lett.* 2003, 5, 2409.

⁸⁶⁷ Luzung, M. R.; Markham, J. P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10858; Zhang, L.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6962.

⁸⁶⁸ Kim, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10180. C AgBF₄, Evans, P. A.; Lai, K. W.; Sawyer, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 12466; Kim, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 6336. См. Denmark, S. E.; Liu, J. H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 3737.

⁸⁶⁹ Fürstner, A.; Martin, R.; Majima, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 12236.

⁸⁷⁰ Ma, S.; Gu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6182; Corkey, B. K.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 2764.

⁸⁷¹ Yamazaki, S.; Yamada, K.; Yamabe, S.; Yamamoto, K. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2889.

⁸⁷² Nishizawa, M.; Yadav, V. K.; Skwarczynski, M.; Takao, H.; Imagawa, H.; Sugihara, T. *Org. Lett.* 2003, 5, 1609.

⁸⁷³ Chatani, N.; Inoue, H.; Kotsuma, T.; Morai, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10294.

⁸⁷⁴ Miyahana, Y.; Inoue, H.; Chatani, N. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8541.

⁸⁷⁵ Frazén, J.; Löfstedt, J.; Dorange, I.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 11246.

⁸⁷⁶ Kang, S.-K.; Ko, B.-S.; Lee, D.-M. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 6693.

⁸⁷⁷ Brummond, K. M.; Chen, H.; Sill, P.; You, L. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 15186. См. также Candran, N.; Cariou, K.; Hervé, G.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Marco-Contelles, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3408.

⁸⁷⁸ Oh, C. H.; Park, S. J. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3785.

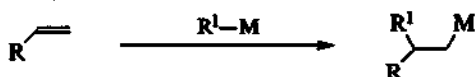
⁸⁷⁹ Condon-Gueugnot, S.; Linstumelle, G. *Tetrahedron* 2000, 56, 1851.

катализатора⁸⁸⁰. Алкины сочетаются внутримолекулярно с образованием алленов при использовании Pd-катализатора, давая соединения с экзоциклической метиленовой группой и производные винилола⁸⁸¹. Аналогичный процесс осуществляли с $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ для введения винилхлорида⁸⁸². Аллен-аллиловые галогенидные системы реагируют с фенолбороновой кислотой и Pd-катализатором с образованием циклопентановых циклов с двумя свободными винильными группами, одна из которых содержит фенил⁸⁸³.

OS VIII, 190, 381, 505; IX, 310.

15-21 Присоединение металлоорганических соединений к двойным и тройным связям, не сопряженным с карбонильной группой

Гидро-алкил-присоединение



Однако реактивы Гриньяра и диалкилкупраты лития присоединяются далеко не ко всем связям $\text{C}=\text{C}$ ⁸⁸⁴. Реактивы Гриньяра присоединяются, как правило, только к двойным связям, чувствительным к нуклеофильной атаке, например к фторалкенам и тетрацианэтилену⁸⁸⁵. Активные реактивы Гриньяра (бензильного и аллильного типа) присоединяются также к двойным связям алиламинов⁸⁸⁶, аллиловых и гомоаллиловых спиртов⁸⁸⁷, а также к тройным связям пропаргиловых спиртов и некоторых других алкинолов⁸⁸⁸. Присоединение реактивов Гриньяра к алкенам облегчается в присутствии комплексов переходных металлов. К ним относятся соединения Ti ⁸⁸⁹, Mn ⁸⁹⁰, Zr ⁸⁹¹, Ni ⁸⁹², Fe ⁸⁹³ и Cu ⁸⁹⁴. Циклопропены являются исключением, к ним избыток реактива Гриньяра

⁸⁸⁰ Rubin, M.; Markov, J.; Chuprakov, S.; Wink, D. J.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6251.

⁸⁸¹ Shin, S.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8416.

⁸⁸² Tong, X.; Zhang, Z.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 6370.

⁸⁸³ Zhu, G.; Zhang, Z. *Org. Lett.* 2004, 6, 4041.

⁸⁸⁴ 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. 219–338, pp. 268–296.

⁸⁸⁵ Gardner, H. C.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 558.

⁸⁸⁶ Richey, Jr., H. G.; Moses, L. M.; Domalski, M. S.; Erickson, W. F.; Heyn, A. S. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 3773.

⁸⁸⁷ Kang, J. *Organometallics* 1984, 3, 525.

⁸⁸⁸ Eisch, J. J.; Merkley, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 1148; Miller, R. B.; Reichenbach, T. *Synth. Commun.* 1976, 6, 319. См. также Duboudin, J. G.; Jousseau, B. *J. Organomet. Chem.* 1979, 168, 1; *Synth. Commun.* 1979, 9, 53.

⁸⁸⁹ См. Sato, F. *J. Organomet. Chem.* 1985, 285, 53–64; Dzhenilev, U. M.; D'yakonov, V. A.; Khafizova, L. O.; Ibragimov, A. G. *Russ. J. Org. Chem.* 2005, 41, 352.

⁸⁹⁰ Yorimitsu, H.; Tang, J.; Okada, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Chem. Lett.* 1998, 11.

⁸⁹¹ de Armas, J.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* 2001, 3, 2097.

⁸⁹² Pellet-Rostaing, S.; Saluzzo, C.; Ter Halle, R.; Breuzard, J.; Vial, L.; Le Guyader, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 1983.

⁸⁹³ Zhang, D.; Ready, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 15050.

⁸⁹⁴ Shirakawa, E.; Yamagami, T.; Kimura, T.; Yamaguchi, S.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 17164.

присоединяется при низких температурах⁸⁹⁵. Производные циклопропана также реагируют с CuI , а затем с аллилбромидом⁸⁹⁶.

Бензильные алкены реагируют с силилметильными реагентами Гриньяра в присутствии кислорода⁸⁹⁷. По-видимому, в этом случае происходит образование циклических интермедиатов, в которых магний координационно связан с гетероатомом. Аллилные, бензильные и третичные реагенты Гриньяра присоединяются также к 1-алкенам и напряженным внутренним алкенам, например к норборнену, в том случае, если реакцию проводят не в эфире, а в таком углеводородном растворителе, как пентан, или при использовании самого алкена в качестве растворителя при нагревании до 60–130 °C и под давлением, если это необходимо⁸⁹⁸. Выходы в этих реакциях бывают различными.

Показано, что присоединение RMgX к неактивированным двойным и тройным связям может происходить внутримолекулярно⁸⁹⁹. Реакция тозилатов, содержащих удаленную этиленовую группу, с реагентами Гриньяра ведет к циклизации в присутствии Zr -катализатора⁹⁰⁰. Внутримолекулярное присоединение CH_2Br к связи $\text{C}=\text{C}$ аллиловых эфиров достигается с участием PhMgBr и Co -катализатора, при этом образуются функционализированные ТГФ, а также происходит внедрение фенильной группы по связи $\text{C}=\text{C}$ ⁹⁰¹.

Полезная вариация реакции состоит во взаимодействии винилэпоксидов с реагентами Гриньяра и CuBr с образованием аллилового спирта через реакцию группы $\text{C}=\text{C}$ с сопутствующим раскрытием эпоксиды⁹⁰². Сопреженные диены реагируют с арилмагнийгалогенидами и Ph_3SiCl в присутствии Pd -катализатора с образованием продукта сочетания, получающегося при реакции с 2 мол. экв. диена и при включении двух групп SiPh_3 ⁹⁰³. Также известны катализируемое Cr образование ароматических магниевых соединений⁹⁰⁴ и катализируемое Rh гидроарилрование⁹⁰⁵ алкенов. В катализируемом Pd гидроарилровании⁹⁰⁶ алкинов в качестве субстратов можно использовать соли арилдиазония⁹⁰⁷, возможно проводить гидроарилрование 1,3-диенов бороновыми кислотами⁹⁰⁸.

⁸⁹⁵ Liu, X.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 5600.

⁸⁹⁶ Yan, N.; Liu, X.; Fox, J. M. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 563.

⁸⁹⁷ Nobe, Y.; Arayama, K.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 18006.

⁸⁹⁸ Lehmkuhl, H.; Janssen, E. *Liebigs Ann. Chem.* 1978, 1854. Фактически это тип еновой реакции, см. в Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1989, 28, 38.

⁸⁹⁹ Felkin, H.; Umpleby, J. D.; Hagaman, E.; Wenkert, E. *Tetrahedron Lett.* 1972, 2285; Hill, E. A.; Myers, M. M. *J. Organomet. Chem.* 1979, 173, 1. См. также Yang, D.; Gu, S.; Yan, Y.-L.; Zhu, N.-Y.; Cheung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8612.

⁹⁰⁰ Cesati III, R. R.; de Armas, J.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* 2002, 4, 395.

⁹⁰¹ Wakabayashi, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 5374.

⁹⁰² Taber, D. F.; Mitten, J. V. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3847.

⁹⁰³ Terao, J.; Oda, A.; Kambe, N. *Org. Lett.* 2004, 6, 3341.

⁹⁰⁴ Murakami, K.; Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* 2007, 9, 1569.

⁹⁰⁵ Schipper, D. J.; Hutchinson, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 6910.

⁹⁰⁶ Изучен механизм свободной от фосфина Pd -катализируемой реакции. См. Ahlquist M.; Fabrizi, G.; Sandro Cacchi, S.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 12785.

⁹⁰⁷ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiani, A.; Persiani, D. *Org. Lett.* 2008, 10, 1597.

⁹⁰⁸ Liao, L.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 10209.

Литийорганические реагенты (с первичными, вторичными и третичными алкилами и в некоторых случаях с арилами) присоединяются к двойным и тройным связям алиловых и пропаргиловых спиртов⁹⁰⁹ (с катализом тетраэтилендиамином), а также к некоторым алкенам, содержащим гетероатомные группы (например, OR, NR₂ или SR). Применение смешанных с переходными металлами литийорганических реагентов [например, с CeCl₃⁹¹⁰ или Fe(acac)₃]⁹¹¹ позволяет осуществить присоединение алкильной группы. Этим способом получали производные циклопропана⁹¹². Литийорганические реагенты могут содержать гетероатом (например, азот) где-нибудь в другом месте молекулы и могут быть получены из промежуточно образующихся оловоорганических производных⁹¹³. В реакциях с диенами⁹¹⁴ литийорганические реагенты присоединяются к менее затрудненной связи C=C. Присоединение бутиллития к алкенам идет с хорошей энантиоселективностью при добавлении спартеина⁹¹⁵.

Было описано внутримолекулярное присоединение RLi и R₂CuLi⁹¹⁶. Литийорганические реагенты, содержащие алкены⁹¹⁷ или алкины⁹¹⁸, циклизуются⁹¹⁹ при низких температурах и расщепляются метанолом с заменой новой связи C—Li на C—H. Для диенов и енинов может наблюдаться тандемная циклизация с образованием более чем одного циклов⁹²⁰, включая бициклические соединения⁹²¹. Тандемная циклизация возможна также для алкинидидов⁹²² или алкинов с гомоалильной группой CH₂Li⁹²³. Литийорганические соединения можно генерировать *in situ* реакцией оло-

⁹⁰⁹ См. Wardell, J. L. в Zuckerman, J. J. *Inorganic Reactions and Methods*, Vol. 11; VCH, NY, 1988, pp. 129–142; Garcia, G. V.; Budelman, N. S. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2003, 35, 445.

⁹¹⁰ Bartoli, G.; Dalpozzo, R.; DeNino, A.; Procopio, A.; Sanbri, L.; Tagarelli, A. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8823.

⁹¹¹ Hojo, M.; Murakami, Y.; Aihara, H.; Sakuragi, R.; Baba, Y.; Hosomi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 621.

⁹¹² Gandon, V.; Laroche, C.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4827.

⁹¹³ Coldham, I.; Hufton, R.; Rathmell, R. E. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 7617; Coldham, I.; Lang-Anderson, M. M. S.; Rathmell, R. E.; Snowden, D. J. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 7621.

⁹¹⁴ Norsikian, S.; Baudry, M.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 6575.

⁹¹⁵ Norsikian, S.; Marek, I.; Poisson, J.-F.; Normant, J. F. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 4898.

⁹¹⁶ Wender, P. A.; White, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 2218; Bailey, W. F.; Nurmi, T. T.; Patricia, J. J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2442.

⁹¹⁷ Bailey, W. F.; Khanolkar, A. D. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 6058 и ссылки, приведенные в списке литературы там же; Bailey, W. F.; Daskapan, T.; Rampalli, S. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 1334. См. также Fretwell, P.; Grigg, R.; Sansano, J. M.; Sridharan, V.; Sukirthalingam, S.; Wilson, D.; Redpath, J. *Tetrahedron* 2000, 56, 7525.

⁹¹⁸ Bailey, W. F.; Ovaska, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 3080 и ссылки, приведенные в списке литературы там же. См. Funk, R. L.; Bolton, G. L.; Brummond, K. M.; Ellestad, K. E.; Stallman, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 7023.

⁹¹⁹ Для получения количественных характеристик реакций циклизации под действием литийорганических соединений были разработаны конформационные радикальные часы. См. Rychnovsky, S. D.; Hata, T.; Kim, A. I.; Buckmelter, A. J. *Org. Lett.* 2001, 3, 807.

⁹²⁰ Bailey, W. F.; Ovaska, T. V. *Chem. Lett.* 1993, 819.

⁹²¹ Bailey, W. F.; Khanolkar, A. D.; Gavaaskar, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 8053.

⁹²² Harada, T.; Fujiwara, T.; Iwazaki, K.; Oku, A. *Org. Lett.* 2000, 2, 1855.

⁹²³ Wei, X.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 409.

воорганических соединений с бутиллитием с последующей циклизацией, происходящей под действием избытка LiCl ⁹²⁴.

В определенных условиях неактивированные алкены и алкины⁹²⁵ реагируют с другими металлоорганическими соединениями. В катализируемом Pt присоединении к алкенам можно получать функционализированные алкены⁹²⁶. Фенилбороновая кислота присоединяется к алкинам в присутствии Co -⁹²⁷ или Pd -катализатора⁹²⁸. Триметилалюминий реагирует с 4-метил-1-пентеном в присутствии Cl_2ZrCr_2 , а последующая реакция с молекулярным кислородом ведет к (2*R*)-4-диметил-1-пентанолу с хорошим выходом и энантиомерным избытком 74%⁹²⁹. Эти реагенты также присоединяются к алкинам⁹³⁰. Рутениевый катализатор используют для облегчения присоединения алиловых спиртов к алкинам⁹³¹. Иодид самария (SmI_2) индуцирует циклизацию алкина по галогенсодержащей функциональной группе⁹³² или алкена⁹³³ с образованием циклических соединений. Комплексы меди могут катализировать аналогичные циклизации алкенов, даже если в молекуле присутствует эфирная группа⁹³⁴. Алилмагниевые соединения присоединяются к алленам с образованием несопряженных диенов⁹³⁵.

В реакциях присоединения к алкенам могут участвовать органические соединения марганца⁹³⁶. Триацетат марганца $[\text{Mn}(\text{OAc})_3]$ в присутствии ацетата меди(II) облегчает внутримолекулярную циклизацию галогена с алкеном⁹³⁷. Алкены реагируют с реагентами индия [например, (алил) $_3\text{In}_2\text{I}_3$] с образованием диенов (алилзамещенные алкены образуют алкины)⁹³⁸. Алилгалогениды присоединяются к пропаргиловым спиртам при использовании металлического индия с образованием *in situ* арильных металлоорганических соединений⁹³⁹. Реагенты алилолово присоединяются к алкинам аналогичным образом в присутствии ZrCl_4 ⁹⁴⁰. Алкилцинковые реагенты присоединяются к алкинам с образованием замещенных алкенов в присутствии Pd -катализатора⁹⁴¹. Алилцинковые реагенты присоединяются

⁹²⁴ Komine, N.; Tomooka, K.; Nakai, T. *Heterocycles* 2000, 52, 1071.

⁹²⁵ См. Trost, B. M.; Ball, Z. T. *Synthesis* 2005, 853.

⁹²⁶ Nakamura, I.; Mizushima, Y.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 15022; Fürstner, A.; Davies, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 15024.

⁹²⁷ Lin, P.-S.; Jegannathan, M.; Cheng, C.-H. *Chemistry: European J.* 2008, 14, 11296.

⁹²⁸ Gupta, A. K.; Kim, K. S.; Oh, C. H. *Synlett* 2005, 457.

⁹²⁹ Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 10771. См. также Shibata, K.; Aida, T.; Inoue, S. *Tetrahedron Lett.* 1993, 33, 1077.

⁹³⁰ Wipf, P.; Lim, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1993, 32, 1068.

⁹³¹ Trost, B. M.; Indolese, A. F.; Müller, T. J. J.; Treptow, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 615.

⁹³² Zhou, Z.; Larouche, D.; Bennett, S. M. *Tetrahedron* 1995, 51, 11623.

⁹³³ Fukuzawa, S.; Tsuchimoto, T. *Synlett* 1993, 803.

⁹³⁴ Pirrung, F. O. H.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N.; Kaptein, B.; Schoemaker, H. E. *Tetrahedron* 1994, 50, 12415.

⁹³⁵ Nishikawa, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* 2003, 5, 4623.

⁹³⁶ Nakao, J.; Inoue, R.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1910.

⁹³⁷ Snider, B. B.; Merritt, J. E. *Tetrahedron* 1991, 47, 8663.

⁹³⁸ Fujiwara, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4095.

⁹³⁹ Klaps, E.; Schmid, W. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 7537.

⁹⁴⁰ Asao, N.; Matsukawa, Y.; Yamamoto, Y. *Chem. Commun.* 1996, 1513.

⁹⁴¹ Luo, F.-T.; Fwu, S.-L.; Huang, W.-S. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6839.

к алкинам в присутствии Со-катализатора⁹⁴². Винилтеллуристый реагент присоединяется к алкинам в присутствии CuI/PdCl₂⁹⁴³.

Кетоны с α-водородным атомом присоединяются к алкенам внутримолекулярно при нагревании в запаянной трубке при катализе CuCl₂ и Pd⁹⁴⁴. Сообщалось об аналогичной реакции с участием Yb(OTf)₃ и Pd-⁹⁴⁵ или In-катализаторов⁹⁴⁶. Сложные кетоэфиры присоединяются к алкинам при использовании 10%-й бензойной кислоты и Pd-⁹⁴⁷ или In-катализаторов⁹⁴⁸. 1,3-Дикетоны присоединяются к диенам (по типу 1,4-присоединения) при катализе Pd⁹⁴⁹, AuCl₃/AgOTf⁹⁵⁰; такое присоединение двухзамещенных сложных эфиров провести внутримолекулярно с применением 2,4 мол. экв. CuCl₂ и Pd-катализатора⁹⁵¹. Межмолекулярное присоединение диэфиров (например, малонатов) к алкинам осуществляли в уксусной кислоте с Pd-катализатором в условиях микроволнового облучения⁹⁵². Енолят-анион, образующийся в реакции нитрила с *tert*-бутоксидом калия, присоединяется к менее замещенному атому углерода связи C=C стирола в ДМСО⁹⁵³. Силиловые эфиры енолов присоединяются к алкинам при катализе W⁹⁵⁴. Малонатные производные присоединяются к алкенам в присутствии катализатора Al(OR)₃⁹⁵⁵. 1,3-Дикарбонильные соединения присоединяются к алкенам в присутствии Pd⁹⁵⁶.

Арилиодиды присоединяются к алкинам при использовании комплекса Pt в комбинации с Pd-катализатором⁹⁵⁷. Сам палладиевый катализатор тоже применяли для этих целей⁹⁵⁸, а внутримолекулярное присоединение аренов к алкенам было осуществлено с использованием катализа Pd⁹⁵⁹ или GaCl₃⁹⁶⁰. Алкилиодиды внутримолекулярно присоединяются к алкенам в присутствии Ti-катализатора⁹⁶¹ или к алкинам при использовании

⁹⁴² Nishikawa, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Synlett* 2004, 1573.

⁹⁴³ Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Pena, J. M.; Palsas, C.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T. *Synlett* 2003, 579.

⁹⁴⁴ Wang, X.; Pei, T.; Han, X.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* 2003, 5, 2699.

⁹⁴⁵ Yang, D.; Li, J.-H.; Gao, Q.; Yan, Y.-L. *Org. Lett.* 2003, 5, 2869.

⁹⁴⁶ Itoh, Y.; Tsuji, H.; Yamagata, K.-i.; Endo, K.; Tanaka, I.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 17161.

⁹⁴⁷ Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6478.

⁹⁴⁸ Nakamura, M.; Endo, K.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 13002.

⁹⁴⁹ Leitner, A.; Larsen, J.; Steffens, C.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 7552.

⁹⁵⁰ Yao, X.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 6884.

⁹⁵¹ Pei, T.; Wang, X.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 648.

⁹⁵² Patil, N. T.; Khan, F. N.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8497.

⁹⁵³ Rodriguez, A. L.; Bunlaksanansorn, T.; Knochel, P. *Org. Lett.* 2000, 2, 3285.

⁹⁵⁴ Iwasawa, N.; Miura, T.; Kiyota, K.; Kusama, H.; Lee, K.; Lee, P. H. *Org. Lett.* 2002, 4, 4463.

⁹⁵⁵ Black, P. J.; Harris, W.; Williams, J. M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 4475.

⁹⁵⁶ Trost, B. M.; Simas, A. B. C.; Plietker, B.; Jäkel, C.; Xie, J. *Chemistry: European J.* 2005, 11, 7075.

⁹⁵⁷ Denmark, S. E.; Wang, Z. *Org. Lett.* 2001, 3, 1073.

⁹⁵⁸ Havránek, M.; Dvorník, D. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2125. См. также Lee, K.; Seomoon, D.; Lee, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 3901.

⁹⁵⁹ Huang, Q.; Fazio, A.; Dai, G.; Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 7460.

⁹⁶⁰ Inoue, H.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1414.

⁹⁶¹ Zhou, L.; Hirao, T. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 1633.

металлического индия и добавок⁹⁶². Циклизация арилиодидов с алкенами достигалась с участием In и I_2 ⁹⁶³ или SmI_2 ⁹⁶⁴.

Ароматические углеводороды (например, бензол) присоединяются к алкенам при катализе Ru ⁹⁶⁵, использовании каталитической смеси $\text{AuCl}_3/\text{AgSbF}_6$ ⁹⁶⁶ или Rh -катализатора⁹⁶⁷, а комплексы Ru способствовали присоединению гетероароматических соединений (например, пиридина) к алкинам⁹⁶⁸. Такие реакции алкилирования очень напоминают реакцию Фриделя–Крафтса (реакция 11-11). Катализ палладием можно также использовать для присоединения ароматических соединений к алкинам⁹⁶⁹, а катализ Ru — для присоединения к алкенам (при микроволновом облучении)⁹⁷⁰. Следует отметить реакцию винилиденциклопропана с фураном в присутствии Pd -катализатора, в результате которой получают алилзамещенные фураны⁹⁷¹.

Арилбороновые кислоты (см. реакцию 13-13) присоединяются к алкинам, давая замещенные алкены при использовании Rh -катализатора⁹⁷². Аллены реагируют с фенилбороновой кислотой и арилиодидами в присутствии Pd -катализатора с образованием замещенных алкенов⁹⁷³. 2-Бром-1,6-диен реагирует с фенилбороновой кислотой при катализе Pd с образованием циклопентана с экзоциклической двойной связью и бензильным заместителем⁹⁷⁴.

Известен косвенный путь присоединения алкинов к циклопропанам при использовании катализа Pd с последующей реакцией с алилгалогенидами⁹⁷⁵. Аналогично реакция алкинов с $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4/2i\text{PrMgCl}$ с последующим присоединением к алкенам дает сопряженные диены⁹⁷⁶.

OS 81, 121.

⁹⁶² Yanada, R.; Koh, Y.; Nishimori, N.; Matsumura, A.; Obika, S.; Mitsuya, H.; Fujii, N.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 2417; Yanada, R.; Obika, S.; Oyama, M.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* 2004, 6, 2825.

⁹⁶³ Yanada, R.; Obika, S.; Nishimori, N.; Yamauchi, M.; Takemoto, Y. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2331.

⁹⁶⁴ Dahlén, A.; Petersson, A.; Hilmersson, G. *Org. Biomol. Chem.* 2003, 1, 2423.

⁹⁶⁵ Lail, M.; Arrowood, B. N.; Gunnoe, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 7506.

⁹⁶⁶ Reetz, M. T.; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 3485.

⁹⁶⁷ Thalji, R. K.; Ellman, J. A.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 7192.

⁹⁶⁸ См. Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* 2004, 104, 3079.

⁹⁶⁹ Tsukada, N.; Mitsuboshi, T.; Setoguchi, H.; Inoue, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 12102.

⁹⁷⁰ Vo-Thanh, G.; Lahrache, H.; Loupy, A.; Kim, I.-J.; Chang, D.-H.; Jun, C.-H. *Tetrahedron* 2004, 60, 5539.

⁹⁷¹ Nakamura, I.; Siriwardana, A. I.; Saito, S.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3445.

⁹⁷² Lautens, M.; Yoshida, M. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 762; Genin, E.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4157.

⁹⁷³ Yoshida, M.; Gotou, T.; Ihara, M. *Chem. Commun.* 2004, 1124.

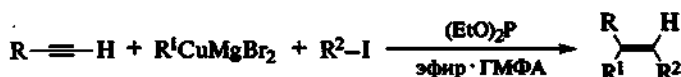
⁹⁷⁴ Oh, C. H.; Sung, H. R.; Park, S. J.; Ahn, K. H. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7155.

⁹⁷⁵ Matsubara, S.; Ukai, K.; Toda, N.; Utimoto, K.; Oshima, K. *Synlett* 2000, 995.

⁹⁷⁶ Tanaka, R.; Hirano, S.; Urabe, H.; Sato, F. *Org. Lett.* 2003, 5, 67.

15-22 Присоединение двух алкильных групп к алкинам

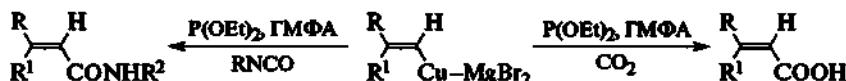
Диалкил-присоединение



К терминальным алкинам можно присоединить две различные алкильные группы⁹⁷⁷ в одну лабораторную стадию при обработке системой алкил-медь—бромид магния (называемым *реагентом Норманна*)⁹⁷⁸ и алкилиодидом в системе эфир—ГМФА, содержащей триэтилфосфит⁹⁷⁹. Группы присоединяются *син*-стереоселективно. Реакция, применяемая для первичных R'^{980} и первичных, аллильных, бензильных, винильных и α -алкокси-алкильных R'' , включает первоначальное присоединение промежуточно образующегося арилмедного реагента⁹⁸¹ с последующей реакцией сочетания (реакция 10-57).



Сам ацетилен ($R = H$) вступает во взаимодействие не с реагентом Норманна, а с R_2CuLi ⁹⁸². Были описаны случаи реакций, когда R' содержал функциональные группы⁹⁸³. В присутствии алкилиодида винилмедный интермедиат (79) в некоторых случаях можно превратить в карбоновую кислоту обработкой CO_2 (см. реакцию 16-30) или в амид действием изоцианата при добавлении ГМФА и каталитических количеств триэтилфосфита⁹⁸⁴. Применение I_2 приводит к винилиодидам⁹⁸⁵.



Аналогичные реакции, в которых две алкильные группы присоединялись по тройной связи, проводили с триалкилаланами (R_3Al) в присутствии циркониевого комплекса в качестве катализатора⁹⁸⁶. Интернальные алкины

⁹⁷⁷ Raston, C. L.; Salem, G. в Hartley, F. R. *The Chemistry of the Metal—Carbon Bond*, Vol. 4, Wiley, NY, 1987, pp. 159–306, 233–248; Normant, J. F.; Alexakis, A. *Synthesis* 1981, 841; Hudriik, P. F.; Hudriik, A. M. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbon—Carbon Triple Bond*, pt. 1, Wiley, NY, 1978, pp. 233–238. См. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley—VCH, NY, 1999, pp. 452–460.

⁹⁷⁸ См. Ashby, E. C.; Goel, A. B. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 2125.

⁹⁷⁹ Gardette, M.; Alexakis, A.; Normant, J. F. *Tetrahedron* 1985, 41, 5887 и ссылки, приведенные в списке литературы там же. Более обширный список литературы см. в Marfat, A.; McGuirk, P. R.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3888.

⁹⁸⁰ См. Rao, S. A.; Periasamy, M. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4313.

⁹⁸¹ См. Westmijze, H.; Kleijn, H.; Meijer, J.; Vermeer, P. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1981, 100, 98 и ссылки, приведенные там же.

⁹⁸² Furber, M.; Taylor, R. J. K.; Burford, S. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1986, 1809.

⁹⁸³ Rao, S. A.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 5735.

⁹⁸⁴ Normant, J. F.; Cahiez, G.; Chuit, C.; Villieras, J. *J. Organomet. Chem.* 1973, 54, C53.

⁹⁸⁵ Alexakis, A.; Cahiez, G.; Normant, J. F. *Org. Synth.* VII, 290.

⁹⁸⁶ См. Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* 1987, 20, 65; *Pure Appl. Chem.* 1981, 53, 2333; Negishi, E.; Takahashi, T. *Aldrichimica Acta* 1985, 18, 31.

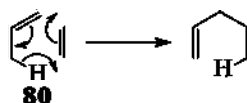
подвергаются бис(аллилированию) при использовании Ni-катализатора и триаллилиндия⁹⁸⁷. Аллиловые эфиры и иодбензол присоединяются к алкинам под действием ацетиленового комплекса Zr⁹⁸⁸. Аналогично присоединяются аллиловые эфиры и аллилхлориды⁹⁸⁹.

Арилбороновые кислоты (см. реакцию 13-13) реагируют с алкинами и 1 мол. экв. арилиодида в присутствии Pd-катализатора с присоединением по тройной связи двух арильных групп⁹⁹⁰.

OS VII, 236, 245, 290.

15-23 Еновые реакции

Гидро-аллил-присоединение



Присоединение RH к двойной связи в ходе взаимодействия алкена с алкеном, имеющего аллильный атом водорода (80), называют *еновой реакцией* или *еновым синтезом*⁹⁹¹. Для протекания реакции без катализатора один из реагентов должен представлять собой реакционноспособный диенофил (определение этого термина приведено при обсуждении реакции 15-60), такой, как малеиновый ангидрид, а другой реагент (который служит источником водорода) может быть простым алкеном, например пропеном, при условии наличия в нем аллильного атома водорода. Обычно для реакции используют высокие температуры (250–450 °C), за исключением очень реакционноспособных субстратов, известно также стерическое ускорение еновых реакций⁹⁹². Реакция идет в присутствии различных функциональных групп, которые могут быть присоединены как к соединению в двойной связи, так и диенофилу. Например, в еновую циклизацию вступают N,N -диалкиламины⁹⁹³. Механизм этой реакции широко обсуждался, и были выдвинуты предположения как о согласованном перициклическом (как показано

⁹⁸⁷ Hirashita, T.; Akutagawa, K.; Kamei, T.; Araki, S. *Chem. Commun.* 2006, 2598.

⁹⁸⁸ Hara, R.; Nishihara, Y.; Landré, P. D.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 447.

⁹⁸⁹ Takahashi, T.; Kotora, M.; Kasai, K.; Suzuki, N. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5685.

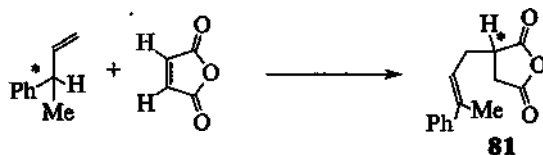
⁹⁹⁰ Zhou, C.; Emrich, D. E.; Larock, R. C. *Org. Lett.* 2003, 5, 1579; Zhou, C.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 3765; Zhou, C.; Larock, R. C. *Org. Lett.* 2005, 7, 259.

⁹⁹¹ Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Elmsford, NY, 1990; Boyd, G. V. в Patai, S. *Supplement A: The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups*, Vol. 2, pt. 1, Wiley, NY, 1989, pp. 477–525; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1969, 8, 556. Обзор еновых внутримолекулярных реакций: Taber, D. F. *Intramolecular Diels-Alder and Alder Ene Reactions*, Springer, NY, 1984; pp. 61–94; Oppolzer, W.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1978, 17, 476–486; Conia, J. M.; Le Perche, P. *Synthesis* 1975, 1. См. Desimoni, G.; Faita, G.; Righetti, P. P.; Sfulcini, A.; Tsyganov, D. *Tetrahedron* 1994, 50, 1821 о влиянии природы растворителя на реакцию.

⁹⁹² Choony, N.; Kuhnert, N.; Sammes, P. G.; Smith, G.; Ward, R. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 2002, 1999.

⁹⁹³ Cossy, J.; Bouzide, A. *Tetrahedron* 1997, 53, 5775; Oppolzer, W.; Fürstner, A. *Helv. Chim. Acta* 1993, 76, 2329; Oppolzer, W.; Schröder, F. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 7939.

выше), так и о многостадийном пути. Было найдено, что механизм еновой реакции синглетного ($^1\Delta_g$) кислорода с простыми алкенами состоит из двух стадий без образования интермедиата⁹⁹⁴. Известна еновая ретро-реакция для аллильных дитиокарбонатов⁹⁹⁵. Внутримолекулярная еновая реакция оксазолонов с эфирами енолов ведет к функционализированным оксазолонам⁹⁹⁶. Реакция малеинового ангидрида с оптически активным PhCHMeCH=CH_2 дает оптически активный продукт (81)⁹⁹⁷, что является убедительным доказательством в пользу согласованного, а не постадийного механизма⁹⁹⁸. Реакция может быть высокостереоселективной⁹⁹⁹.



Реакцию можно распространить на менее реакционноспособные енофилы при использовании катализа кислотами Льюиса, особенно галогенидов алкилалюминия¹⁰⁰⁰, титановых катализаторов¹⁰⁰¹, Sc^{1002} , LiClO_4 ¹⁰⁰³, Y^{1004} , In^{1005} , Pd^{1006} , Co^{1007} , Ni^{1008} и комбинации Ag- и Au-катализаторов¹⁰⁰⁹. Описана стереохимически направленная магний-еновая циклизация аллильных оксианионных групп¹⁰¹⁰. Катализируемые кислотами Льюиса еновые реакции имеют, по-видимому, постадийный механизм¹⁰¹¹. Катализируемая Ir еновая реакция была проведена в ионных жидкостях¹⁰¹². Еновая реакция аринов с алкинами приводит к арилалленам¹⁰¹³. Аза-еновую реакцию¹⁰¹⁴ используют в синтезе энан-

⁹⁹⁴ Singleton, D. A.; Hang, C.; Szymanski, M. J.; Meyer, M. P.; Leach, A. G.; Kuwata, K. T.; Chen, J. S.; Greer, A.; Foote, C. S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1319.

⁹⁹⁵ Eto, M.; Nishimoto, M.; Kubota, S.; Matsuoka, T.; Harano, K. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 2445.

⁹⁹⁶ Fisk, J. S.; Tepe, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 3058.

⁹⁹⁷ Nahm, S. H.; Cheng, H. N. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 5093.

⁹⁹⁸ Cm. Jenner, G.; Salem, R. B.; El'yanov, B.; Gonikberg, E. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1989, 1671; Thomas IV, B. E.; Loncharich, R. J.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1354.

⁹⁹⁹ Ooi, T.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* 1994, 50, 6505; Thomas IV, B. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 790; См. также Masaya, K.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 7965.

¹⁰⁰⁰ Cm. Chaloner, P. A. в Hartley, F. R. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 4, Wiley, NY, 1987, pp. 456–460; Snider, B. B. *Acc. Chem. Res.* 1980, 13, 426.

¹⁰⁰¹ Sturla, S. J.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1976.

¹⁰⁰² Aggarwal, V. K.; Vennall, G. P.; Davey, P. N.; Newman, C. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 1997.

¹⁰⁰³ Davies, A. G.; Kinart, W. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1993, 2281.

¹⁰⁰⁴ Molander, G. A.; Corrette, C. P. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 9697.

¹⁰⁰⁵ Hatakeyama, S. *Pure Appl. Chem.* 2009, 81, 217.

¹⁰⁰⁶ Corkey, B. K.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 17168.

¹⁰⁰⁷ Hilt, G.; Treutwein, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 8500.

¹⁰⁰⁸ Michelet, V.; Galland, J.-C.; Charvauit, L.; Savignac, M.; Genêt, J.-P. *Org. Lett.* 2001, 3, 2065.

¹⁰⁰⁹ Kennedy-Smith, J. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 4526.

¹⁰¹⁰ Cheng, D.; Zhu, S.; Yu, Z.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 30.

¹⁰¹¹ Cm. Snider, B. B.; Ron E. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 8160.

¹⁰¹² Shibata, T.; Yamasaki, M.; Kadowaki, S.; Takagi, K. *Synlett* 2004, 2812.

¹⁰¹³ Jayanth, T. T.; Jegannathan, M.; Cheng, M.-J.; Chu, S.-Y.; Cheng, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2232.

¹⁰¹⁴ Cm. Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 2254.

тиообогатенных пиперидинов с применением в качестве исходных соединений двух различных иминов¹⁰¹⁵. Еновую реакцию иминов иногда называют *имино-еновой реакцией*¹⁰¹⁶.

Карбонил-еновая реакция¹⁰¹⁷ также широко используется и может давать препаративные выходы при катализе кислотами Льюиса¹⁰¹⁸. В этих реакциях часто применяют в качестве кислот Льюиса трифлат скандия¹⁰¹⁹ и комплексы хрома¹⁰²⁰. В энантиоселективной карбонильной еновой реакции в качестве асимметрических катализаторов¹⁰²¹ используют хиральные катализаторы на основе Sc¹⁰²², In¹⁰²³ или Ni¹⁰²⁴. Еновая реакция сложных кетозэфиров с силиловыми эфирами енолов происходит в присутствии Pd- и Ag-катализаторов¹⁰²⁵. Сообщалось о карбонильной еновой циклизации на силикагеле при высоком давлении (15 кбар)¹⁰²⁶. Известны еновые реакции иминов¹⁰²⁷, нитрилоксидов¹⁰²⁸, в том числе нитрозо-еновые реакции¹⁰²⁹. В результате катализируемой Ru еновой реакции получали винилборонаты¹⁰³⁰.

OS IV, 766; V, 459. См. также OS VIII, 427.

15-24 Реакция Михаэля

Гидро-бис(этоксикарбонил)метил-присоединение и т. п.



Соединения, содержащие электроноакцепторные группы (Z — те электроноакцепторные группы, которые определены в разд. 15.1.2), в присутствии оснований присоединяются к алкенам типа C=C-Z¹⁰³¹. Такая реакция называется реакцией Михаэля и формально является реакцией сопряженного присоединения¹⁰³². Образующиеся соединения RCH₂Z или RCHZZ'

¹⁰¹⁵ Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 10336.

¹⁰¹⁶ См. Pandey, M. K.; Bisai, A.; Pandey, A.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 5039.

¹⁰¹⁷ В целях ознакомления см. Clarke, M. L.; France, M. B. *Tetrahedron* 2008, 64, 9003.

¹⁰¹⁸ См. Achmatowicz, O.; Bialek-Florjanczyk, E. *Tetrahedron* 1996, 52, 8827; Marshall, J. A.; Andersen, M. W. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 5851 — обсуждение механизма этой реакции.

¹⁰¹⁹ См. Aggarwal, V. K.; Vennall, G. P.; Davey, P. N.; Newman, C. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 1997.

¹⁰²⁰ Ruck, R. T.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 2882.

¹⁰²¹ Grachan, M. L.; Tudge, M. T.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1469.

¹⁰²² Evans, D. A.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8006.

¹⁰²³ Zhao, J.-F.; Tsui, H.-Y.; Wu, P.-J.; Lu, J.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 16492.

¹⁰²⁴ Zheng, K.; Shi, J.; Liu, X.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 15770.

¹⁰²⁵ Mikami, K.; Kawakami, Y.; Akiyama, K.; Aikawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12950.

¹⁰²⁶ Dauben, W. G.; Hendricks, R. T. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 603.

¹⁰²⁷ Yamanaka, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M.; *Org. Lett.* 2000, 2, 159.

¹⁰²⁸ См. Yu, Z.-X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 13825.

¹⁰²⁹ Lu, X. *Org. Lett.* 2004, 6, 2813. См. также Leach, A. G.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 14820; Adam, W.; Krebs, O. *Chem. Rev.* 2003, 103, 4131.

¹⁰³⁰ Hansen, E. C.; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3252.

¹⁰³¹ См. Myers, M. C.; Bharadwaj, A. R.; Milgram, B. C.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14675.

¹⁰³² См. Yanovskaya, L. A.; Kryshnal, G. V.; Kulganek, V. V. *Russ. Chem. Rev.* 1984, 53, 744; Bergmann, E. D.; Ginsburg, D.; Pappo, R. *Org. React.* 1959, 10, 179. Обзор по α-замещению и сопряженному присоединению см. в Lewandowska, E. *Tetrahedron* 2007, 63, 2107.

могут быть альдегидами¹⁰³³, кетонами¹⁰³⁴, сложными эфирами¹⁰³⁵, диэфирами¹⁰³⁶, дикетонами¹⁰³⁷, кетозэфирами¹⁰³⁸, карбоновыми кислотами, дикарбоновыми кислотами¹⁰³⁹, нитрилами¹⁰⁴⁰, винилсульфонами¹⁰⁴¹, нитросоединениями (см. ниже)¹⁰⁴² и другими соединениями с формулами ZCH_3 , ZCH_2R , $ZCHR_2$ и $ZCHRZ'$ ¹⁰⁴³. В распространенном случае основание отщепляет кислый протон от субстрата, присоединяющегося к $C=C-Z$ (механизм этого процесса рассмотрен в разд. 15.1.2). Присоединение по Михаэлю катализируется фосфинами¹⁰⁴⁴, а также другими органическими катализаторами¹⁰⁴⁵. Известны катализаторы, совместимые с водной средой¹⁰⁴⁶. Можно провести двойной процесс Михаэля — сопряженное присоединение к алкинилкетонам с последующей внутримолекулярной реакцией Михаэля и образованием функционализированных циклов¹⁰⁴⁷. Известна винилогичная реакция Михаэля, использующая различные нуклеофилы (см. т. 1, разд. 6.2)¹⁰⁴⁸; сообщалось о 1,6-присоединении¹⁰⁴⁹. В присутствии Rh-катализатора арилсиланы присоединяются к сопряженным сложным эфирам и амидам¹⁰⁵⁰. Нитросоединения присоединяются к сопряженным кетонам по Михаэлю¹⁰⁵¹. Нитроалкены служат акцепторами Михаэля¹⁰⁵² для енолят-анионов β -кетозэфиров¹⁰⁵³

¹⁰³³ Willis, M. C.; McNally, S. J.; Beswick, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 340; Chi, Y.; Gellman, S. H. *Org. Lett.* 2005, 7, 4253.

¹⁰³⁴ Andrey, O.; Alexakis, A.; Bernardinelli, G. *Org. Lett.* 2003, 5, 2559; Harada, S.; Kumagai, N.; Kinoshita, T.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 2582.

¹⁰³⁵ Kim, S.-G.; Ahn, K. H. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4175.

¹⁰³⁶ Halland, N.; Aburel, P. S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 661.

¹⁰³⁷ da Silva, F. M.; Gomes, A. K.; Jones, Jr., J. *Can. J. Chem.* 1999, 77, 624.

¹⁰³⁸ Suzuki, T.; Torii, T. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 1077; García-Gómez, G.; Moretó, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 1359; Kobayashi, S.; Kakumoto, K.; Mori, Y.; Manabe, K. *Isr. J. Chem.* 2001, 41, 247.

¹⁰³⁹ Méou, A.; Lamarque, L.; Brun, P. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5301.

¹⁰⁴⁰ Wolckenhauer, S. A.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* 2004, 6, 2745; Fleming, F. F.; Wang, Q. *Chem. Rev.* 2003, 103, 2035.

¹⁰⁴¹ Zhu, Q.; Lu, Y. *Org. Lett.* 2008, 10, 4803.

¹⁰⁴² Ooi, T.; Fujioka, S.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 11790. См. Strzalko, T.; Seyden-Penne, J.; Wartski, L.; Froment, F.; Corset, J. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3935.

¹⁰⁴³ Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11204.

¹⁰⁴⁴ Gimbert, C.; Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A. *Tetrahedron* 2005, 61, 8598.

¹⁰⁴⁵ Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron Asymmetry* 2007, 18, 299; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Synthesis* 2007, 2065.

¹⁰⁴⁶ Chen, X.; She, J.; Shang, Z.; Wu, J.; Zhang, P. *Synthesis* 2008, 3931.

¹⁰⁴⁷ Holeman, D. S.; Rasne, R. M.; Grossman, R. B. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3149.

¹⁰⁴⁸ Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8471.

¹⁰⁴⁹ Bernardi, L.; López-Cantarero, J.; Niess, B.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 5772.

¹⁰⁵⁰ Oi, S.; Taira, A.; Honma, Y.; Sato, T.; Inoue, Y. *Tetrahedron Asymmetry* 2006, 17, 598.

¹⁰⁵¹ Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* 2005, 105, 933; Vakulya, B.; Varga, S.; Soós, T. J. *Org. Chem.* 2008, 73, 3475; Prieto, A.; Halland, N.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* 2005, 7, 3897.

¹⁰⁵² См. Yoshikoshi, A.; Miyashita, M. *Acc. Chem. Res.* 1985, 18, 284; Baer, H. H.; UrBas, L. в Feuer, H. *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, pt. 2, Wiley, NY, 1970, pp. 130–148. См. Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas, III, C. F. *Org. Lett.* 2004, 6, 2527; Ishii, T.; Fujioka, S.; Sekiguchi, Y.; Kotsuki, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 9558; Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 9906; Watanabe, M.; Ikagawa, A.; Wang, H.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 11148.

¹⁰⁵³ Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 119.

или малонатных производных в присутствии Ni^{1054} или органических катализаторов¹⁰⁵⁵. Другие субстраты также присоединяли к нитроалкенам по реакции Михаэля¹⁰⁵⁶. Производные малонатов присоединяются к сопряженным кетонам¹⁰⁵⁷, а сложные кетоэфиры — к сопряженным сложным эфирам¹⁰⁵⁸. В реакцию присоединения по Михаэлю вступают винилсульфоны¹⁰⁵⁹.

Часто конкурирующей реакцией является 1,2-присоединение (к группе $C=O$ или $C\equiv N$), а иногда она становится доминирующей (реакция 16-38)¹⁰⁶⁰. В частности, для α,β -ненасыщенных альдегидов 1,4-присоединение наблюдается редко¹⁰⁶¹. Реакция Михаэля протекает лучше всего (с высокими выходами и минимумом побочных процессов), когда используются нуклеофилы в их енольных формах (*предварительное получение енолята*)¹⁰⁶². Такие реакции проводят в условиях межфазного катализа¹⁰⁶³, иногда катализаторы фазового переноса комбинируют с применением ионных жидкостей¹⁰⁶⁴. Реакции способствуют переходные металлы Ce^{1065} , Yb^{1066} , Bi^{1067} , Fe^{1068} , Ni^{1069} , Cu^{1070} , La^{1071} ,

¹⁰⁵⁴ Evans, D. A.; Seidel, D. J. *Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 9958; Evans, D. A.; Mito, S.; Seidel, D. J. *Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 11583.

¹⁰⁵⁵ Terada, M.; Ube, H.; Yaguchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 1454; Xu, D.-Q.; Wang, B. T.; Luo, S.-P.; Yue, H.-D.; Wang, L.-P.; Xu, Z.-Y. *Tetrahedron Asymmetry* 2007, 18, 1788; Wu, L.-Y.; Yan, Z.-Y.; Xie, Y.-X.; Niu, Y.-N.; Liang, Y.-M. *Tetrahedron Asymmetry* 2007, 18, 2086; Luo, S.; Mi, X.; Zhang, L.; Liu, S.; Xu, H.; Cheng, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 3093.

¹⁰⁵⁶ См. Mattson, A. E.; Zuhl, A. M.; Reynolds, T. E.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 4932; Mase, N.; Watanabe, K.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 4966; Huang, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7170; Pansare, S. V.; Pandya, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 9624; Chi, Y.; Guo, L.; Kopf, N. A.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 5608; Wiesner, M.; Revell, J. D.; Tonazzi, S.; Wennemers, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 5610; Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 14416.

¹⁰⁵⁷ Zhang, Z.; Dong, Y.-W.; Wang, G.-W.; Komatsu, K. *Synlett* 2004, 61.

¹⁰⁵⁸ Yadav, J. S.; Geetha, V.; Reddy, B. V. S. *Synth. Commun.* 2002, 32, 3519.

¹⁰⁵⁹ Li, H.; Song, J.; Liu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8948.

¹⁰⁶⁰ См. Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *Top. Stereochem.* 1989, 19, 227, pp. 232–236.

¹⁰⁶¹ См., однако, Yamaguchi, M.; Yokota, N.; Minami, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 1088.

¹⁰⁶² См. Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *Top. Stereochem.* 1991, 20, 87; 1989, 19, 227.

¹⁰⁶³ Kim, D. Y.; Huh, S. C. *Tetrahedron* 2001, 57, 8933.

¹⁰⁶⁴ Kotrusz, P.; Toma, S.; Schamlz, H.-G.; Adler, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 1577.

¹⁰⁶⁵ Bartoli, G.; Bosco, M.; Bellucci, M. C.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 617.

¹⁰⁶⁶ Ding, R.; Katebzadeh, K.; Roman, L.; Bergquist, K.-E.; Lindström, U. M. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 352.

¹⁰⁶⁷ Varala, R.; Alam, M. M.; Adapa, S. R. *Synlett* 2003, 720.

¹⁰⁶⁸ В целях ознакомления см. Christoffers, J. *Synlett* 2001, 723.

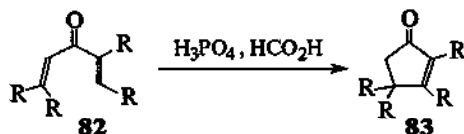
¹⁰⁶⁹ Дискуссию — кросс-сочетание по Хеку или присоединение по Михаэлю — см. в Lin, P.-S.; Jeganmohan, M.; Cheng, C.-H. *Chemistry: Asian J.* 2007, 2, 1409.

¹⁰⁷⁰ Iguchi, Y.; Itooka, R.; Miyaura, N. *Synlett* 2003, 1040; Meyer, O.; Becht, J.-M.; Helmchen, G. *Synlett* 2003, 1539. Обсуждение механизма см. Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Perez, E.; Roglans, A.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6834.

¹⁰⁷¹ Kim, Y. S.; Matsunaga, S.; Das, J.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 6506.

Ru^{1072} или Sc^{1073} . Сопряженному присоединению также благоприятствуют Y-цеолиты¹⁰⁷⁴, описан случай активируемого водой присоединения по Михаэлю¹⁰⁷⁵. Ацилсиланы при обработке фторид-ионами в определенных условиях присоединяются к сопряженным амидам¹⁰⁷⁶. В результате присоединения по *мета*-положению фенольных соединений образуются бициклические кетоны¹⁰⁷⁷. Описано сопряженное присоединение к нитронам с использованием SmI_2 ¹⁰⁷⁸. Цианид-ионы и TMSCN присоединяются к акцепторам Михаэля (TMS — триметилсилил)¹⁰⁷⁹.

Известен внутримолекулярный вариант присоединения по Михаэлю¹⁰⁸⁰. Например, присоединение енолят-анионов α -хлоркетонов, получаемых *in situ* при использовании ДАБЦО, ведет к образованию бицикло[4.1.0]дикетонов¹⁰⁸¹. Интересная методика циклизации включает катализируемое кислотами присоединение диенкетонных (например, **82**), при котором один сопряженный алкен присоединяется к другому сопряженному алкену с образованием циклопентенонов (**83**). Эту реакцию называют *циклизацией Назарова*¹⁰⁸².



Она может быть отнесена к реакциям типа 15-20, так как один ненасыщенный фрагмент присоединяется к другому, но формально это присоединение по Михаэлю, и поэтому ее целесообразно рассматривать в этом разделе. Возможны структурные вариации для получения различных циклопентенонов. При изучении стерического влияния заместителей¹⁰⁸³ было обнаружено ускорение процесса для N- и S-гетероциклов¹⁰⁸⁴. Заместители при связи $\text{C}=\text{C}$ в циклопентенонах сохраняются. Описана циклизация,

¹⁰⁷² Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 7508; Wadsworth, K. J.; Wood, F. K.; Chapman, C. J.; Frost, C. G. *Synlett* 2004, 2022; Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* 2003, 103, 2829.

¹⁰⁷³ Mori, Y.; Kakumoto, K.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3107.

¹⁰⁷⁴ Sreekumar, R.; Rugmini, P.; Padmakumar, R. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6557.

¹⁰⁷⁵ Lubineau, A.; Augé, J. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 8073.

¹⁰⁷⁶ Nahm, M. R.; Potnick, J. R.; White, P. S.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2751.

¹⁰⁷⁷ Vo, N. T.; Pace, R. D. M.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 404.

¹⁰⁷⁸ Masson, G.; Cividino, P.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 2265.

¹⁰⁷⁹ Yang, J.; Wang, Y.; Wu, S.; Chen, F.-X. *Synlett* 2009, 3365; Yang, J.; Shen, Y.; Chen, F.-X. *Synthesis* 2010, 1325.

¹⁰⁸⁰ Fonseca, M. T. H.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 3958.

¹⁰⁸¹ Bremeyer, N.; Smith, S. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 2681.

¹⁰⁸² Nazarov, I. N.; Torgov, I. B.; Terekhova, L. N. *Izv. Akad. Nauk. SSSR otd. Khim. Nauk*, 1942, 200; Pellissier, H. *Tetrahedron* 2005, 61, 6479; Frontier, A. J.; Collison, C. *Tetrahedron* 2005, 61, 7577; Tius, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 2193. См. Smith, D. A.; Ulmer II, C. W. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 4118 — обсуждение селективности вращения и гиперконъюгации в этих реакциях.

¹⁰⁸³ Marcus, A. P.; Amy, S.; Lee, A. S.; Davis, R. L.; Tantillo, D. J.; Sarpong, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 6379.

¹⁰⁸⁴ Cavalli, A.; Pacetti, A.; Recanatini, M.; Prandi, C.; Scarpi, D.; Occhiato, E. G. *Chemistry: European J.* 2008, 14, 9292.

катализируемая Au^{1085} и V^{1086} , также сообщалось об использовании Sc при проведении реакции в воде¹⁰⁸⁷. Было показано, что нагревание диенонов в ДМФА или ионной жидкости дает продукт циклизации Назарова без использования кислот Льюиса¹⁰⁸⁸. В циклизацию Назарова можно вводить аллены¹⁰⁸⁹. Винилогичная реакция Назарова включает циклизацию кросс-сопряженных триенов¹⁰⁹⁰ (см. т. 1, разд. 6.2). Применение хиральных лигандов дает циклопентеноны с умеренной энантиоселективностью¹⁰⁹¹. Восстановительная циклизация приводит к несопряженным пятичленным циклам¹⁰⁹². Заметим, что для α -бромциклопентенонов возможна *ретро-реакция Назарова*¹⁰⁹³. В одном из вариантов, использующем комплекс Al , образуется циклогексенон¹⁰⁹⁴. В варианте «прерывающейся» реакции Назарова амин улавливается после циклизации, давая α -аминосопряженный циклопентенон¹⁰⁹⁵. Через tandemную последовательность реакций были получены *спироциклы Назарова-Вагнера-Мейервейна*¹⁰⁹⁶.

В реакции Михаэля с двумя подходящими различными группами R могут быть созданы два новых стереогенных центра (см. 84). В диастереоселективном процессе одна из двух пар образуется исключительно или предпочтительно в виде рацемической смеси¹⁰⁹⁷. Если один или оба компонента реакции имеют хиральный заместитель, реакция может быть энантиоселективной (преимущественно образуется только один из четырех диастереомеров)¹⁰⁹⁸.



Можно привести много примеров каталитического энантиоселективного присоединения по Михаэлю¹⁰⁹⁹, часто в них применяются хираль-

¹⁰⁸⁵ Zhang, L.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 1442.

¹⁰⁸⁶ Walz, I.; Bertogg, A.; Togni, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 2650.

¹⁰⁸⁷ Kokubo, M.; Kobayashi, S. *Chemistry: Asian J.* 2009, 4, 526.

¹⁰⁸⁸ Douelle, F.; Tal, L.; Greaney, M. F. *Chem. Commun.* 2005, 660.

¹⁰⁸⁹ Banaag, A. R.; Tius, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 5328; Banaag, A. R.; Tius, M. A. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 8133.

¹⁰⁹⁰ Rieder, C. J.; Winberg, K. J.; West, F. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 7504.

¹⁰⁹¹ Aggarwal, V. K.; Belfield, A. *J. Org. Lett.* 2003, 5, 5075.

¹⁰⁹² Giese, S.; West, F. G. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 8393; Giese, S.; West, F. G. *Tetrahedron* 2000, 56, 10221.

¹⁰⁹³ Harmata, M.; Lee, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 14328. Обсуждение области применения и механизма ретро-реакции Назарова см. в Harmata, M.; Schreiner, P. R.; Lee, D. R.; Kirchhoefer, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10954. О селективности вращения в ретро-реакции Назарова см. в Harmata, M.; Lee, D. R.; Barnes, C. L. *Org. Lett.* 2005, 7, 1881.

¹⁰⁹⁴ Magomedev, N. A.; Ruggiero, P. L.; Tang, Y. *Org. Lett.* 2004, 6, 3373.

¹⁰⁹⁵ Dhoro, F.; Tius, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 12472; Dhoro, F.; Kristensen, T. E.; Stockmann, V.; Yap, G. P. A.; Tius, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 7256. См. также Grant, T. N.; Rieder, C. J.; West, F. G. *Chem. Commun.* 2009, 5676.

¹⁰⁹⁶ Huang, J.; Frontier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 8060.

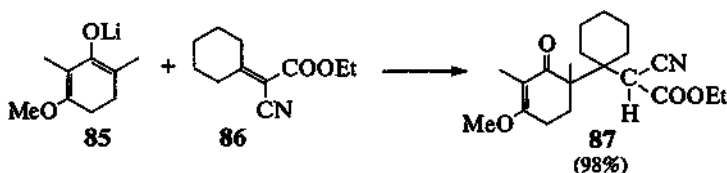
¹⁰⁹⁷ См. Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *Top. Stereochem.* 1989, 19, 237.

¹⁰⁹⁸ См. Töke, L.; Fenichel, L.; Albert, M. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 5951; Enders, D.; Demir, A. S.; Rendenbach, B. E. M. *Chem. Ber.* 1987, 120, 1731; Hawkins, J. M.; Lewis, T. A. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2114.

¹⁰⁹⁹ См. Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* 2001, 171.

ные катализаторы¹¹⁰⁰ или используются оптически активные енамины вместо енолятов¹¹⁰¹. Для карбонильных соединений в качестве хиральных катализаторов применяют комплексы Ru¹¹⁰², Ni¹¹⁰³, Sr¹¹⁰⁴ и Al—сален¹¹⁰⁵. Разработаны хиральные органические катализаторы¹¹⁰⁶ (например, оксазолидиноны)¹¹⁰⁷, сообщалось о применении хиральных иминов¹¹⁰⁸. Протекание хиральных внутримолекулярных реакций Михаэля облегчают некоторые антители¹¹⁰⁹. В асимметрической реакции Михаэля применяли ферменты¹¹¹⁰. Введением в реакцию хиральных добавок (например, комплексов металлов—сален¹¹¹¹, производных пролина¹¹¹² или (–)-спартеина¹¹¹³) продукты реакций можно получать с хорошей и отличной асимметрической индукцией. Для содействия протеканию асимметрической реакции Михаэля применяют ультразвук¹¹¹⁴. В реакциях енолят-анионов как субстрат, так и енолят-анион могут существовать в виде (*Z*)- и (*E*)-изомеров. Сообщалось о том, что в случае енолятов, полученных из кетонов или карбоновых эфиров, (*E*)-енолят дает *син*-пару энантиомеров (см. т. 1, разд. 4.7), тогда как (*Z*)-енолят — *анти*-пару¹¹¹⁵.

В случае когда субстрат содержит геминальные (*Z*)-группы (86), можно осуществлять присоединение объемных групп, но тогда реакцию нужно проводить в апротонных условиях. Например, присоединение енолята 85 к 86 дает 87, в котором соседствуют два четвертичных центра¹¹¹⁶.



¹¹⁰⁰ Desimoni, G.; Quadrelli, P.; Righetti, P. P. *Tetrahedron* 1990, 46, 2927.

¹¹⁰¹ Cm. d'Angelo, J.; Revial, G.; Volpe, T.; Pfau, M. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4427.

¹¹⁰² Guo, R.; Morris, R. H.; Song, D. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 516.

¹¹⁰³ Evans, D. A.; Thomson, R. J.; Franco, F. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10816.

¹¹⁰⁴ Agostinho, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 2430.

¹¹⁰⁵ Taylor, M. S.; Zalatan, D. N.; Lerchner, A. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 1313.

¹¹⁰⁶ Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Tamura, T.; Yamaguchi, H.; Masui, R.; Shoji, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 16028; Wang, J.; Li, H.; Jiang, W.; Xie, H.; Duan, W.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 12652; Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Cavalli, A.; Locatelli, M.; Mazzanti, A.; Ricci, P.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 4966; Palommo, C.; Landa, A.; Mielgo, A.; Oiarbide, M.; Puente, A.; Vera, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 8431.

¹¹⁰⁷ Peelen, T. J.; Chi, Y.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11598.

¹¹⁰⁸ d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron Asymmetry* 1992, 3, 459.

¹¹⁰⁹ Weinstein, R.; Lerner, R. A.; Barbas, III, C. F.; Shabat, D. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 13104.

¹¹¹⁰ Svedendahl, M.; Hult, K.; Berglund, P. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 17988.

¹¹¹¹ Jha, S. C.; Joshi, N. N. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 2463.

¹¹¹² Yamaguchi, M.; Shiraishi, T.; Hiram, M. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3520.

¹¹¹³ Xu, F.; Tillyer, R. D.; Tschäen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Tetrahedron Asymmetry* 1998, 9, 1651.

¹¹¹⁴ Mirza-Aghayan, M.; Etemad-Moghadam, G.; Zapparucha, A.; Berlan, J.; Loupy, A.; Koenig, M. *Tetrahedron Asymmetry* 1995, 6, 2643.

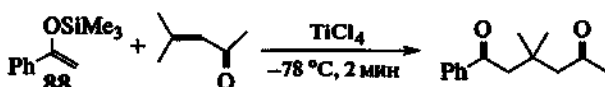
¹¹¹⁵ Cm. Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 157.

¹¹¹⁶ Holton, R. A.; Williams, A. D.; Kennedy, R. M. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 5480.

В некоторых случаях реакция Михаэля может проходить в кислой среде¹¹¹⁷. Известно радикальное присоединение по Михаэлю к сопряженным карбонильным соединениям¹¹¹⁸. Радикальное присоединение осуществляли при катализе $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ¹¹¹⁹, но радикалы могут принимать участие в реакции и в стандартных условиях, даже внутримолекулярно¹¹²⁰. Известно электрохимически инициируемое присоединение по Михаэлю.

Алкины очень реакционноспособны, и иногда реакции Михаэля проводят с субстратами типа $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Z}$, побочные продукты в которых представляют собой сопряженные системы типа $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$ ¹¹²¹. Известно, что алкины присоединяются к сопряженным системам¹¹²². Из-за большей восприимчивости тройных связей к нуклеофильной атаке в эти реакции удается ввести даже неактивированные субстраты, например ацетилен¹¹²³.

Силиловые эфиры енолов (например, **88**) присоединяются к α,β -ненасыщенным кетонам и сложным эфирам при катализе¹¹²⁴ TiCl_4 ¹¹²⁵ или InCl_3 ¹¹²⁶. Эти реакции также катализируют соединения Al ¹¹²⁷, в частности три-*n*-пропилалюминий¹¹²⁸. Твердофазная версия реакции протекает с участием $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{ZnCl}_2$ ¹¹²⁹. Сообщалось об использовании оловянных енолятов¹¹³⁰. Эти реакции были проведены с хорошей энантиоселективностью¹¹³¹, силиловые эфиры енолов применяли в сочетании с хиральными добавками¹¹³².



Реакцию $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$ с енаминами (реакция 10-69) можно также рассматривать как реакцию Михаэля.

OS I, 272; II, 200; III, 286; IV, 630, 652, 662, 776; V, 486, 1135; VI, 31, 648, 666, 940; VII, 50, 363, 368, 414, 443; VIII, 87, 210, 219, 444, 467; IX, 526. См. также OS VIII, 148.

¹¹¹⁷ См. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 1612; *Org. Synth.* VII, 363.

¹¹¹⁸ Bertrand, S.; Glapski, C.; Hoffmann, N.; Pete, J.-P. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3169.

¹¹¹⁹ Sibi, M. P.; Jasperse, C. P.; Ji, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 10779. См. Wu, J. H.; Radinov, R.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 11029 — родственные реакции.

¹¹²⁰ Enholm, E. J.; Kinter, K. S. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4850.

¹¹²¹ Rudolf, W.-D.; Schwarz, R. *Synlett* 1993, 369.

¹¹²² Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 10275.

¹¹²³ См. Makosza, M. *Tetrahedron Lett.* 1966, 5489.

¹¹²⁴ См. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1576–1582; Mukaiyama, T.; Kobayashi, S. *J. Organomet. Chem.* 1990, 382, 39.

¹¹²⁵ Matsuda, I. *J. Organomet. Chem.* 1987, 321, 307; Narasaka, K. *Org. Synth.* 65, 12. См. также Yoshikoshi, A.; Miyashita, M. *Acc. Chem. Res.* 1985, 18, 284.

¹¹²⁶ Loh, T.-P.; Wei, L.-L. *Tetrahedron* 1998, 54, 7615.

¹¹²⁷ Tucker, J. A.; Clayton, T. L.; Mordas, D. M. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 4370.

¹¹²⁸ Kabbara, J.; Flemming, S.; Nickisch, K.; Neh, H.; Westermann, J. *Tetrahedron* 1995, 51, 743.

¹¹²⁹ Ranu, B. C.; Saha, M.; Bhar, S. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1989.

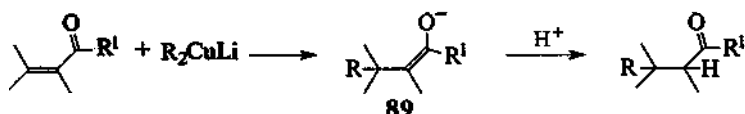
¹¹³⁰ Yasuda, M.; Chiba, K.; Ohigashi, N.; Katoh, Y.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 7291.

¹¹³¹ См. Heathcock, C. H.; Uehling, D. E. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 279; Mukaiyama, T.; Tamura, M.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* 1986, 1017, 1817, 1821; 1987, 743.

¹¹³² Harada, T.; Adachi, S.; Wang, X. *Org. Lett.* 2004, 6, 4877.

15-25 1,4-Присоединение органокупратов и других металлоорганических соединений к активированным двойным связям

Гидро-алкил-присоединение



Диалкилкупраты лития ($\text{R}_2\text{CuLi}^{1133}$, известные также как *реагенты Гилмана*, см. реакцию 10-57) присоединяются к α, β -ненасыщенным альдегидам¹¹³⁴, кетонам ($\text{R}' = \text{H}, \text{R}, \text{Ar}$) и другим системам типа $\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}=\text{O}^{1135}$ с образованием продуктов сопряженного присоединения¹¹³⁶ по реакции, тесно связанной с реакцией Михаэля. α, β -Ненасыщенные сложные эфиры менее реакционноспособны¹¹³⁷, а соответствующие кислоты не вступают в эту реакцию вообще. Группа R может быть первичной алкильной, винильной¹¹³⁸ или арильной. В присутствии Me_3SiCl реакция идет быстрее и с хорошим выходом. В приведенном примере продуктом является силиловый эфир енола 89 (см. реакцию 12-17)¹¹³⁹. Использование Me_3SiCl обеспечивает хороший выход и в том случае, когда R — алициклическая группа¹¹⁴⁰. Сопряженные алкинилкетоны также реагируют по типу 1,4-присоединения с образованием сопряженных алкилкетонов¹¹⁴¹. Растворители оказывают влияние на реакционную способность органокупратов¹¹⁴², от которых зависит агрегация и агрегатное состояние диалкилкупратов¹¹⁴³. Сообщалось о том, что реакции комплексообразования с участием органокупратов подвержены колебаниям¹¹⁴⁴.

¹¹³³ Anderson, R. J.; Corbin, V. L.; Cotterrell, G.; Cox, G. R.; Henrick, C. A.; Schaub, F.; Siddall, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 1197.

¹¹³⁴ Alexakis, A.; Chuit, C.; Commercon, A.; Bourgain, M.; Foulon, J. P.; Jabri, N.; Mangeney, P.; Normant, J. F. *Pure Appl. Chem.* 1984, 56, 91.

¹¹³⁵ О реакциях с сопряженными енами см. в Miginiac, L. *J. Organomet. Chem.* 1982, 238, 235.

¹¹³⁶ См. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1599–1613, 1814–1824; Posner, G. H. *Org. React.* 1972, 19, 1; House, H. O. *Acc. Chem. Res.* 1976, 9, 59; Yamanaka, M.; Kato, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 6287; Posner, G. H. *An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*, Wiley, NY, 1980, pp. 10–67.

¹¹³⁷ См. Nagashima, H.; Ozaki, N.; Washiyama, M.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 657.

¹¹³⁸ Bennabi, S.; Narkunan, K.; Rousset, L.; Bouchu, D.; Ciufolini, M. A. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8873.

¹¹³⁹ Matsuza, S.; Horiguchi, Y.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron* 1989, 45, 349; Horiguchi, Y.; Komatsu, M.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 7087; Linderman, R. J.; McKenzie, J. R. *J. Organomet. Chem.* 1989, 361, 31; Bertz, S. H.; Smith, R. A. *J. Tetrahedron* 1990, 46, 4091. Список ссылок приведен в работе Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1491–1492.

¹¹⁴⁰ Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H.; Smith, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4404; Lipshutz, B. H.; James, B. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6689.

¹¹⁴¹ Degl'Innocenti, A.; Stucchi, E.; Capperucci, A.; Mordini, A.; Reginato, G.; Ricci, A. *Synlett* 1992, 329, 332.

¹¹⁴² См. также Yangand, J.; Dudley, G. B. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7887.

¹¹⁴³ Henze, W.; Vyater, A.; Krause, N.; Gschwind, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 17335.

¹¹⁴⁴ Murphy, M. D.; Ogle, C. A.; Bertz, S. H. *Chem. Commun.* 2005, 854.

Для этой реакции характерно, что к субстрату присоединяется только одна группа R из реагента R_2CuLi . Это может служить ограничением в тех случаях, когда исходные для синтеза реагенты (RLi или RCu, см. описание реакции 12-36) дороги или доступны в малых количествах. Эту трудность можно преодолеть при использовании одного из следующих смешанных реагентов: $R(R'C\equiv C)CuLi$ ¹¹⁴⁵, $R(O-t-Bu)CuLi$ ¹¹⁴⁶, $R(PhS)CuLi$ ¹¹⁴⁷, из которых к субстрату присоединяется только одна группа R. Такие реагенты легко синтезировать по реакции RLi с $R'C\equiv CCu$ ($R' = n\text{-Pr}$ или $t\text{-Bu}$), $t\text{-BuOCu}$ или $PhSCu$ соответственно. Еще одно преимущество смешанных реагентов заключается в том, что они дают хороший выход продуктов присоединения, если группа R — третичная, поэтому использование любого из них позволяет вводить в молекулу третичные алкильные группы. Селективный перенос группы R ¹¹⁴⁸ происходит также в случае смешанных реагентов типа $R(CN)CuLi$ ¹¹⁴⁹ (получаемых из RLi и CuCN) и $R_2Cu(CN)Li_2$ ¹¹⁵⁰. Использование смешанных купратов, один из лигандов которых менее склонен к переносу, чем другой, как в $R(R'Se)Cu(CN)Li_2$, ведет к селективному переносу группы R ¹¹⁵¹. Такой менее подверженный переносу лиганд иногда называют «кукольным» лигандом. Селективность переноса лигандов зависит от двух факторов: термодинамического (например, в случае алкильной или тиоалкильной группы) и кинетического (например, силилалкильной или винильной)¹¹⁵². Селективность проявляется в интермедиате Cu(III), образованном при комплексообразовании купрата с ненасыщенным карбонильным соединением^{1150, 1153}. Комплекс Cu(III) был обнаружен с помощью спектров ЯМР в режиме быстрого впрыскивания¹¹⁵⁴.

Субстрат может содержать различные функциональные группы (например, OH и несопряженные группы $C=O$)¹¹⁵⁵. Конкуренция 1,2-присоединения (к группе $C=O$), как правило, незначительна или вообще отсутствует. Однако если R — аллильная группа, то с одними субстратами наблюдается 1,4-присоединение, а с другими — 1,2-присоединение¹¹⁵⁶. Диалкилкупраты лития присоединяются также к α, β -ненасыщенным сульфонам¹¹⁵⁷, но с простыми α, β -ненасыщенными нитрилами реакция не идет¹¹⁵⁸. Медьорганические реагенты RCu (а также некоторые R_2CuLi)

¹¹⁴⁵ Corey, E. J.; Floyd, D.; Lipshutz, B. H. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 3419.

¹¹⁴⁶ Posner, G. H.; Whitten, C. E. *Tetrahedron Lett.* 1973, 1815.

¹¹⁴⁷ Posner, G. H.; Whitten, C. E.; Sterling, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 7788.

¹¹⁴⁸ См. Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3938.

¹¹⁴⁹ См. Leddic, D. B.; Miller, G. J. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 1006.

¹¹⁵⁰ См. Lipshutz, B. H. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 127.

¹¹⁵¹ Zinn, F. K.; Ramos, E. C.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 2415.

¹¹⁵² Yamanaka, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4697.

¹¹⁵³ См. также Kireev, A. S.; Manpadi, M.; Kornienko, A. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 2630.

¹¹⁵⁴ Bertz, S. H.; Cope, S.; Murphy, M.; Ogle, C. A.; Taylor, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 7208. См. Hu, H.; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 7210.

¹¹⁵⁵ Charonnat, J. A.; Mitchell, A. L.; Keogh, B. P. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 315.

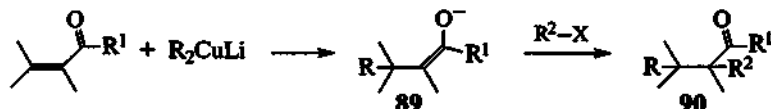
¹¹⁵⁶ House, H. O.; Fischer, Jr., W. F. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 3615. См. также Daviaud, G.; Miginiac, P. *Tetrahedron Lett.* 1973, 3345.

¹¹⁵⁷ Domínguez, E.; Carretero, J. C. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 5803.

¹¹⁵⁸ House, H. O.; Umen, M. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 3893.

присоединяются к α,β -ненасыщенным и ацетиленовым сульфоксидам¹¹⁵⁹. Реакцию можно проводить¹¹⁶⁰ с α,β -ацетиленовыми кетонами¹¹⁶¹, сложными эфирами и нитрилами. Сопряженное присоединение к α,β -ненасыщенным и ацетиленовым кислотам и эфирам, а также кетонам можно осуществить при использовании комплексного реагента $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ (R — первичная группа)¹¹⁶². Аминные звенья можно перенести при использовании α -литийамидов, CuCN и различных добавок, которые дают сопряженное присоединение амидометильного фрагмента $[-\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}]$ ¹¹⁶³. Известны и другие аминокупраты, вступающие в реакции сопряженного присоединения¹¹⁶⁴.

Сопряженное присоединение купратов к α,β -ненасыщенным кетонам ведет к образованию енолят-ионов (89). Эти енолят-ионы могут реагировать с электрофильными агентами (*тандемная вицинальная дифункционализация*) в одних случаях по атому кислорода, а в других — по атому углерода¹¹⁶⁵. Например, в присутствии алкилгалогенида R^2X (R^2 — первичный алкил или аллил) енолят (89) поддается прямому алкилированию с образованием 90¹¹⁶⁶. Так, одной реакцией можно проалкилировать оба (α и β) положения кетонов (см. реакцию 15-22).



Как и в случае реакции Михаэля (реакция 15-24), 1,4-присоединение металлоорганических соединений можно проводить диастереоселективно¹¹⁶⁷ и энантиоселективно¹¹⁶⁸. Было исследовано влияние растворителей и добавок на выход и селективность¹¹⁶⁹. Использование хиральных лигандов в реакциях сопряженного присоединения с органокупратами ведет к алкилированию с хорошей или отличной энантиоселек-

¹¹⁵⁹ Truce, W. E.; Lusch, M. J. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 3174; 1978, 43, 2252.

¹¹⁶⁰ Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 456–457.

¹¹⁶¹ Lee, P. H.; Park, J.; Lee, K.; Kim, H.-C. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7109.

¹¹⁶² Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Siahian, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4834; 1989, 111, 1351.

¹¹⁶³ Alexander, C. W.; Nice, L. E. *Tetrahedron* 2000, 56, 2767; Dieter, R. K.; Lu, K.; Velu, S. E. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 8715. См. Dieter, R. K.; Topping, C. M.; Nice, L. E. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2302.

¹¹⁶⁴ Yamamoto, Y.; Asao, N.; Ueyehara, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 5427.

¹¹⁶⁵ Chapdelaine, M. J.; Hulce, M. *Org. React.* 1990, 38, 225; Taylor, R. J. K. *Synthesis* 1985, 364; Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1609–1612, 1826.

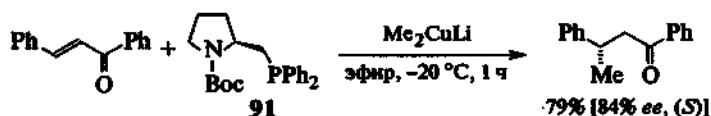
¹¹⁶⁶ Coates, R. M.; Sandefur, L. O. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 275; Posner, G. H.; Lentz, C. M. *Tetrahedron Lett.* 1977, 3215.

¹¹⁶⁷ Page, P. C. B.; Prodger, J. C.; Hursthouse, M. B.; Mazid, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1990, 167; Corey, E. J.; Hannon, F. J. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 1393.

¹¹⁶⁸ См. Posner, G. H. *Acc. Chem. Res.* 1987, 20, 72; статью Tomioka, K.; Koga, K. в Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis* Vol. 2, Academic Press, NY, 1983, pp. 201–224; Posner, G. pp. 225–241.

¹¹⁶⁹ Christenson, B.; Ullenius, C.; Håkansson, M.; Jagner, S. *Tetrahedron* 1992, 48, 3623.

тивностью¹¹⁷⁰. Примером служит сопряженное присоединение диметилкупрата в присутствии хирального лиганда (например, **91**)¹¹⁷¹. Для сопряженного присоединения индолов к α,β -ненасыщенным эфирам был использован хиральный бис(оксазолиновый) медный катализатор¹¹⁷². В присутствии хиральных добавок и медного катализатора сопряженное присоединение тризамещенных циклогексенонов ведет к формированию стереоцентрированного четвертичного центра¹¹⁷³. В реакции сопряженного присоединения α -галогененонов энантиоселективность улучшали путем добавления стирола¹¹⁷⁴. Энантиоселективность эффективно контролируют путем выбора лиганда и взаимодействием этого лиганда с соединением меди, поскольку различные лиганды у металла могут приводить к различной селективности¹¹⁷⁵. С реактивами Гриньяра прямую¹¹⁷⁶ и в присутствии AlMe_2Cl также использовали хиральные темплаты¹¹⁷⁷.



В реакции присоединения к сопряженным системам вступают и другие металлоорганические соединения. Реактивы Гриньяра присоединяются к сопряженным субстратам (например, α,β -ненасыщенным кетонам, цианокетонам¹¹⁷⁸, сложным эфирам и нитрилам)¹¹⁷⁹, но серьезную конкуренцию при этом может составить 1,2-присоединение¹¹⁸⁰. Эффективность реакции 1,4-присоединения реактивов Гриньяра может быть увеличена при использовании в качестве катализатора ионов меди [например, CuCl или $\text{Cu}(\text{OAc})_2$]¹¹⁸¹, образующих магнийкупраты *in situ*. Образование продуктов сопряженного присоединения часто контролируется стерическими факторами. Так, **92** с бромидом фенилмagnия дает 100%-е 1,4-присоединение, тогда как **93** — 100%-е 1,2-присоединение. Как правило, заместители у карбонильной группы способствуют 1,4-присоединению, в то время как заместители у двойной связи приводят к увеличению доли 1,2-присоединения. В большинстве случаев получаются

¹¹⁷⁰ Wu, J.; Mamprean, D. M.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4584; Knöpfel, T. F.; Zarotti, P.; Ichikawa, T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 9682; Fillion, E.; Wilsily, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2774; De Roma, A.; Ruffo, F.; Woodward, S. *Chem. Commun.* 2008, 5384.

¹¹⁷¹ Kanai, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 7193.

¹¹⁷² Jensen, K. B.; Thorhaug, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 160.

¹¹⁷³ d'Augustin, M.; Palais, L.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 1376.

¹¹⁷⁴ Li, K.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 7600.

¹¹⁷⁵ См. Okamoto, M.; Yamamoto, Y.; Sakaguchi, S. *Chem. Commun.* 2009, 7363.

¹¹⁷⁶ Han, Y.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 7317.

¹¹⁷⁷ Bongini, A.; Cardillo, G.; Mingardi, A.; Tomasini, C. *Tetrahedron Asymmetry* 1996, 7, 1457.

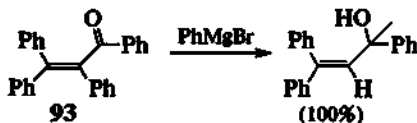
¹¹⁷⁸ Kung, L.-R.; Tu, C.-H.; Shia, K.-S.; Liu, H.-J. *Chem. Commun.* 2003, 2490.

¹¹⁷⁹ Fleming, F. F.; Wang, Q.; Zhang, Z.; Steward, O. W. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 5953.

¹¹⁸⁰ См. Negishi, E. *Organometallics in Organic Synthesis* Vol. 1, Wiley, NY, 1980, pp. 127–133.

¹¹⁸¹ Posner, G. H. *Org. React.* 1972, 19, 1; López, F.; Harutyanyan, S. R.; Minnaard, A. J.; Ferlinga, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 12784; Martin D.; Kehrl, S.; d'Augustin, M.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8416.

оба продукта, но из α,β -ненасыщенных альдегидов при обработке реактивами Гриньяра почти всегда образуются исключительно продукты 1,2-присоединения. Реактивы Гриньяра, смешанные с CeCl_3 , генерируют реакционноспособные частицы, которые реагируют преимущественно по типу 1,4-присоединения¹¹⁸². Вероятно, что истинными реагентами в этом случае являются алкилмедные реагенты, образуемые из RMgX и Cu^+ (ацетат меди(II) восстанавливается до иона одновалентной меди избытком реактива Гриньяра)¹¹³⁴. Производные алкилиденмалоновых эфиров $[\text{C}=\text{C}(\text{CO}_2\text{R})]$ облегчают 1,4-присоединение за счет двух электроноакцепторных групп¹¹⁸³.



Комплексное соединение диалкилмедь—иодид магния ($\text{R}_2\text{Cu} \cdot \text{MgI}$) используют для сопряженного присоединения к α,β -ненасыщенным амидам¹¹⁸⁴. Описано каталитическое энантиоселективное сопряженное присоединение реактивов Гриньяра¹¹⁸⁵.

Литийорганические реагенты¹¹⁸⁶ обычно реагируют с сопряженными альдегидами, кетонами и эфирами по типу 1,2-присоединения¹¹⁸⁷, но можно добиться 1,4-присоединения, если использовать эфиры $\text{C}=\text{C}-\text{CO}_2\text{Ar}$, где Ar — объемная группа (например, 2,6-ди-*tert*-бутил-4-метоксифенил)¹¹⁸⁸. Алкиллитиевые реагенты могут реагировать по типу 1,4-присоединения к α,β -ненасыщенным кетонам¹¹⁸⁹ и альдегидам¹¹⁹⁰ при проведении реакции в присутствии ГМФА¹¹⁹¹. Среди литийорганических реагентов, для которых было обнаружено такое 1,4-присоединение, — 2-литео-1,3-дифенилы (см. реакцию 10-71)¹¹⁹², виниллитиевые реагенты¹¹⁹³ и α -литеоаллил-амиды¹¹⁹⁴. Обмен лития на галоген (реакция 12-22) позволяет получать литийорганические частицы, которые внутримолекулярно присоединяются

¹¹⁸² Bartoli, G.; Bosco, M.; Sambri, L.; Marcantoni, E. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 8651.

¹¹⁸³ См. Kim, Y. M.; Kwon, T. W.; Chung, S. K.; Smith, M. B. *Synth. Commun.* 1999, 29, 343.

¹¹⁸⁴ Schneider, C.; Reese, O. *Synthesis* 2000, 1689.

¹¹⁸⁵ López, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 179; Harutyunyan, S. R.; den Hartog, T.; Geurts, K.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Rev.* 2008, 108, 2824; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 276; Matsumoto, Y.; Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 4578.

¹¹⁸⁶ См. Hunt, D. A. *Org. Prep. Proced. Int.* 1989, 21, 705–749.

¹¹⁸⁷ Cohen, T.; Abraham, W. D.; Myers, M. J. *Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 7923.

¹¹⁸⁸ Cooke, Jr., M. P. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1637.

¹¹⁸⁹ Roux, M. C.; Wartski, L.; Seyden-Penne, J. *Tetrahedron* 1981, 37, 1927; *Synth. Commun.* 1981, 11, 85.

¹¹⁹⁰ El-Bouz, M.; Wartski, L. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2897.

¹¹⁹¹ Sikorski, W. H.; Reich, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 6527.

¹¹⁹² Lucchetti, J.; Dumont, W.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* 1979, 2695; El-Bouz, M.; Wartski, L. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2897. См. также Birstinghaus, R.; Seebach, D. *Chem. Ber.* 1977, 110, 841.

¹¹⁹³ См. Maezaki, N.; Sawamoto, H.; Yuyama, S.; Yoshigami, R.; Suzuki, T.; Izumi, M.; Ohishi, H.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6335.

¹¹⁹⁴ Об использовании спартеина в качестве хиральной добавки см. Curtis, M. D.; Beak, P. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2996.

к сопряженным эфирам с образованием циклических и бициклических соединений¹¹⁹⁵. Реагенты на основе RMgX — 3MeLi обеспечивают сопряженное присоединение к α,β -ненасыщенным амидам и производным карбоновых кислот¹¹⁹⁶. 1,4-Присоединение алкиллитиевых реагентов к α,β -ненасыщенным альдегидам также было достигнуто превращением альдегидов в производные бензотиазолов (скрытая альдегидная функция)¹¹⁹⁷, из которой альдегидную группу можно регенерировать.

α,β -Ненасыщенные нитросоединения подвергаются реакции сопряженного присоединения с ариллитиевыми реагентами, а последующая обработка уксусной кислотой приводит к α -арилкетонам¹¹⁹⁸.

При комплексообразовании литийорганических реагентов 1,4-присоединение проходит более успешно. Реакция ариллитиевых реагентов с B(OMe)_3 , например, ведет при катализе Rh к сопряженному присоединению с отличной энантиселективностью, если используются хиральные лиганды¹¹⁹⁹. Алкильные реагенты Te при обработке диизопропиламидом лития, а затем сопряженным эфиром дают продукт 1,4-присоединения, который циклизуется в соответствующее производное циклопропана¹²⁰⁰.

Среди цинкорганических соединений, присоединяющихся к сопряженным системам, в первую очередь стоит упомянуть производные диалкилцинка (R_2Zn), в частности соединения винилцинка¹²⁰¹. Использование хиральных лигандов эффективно для сопряженного присоединения диалкилцинковых соединений к α,β -ненасыщенным кетонам, эфирам и т. п.¹²⁰², включая сопряженные лактоны¹²⁰³. Хиральные комплексы диалкилцинка в сочетании с Cu(OTf)_2 ¹²⁰⁴, CuCN ¹²⁰⁵ и другими соединениями меди¹²⁰⁶ обеспечивают энантиселективное сопряженное присоединение. Применяются также хиральные ионные жидкости¹²⁰⁷. Диэтилцинк присоединяется к сопряженным нитросоединениям в присутствии каталитических количеств Cu(OTf)_2 с образованием продукта сопряженного

¹¹⁹⁵ Piers, E.; Harrison, C. L.; Zetina-Rocha, C. *Org. Lett.* 2001, 3, 3245.

¹¹⁹⁶ Kikuchi, M.; Niikura, S.; Chiba, N.; Terauchi, N.; Asaoka, M. *Chem. Lett.* 2007, 36, 736.

¹¹⁹⁷ Corey, E. J.; Boger, D. L. *Tetrahedron Lett.* 1978, 9. См. также Sato, T.; Okazaki, H.; Otera, J.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2979.

¹¹⁹⁸ Santos, R. P.; Lopes, R. S. C.; Lopes, C. C. *Synthesis* 2001, 845.

¹¹⁹⁹ Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 6957.

¹²⁰⁰ Liao, W.-W.; Li, K.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 13030.

¹²⁰¹ См. Ikeda, S.-I.; Cui, D.-M.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 4712.

¹²⁰² Liang, L.; Au-Yeung, T. T.-L.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* 2002, 4, 3799.

¹²⁰³ Reetz, M. T.; Gosberg, A.; Moulin, D. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1189.

¹²⁰⁴ Liang, L.; Yan, M.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 2575

и ссылки, приведенные в списке литературы там же; Alexakis, A.; Polet, D.; Rosset, S.; March, S. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5660 и ссылки; Duncan, A. P.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* 2004, 6, 4117 и ссылки; Hajra, A.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Org. Lett.* 2006, 8, 4153; Valleix, F.; Nagai, K.; Soeta, T.; Kuriyama, M.; Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *Tetrahedron* 2005, 61, 7420.

¹²⁰⁵ Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14988.

¹²⁰⁶ Takahashi, Y.; Yamamoto, Y.; Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 9009; Ito, K.; Eno, S.; Saito, B.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 3981. Об использовании Pd- и Cu-катализаторов см. Marshall, J. A.; Herold, M.; Eidam, H. S.; Eidam, P. *Org. Lett.* 2006, 8, 5505.

¹²⁰⁷ Malhotra, S. V.; Wang, Y. *Tetrahedron Asymmetry* 2006, 17, 1032.

присоединения¹²⁰⁸. Описано 1,6-присоединение диалкилцинковых соединений в присутствии Rh-катализатора¹²⁰⁹. В комбинации с диалкилцинковыми соединениями¹²¹⁰ или арилцинкгалогенидами (ArZnCl) используют также другие соединения переходных металлов¹²¹¹. Реакция алкилиодидов с Zn/CuI при ультразвуковом воздействии генерирует металлоорганические соединения, которые затем присоединяются к сопряженным эфирам¹²¹². Диарилцинковые соединения (получаемые с помощью ультразвукового облучения) в присутствии ацетилацетоната никеля вступают в реакцию 1,4-присоединения не только с α, β -ненасыщенными кетонами, но и с α, β -ненасыщенными альдегидами¹²¹³. В реакции присоединения с сопряженными системами также вступают смешанные алкилцинковые соединения¹²¹⁴. Функционализированные аллильные группы присоединяют по типу 1,4-присоединения к терминальным алкинам при использовании аллилгалогенидов и цинка в условиях ультразвукового воздействия¹²¹⁵. Интернальные алкины вступают в реакцию 1,4-присоединения с сопряженными эфирами в присутствии каталитической системы на основе металлического цинка и Co-комплекса¹²¹⁶.

Триалкилаланы (R_3Al) также вступают в реакцию 1,4-присоединения с α, β -ненасыщенным карбонильным соединениям в присутствии ацетилацетоната никеля¹²¹⁷ или $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ¹²¹⁸. В присутствии хлорида алюминия бензол реагирует с сопряженными амидами, присоединяя фенил по положению C(4)¹²¹⁹. Алкилгалогениды вступают в реакцию сопряженного присоединения при использовании VEt_3 или AlEt_3 ¹²²⁰. Известны и другие металлы, в частности Co¹²²¹, катализирующие сопряженное присоединение алкильных и арильных групп. Для неактивированных алкилиодидов проводят реакцию сопряженного присоединения, катализируемую In/Cu ¹²²².

¹²⁰⁸ Choi, H.; Hua, Z.; Ojima, I. *Org. Lett.* 2004, 6, 2689; Mampreian, D. M.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* 2004, 6, 2829; Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3700.

¹²⁰⁹ Hayashi, T.; Yamamoto, S.; Tokunaga, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 4224.

¹²¹⁰ Hirao, T.; Takada, T.; Sakurai, H. *Org. Lett.* 2000, 2, 3659; Yin, Y.; Li, X.; Lee, D.-S.; Yang, T.-K. *Tetrahedron Asymmetry* 2000, 11, 3329; Shadakhari, U.; Nayak, S. K. *Tetrahedron* 2001, 57, 8185.

¹²¹¹ Shitani, R.; Tokunaga, N.; Doi, H.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 6240.

¹²¹² Sarandeses, L. A.; Mourifo, A.; Luche, J.-L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992, 798. См. также Das, B.; Banerjee, J.; Mahender, G.; Majhi, A. *Org. Lett.* 2004, 6, 3349.

¹²¹³ Pétrier, C.; de Souza Barboza, J. C.; Dupuy, C.; Luche, J. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 5761.

¹²¹⁴ Berger, S.; Langer, F.; Lutz, C.; Knochel, P.; Mobley, T. A.; Reddy, C. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1997, 36, 1496.

¹²¹⁵ Knochel, P.; Normant, J. F. *J. Organomet. Chem.* 1986, 309, 1.

¹²¹⁶ Wang, C.-C.; Lin, P.-S.; Cheng, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9696.

¹²¹⁷ Bagnell, L.; Meisters, A.; Mole, T. *Aust. J. Chem.* 1975, 28, 817; Ashby, E. C.; Heinsohn, G. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 3297. См. также Kunz, H.; Pees, K. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1989, 1168.

¹²¹⁸ Su, L.; Li, X.; Chan, W. L.; Jia, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Asymmetry* 2003, 24, 1865.

¹²¹⁹ Koltunov, K. Yu.; Walspurger, S.; Sommer, J. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3547.

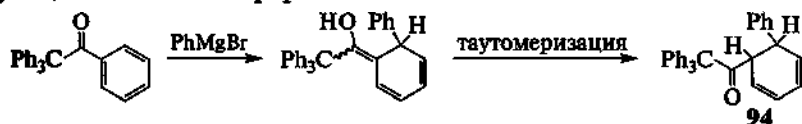
¹²²⁰ Liu, J.-Y.; Jang, Y.-J.; Lin, W.-W.; Liu, J.-T.; Yao, C.-F. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4030.

¹²²¹ В присутствии Mn: Amatore, M.; Gosmini, C.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 6130.

¹²²² Shen, Z.-L.; Cheong, H.-L.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 1051.

Терминальные алкины присоединяются к сопряженным системам при использовании катализа Ru^{1223} , Pd^{1224} , Ni^{1225} или Rh^{1226} . Внутри-молекулярное присоединение терминальных алкинов в присутствии фенилбороновой кислоты и Rh-катализатора ведет к циклическим соединениям¹²²⁷. Литийтетраалкилгаллиевый реагент обеспечивает 1,4-присоединение¹²²⁸. Применение триметил(фенил)олова и Rh-катализатора приводит к сопряженному присоединению метильных групп¹²²⁹, а тетрафенилолово и Pd-катализатор обеспечивают присоединение фенильных групп¹²³⁰. Трифенилвисмут (Ph_3Bi) и Rh-катализатор дают сопряженное присоединение фенильных групп при выдержке на воздухе¹²³¹. Аналогичные превращения наблюдаются и при использовании Pd-катализатора в водных средах¹²³². Соединения алилилолаво присоединяют алильную группу в присутствии Sc-катализатора¹²³³. Бензилбромиды присоединяются к сопряженным нитрилам в присутствии смеси $CrCl_3$ —металлический Mn в соотношении 2 : 1¹²³⁴. Арилгалогениды участвуют в реакции в присутствии $NiBr_2$ ¹²³⁵. Комплексы винил—Zr подвергаются сопряженному присоединению с использованием Rh-катализатора¹²³⁶.

В некоторых случаях реактивы Гриньяра дают продукты 1,4-присоединения к ароматическим системам, как, например, в случае образования **94** после изомеризации (т. 1, разд. 2.14.1) первоначально образующейся енольной формы¹²³⁷.



Такие циклогексадиены легко окисляются в бензолы (часто кислородом воздуха), поэтому эта реакция может служить методом алкилирования или арилирования подходящим образом замещенных (обычно стерически затрудненных) арилкетонов. Сообщается об аналогичной реакции для ароматических нитросоединений, в которой 1,3,5-тринитробензол реаги-

¹²²³ Nishimura, T.; Guo, X.-X.; Uchiyama, N.; Katoh, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 1576.

¹²²⁴ Chen, L.; Li, C.-J. *Chem. Commun.* 2004, 2362.

¹²²⁵ Herath, A.; Thompson, B. B.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 8712; Herath, A.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 8132.

¹²²⁶ Hayashi, T.; Tokunaga, N.; Yoshida, K.; Han, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 12102; Lerum, R. V.; Chisholm, J. D. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6591.

¹²²⁷ Chen, Y.; Lee, C. J. *Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 15598.

¹²²⁸ Han, Y.; Huang, Y.-Z.; Fang, L.; Tao, W.-T. *Synth. Commun.* 1999, 29, 867.

¹²²⁹ Oi, S.; Moro, M.; Ito, H.; Honma, Y.; Miyano, S.; Inoue, Y. *Tetrahedron* 2002, 58, 91.

¹²³⁰ Ohe, T.; Uemura, S. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1269.

¹²³¹ Venkatraman, S.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 781.

¹²³² Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Chem. Commun.* 2004, 1822.

¹²³³ Williams, D. R.; Mullins, R. J.; Miller, N. A. *Chem. Commun.* 2003, 2220.

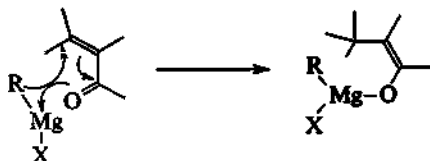
¹²³⁴ Augé, J.; Gil, R.; Kalsey, S. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 67.

¹²³⁵ Condon, S.; Dupré, D.; Falgayrac, G.; Nédélec, J.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 105.

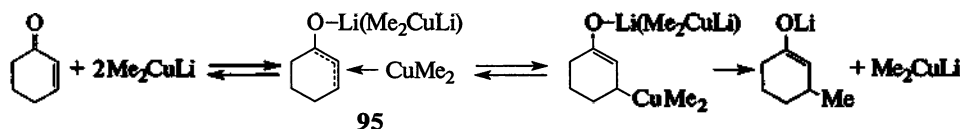
¹²³⁶ Kakuuchi, A.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron* 2004, 60, 1293.

¹²³⁷ Эти примеры взяты из работы Schmidlin, J.; Wohl, J. *Ber.* 1910, 43, 1145; Mosher, W. A.; Huber, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 4604. См. Fuson, R. C. *Adv. Organomet. Chem.* 1964, 1, 221.

рует с избытком метилмагнийгалогенида, с образованием 2,4,6-тринитро-1,3,5-триметилциклогексана¹²³⁸.



Среди цинкорганических соединений, присоединяющихся к сопряженным системам, в первую очередь стоит упомянуть производные диалкилцинка (R_2Zn), в частности соединения винилцинка¹²³⁹. Присоединение R_2CuLi ¹²⁴⁰ и катализируемое медью присоединение реактивов Гриньяра могут идти по разным механизмам, так как реальные атакующие частицы и субстраты весьма разнообразны¹²⁴¹. Одним из предложенных механизмов является свободнорадикальный (возможно, SET)¹²⁴², хотя тот факт, что в некоторых случаях было продемонстрировано сохранение конфигурации группы R , исключает возможность образования свободного радикала $R^\bullet$ ¹²⁴³. Например, имеются доказательства механизма для α,β -ненасыщенного кетона (например, 2-циклогексенона и Me_2CuLi)¹²⁴⁴:



Соединение 95 представляет собой d,π^* -комплекс со связью между медью как основанием, поставляющим пару d -электронов, и еноном в качестве кислоты Льюиса, использующей π^* -орбиталь аллильной системы¹²⁴². Был получен спектр ЯМР ^{13}C интермедиата, имеющего структуру, схожую с 95¹²⁴⁵.

Присоединение медьорганических реагентов к алкинам и сопряженным диенам обсуждается в реакции 15-22.

OS IV, 93; V, 762; VI, 442, 666, 762, 786; VIII, 112, 257, 277, 479; IX, 328, 350, 640.

¹²³⁸ См. Bartoli, G. *Acc. Chem. Res.* 1984, 17, 109; Bartoli, G.; Dalpozzo, R.; Grossi, L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1989, 573. Изучение механизма проведено в Bartoli, G.; Bosco, M.; Cantagalli, G.; Dalpozzo, R.; Ciminale, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1985, 773.

¹²³⁹ House, H. O.; Thompson, H. W. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 360; Klein, J. *Tetrahedron* 1964, 20, 465. См., однако, Marets, J.; Rivière, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1970, 4320.

¹²⁴⁰ Kingsbury, C. L.; Smith, R. A. *J. J. Org. Chem.* 1997, 62, 4629. См. Bertz, S. H.; Miao, G.; Rossiter, B. E.; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 11023; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 11025.

¹²⁴¹ См. Yamamoto, Y.; Yamada, J.; Uyehara, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5820; Ullenius, C.; Christenson, B. *Pure Appl. Chem.* 1988, 60, 57; Christenson, B.; Olsson, T.; Ullenius, C. *Tetrahedron* 1989, 45, 523; Krause, N. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5219.

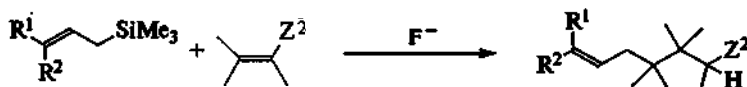
¹²⁴² См. Wigal, C. T.; Grunwell, J. R.; Hershberger, J. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 3759.

¹²⁴³ Whitesides, G. M.; Kendall, P. E. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 3718.

¹²⁴⁴ Corey, E. J.; Hannon, F. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron* 1989, 45, 545.

¹²⁴⁵ Bertz, S. H.; Smith, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8276.

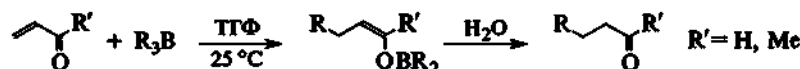
15-26 Реакция Сакураи



Присоединение аллилсиланов ($R_2C=CHCH_2SiMe_3$) к сопряженным системам вместо силиловых эфиров енолов называется *реакцией Сакураи*¹²⁴⁶. Например, аллильную группу можно ввести в молекулу α,β -ненасыщенных сложных эфиров, амидов и нитрилов при использовании $CH_2=CHCH_2SiMe_3$ и иона F^- (см. реакцию 15-47)¹²⁴⁷. Этот реагент дает лучшие результаты, чем диалкилкупраты лития (реакция 15-25). Известна каталитическая реакция Сакураи¹²⁴⁸. Катализируемая Pd реакция сопряженных кетонов с $PhSi(OEt)_3$, $SbCl_3$ и Bu_4NF в уксусной кислоте приводит к продуктам 1,4-присоединения¹²⁴⁹. Аналогичную реакцию проводили с $PhSi(OMe)_3$ и Rh-катализатором¹²⁵⁰. Фторид серебра применяли в качестве катализатора в реакции с аллил(триметокси)силаном¹²⁵¹. В родственной реакции использование Ph_2SiCl_2 и NaF в присутствии Rh-катализатора позволяет ввести фенильную группу в молекулу α,β -ненасыщенных кетонов¹²⁵². Интересное катализируемое Rh-сопряженное присоединение фенильной группы осуществляли с использованием силоксанового полимера со связями Si-Ph¹²⁵³. Реакция Сакураи нашла применение в мультикомпонентных процессах¹²⁵⁴.

15-27 Сопряженное присоединение боранов к активированным двойным связям

Гидро-алкил-присоединение (общее превращение)



Так же как и в случае присоединения к простым алкенам (см. реакцию 15-16), триалкилбораны быстро присоединяются к двойным связям акролеина, метилвинилкетона и некоторым производным этих соединений в ТТФ, давая енолборинаты (см. также реакцию 10-68), которые могут гидролизоваться до альдегидов или кетонов¹²⁵⁵. Если в реакционной

¹²⁴⁶ Sakurai, H.; Hosomi, A.; Hayashi, J. *Org. Synth.* VII, 443; Kuhnert, N.; Peverley, J.; Robertson, J. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 3215; Fleming, I.; Dunogues, J.; Smithers, R. *Org. React.* 1989, 37, 57, pp. 127, 335–370; Schinzer, D. *Synthesis* 1988, 263.

¹²⁴⁷ Majetich, G.; Casares, A.; Chapman, D.; Behnke, M. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1745.

¹²⁴⁸ См. Lee, P. H.; Lee, K.; Sung, S.-y.; Chang, S. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 8646.

¹²⁴⁹ Denmark, S. E.; Amishiro, N. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6997.

¹²⁵⁰ Oi, S.; Taira, A.; Honma, Y.; Inoue, Y. *Org. Lett.* 2003, 5, 97.

¹²⁵¹ Wadamoto, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14556.

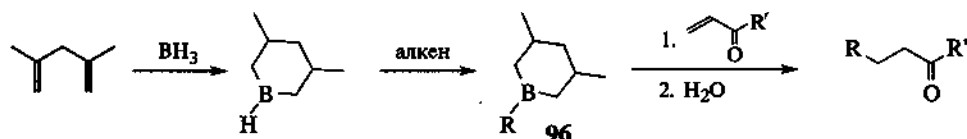
¹²⁵² Huang, T.-S.; Li, C.-J. *Chem. Commun.* 2001, 2348.

¹²⁵³ Koike, T.; Du, X.; Mori, A.; Osakada, K. *Synlett* 2002, 301.

¹²⁵⁴ Pospíšil, J.; Kumamoto, T.; Markó, I. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 3357.

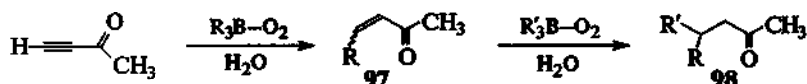
¹²⁵⁵ Köster, R.; Zimmermann, H.; Fenzl, W. *Liebigs Ann. Chem.* 1976, 1116. См. Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*, Academic Press, NY, 1988, pp. 301–305, 318–323; Brown, H. C. *Boranes in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, NY, 1972, pp. 413–433.

среде присутствует вода, реакцию можно провести в одну лабораторную стадию. Поскольку бораны можно синтезировать из алкенов (реакция 15-16), этот процесс представляет собой метод удлинения углеродной цепи на три или четыре атома соответственно. Соединения, содержащие терминальную алкильную группу [например, такие, как кротоновый альдегид ($\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCHO}$) или 3-пентен-2-он], не вступают в реакцию в этих условиях, так же как и акронитрил, но присоединение удастся осуществить при медленной и контролируемой подаче кислорода или инициировании пероксидами или УФ-светом¹²⁵⁶.



Неудобство данного метода состоит в том, что только одна группа R из трех (R_3B) вводится в субстрат, тогда как остальные теряются. Эту трудность преодолевают при использовании β -алкилборината (например, 96)¹²⁵⁷. Боринат 96 ($\text{R} = t\text{-Bu}$) можно синтезировать обработкой 96 ($\text{R} = \text{OMe}$) *трет*-бутиллитием. Использование этого реагента позволяет присоединять *трет*-бутильные группы. Соединение $\beta\text{-RCH}=\text{CR}'\text{-9-BBN}$ [β -1-алкенил-9-BBN (BBN = борабицикло[3.3.1]нонан), синтезируют обработкой алкинов 9-BBN или из $\text{RCH}=\text{CR}'\text{Li}$ и β -метокси-9-BBN¹²⁵⁸] присоединяли к метилвинилкетонам с получением после гидролиза γ,δ -ненасыщенных кетонов¹²⁵⁹, хотя реагенты типа $\beta\text{-R-9-BBN}$, где R — насыщенная группа, в этом превращении не используется, так как она не дает предпочтительного присоединения к субстрату¹²⁵³. Переходные металлы катализируют присоединение триалкилборанов к сопряженным системам (например, присоединение алкилборанов в присутствии Ni-катализатора)¹²⁶⁰. Катализируемое Ni присоединение облегчается при добавлении метанола¹²⁶¹.

Соответствующие β -1-алкенил-9-BBN также вступают в эту реакцию¹²⁶². Поскольку соединение 97 представляет собой α,β -ненасыщенный кетон, оно может реагировать с другой молекулой триалкилборана, исходного или другого, что дает возможность получать разнообразные кетоны типа 98.



¹²⁵⁶ Brown, H. C.; Kabalka, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 712, 714. См. также Miyaura, N.; Kashiwagi, M.; Itoh, M.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* 1974, 395.

¹²⁵⁷ Brown, H. C.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 3777.

¹²⁵⁸ Brown, H. C.; Bhat, N. G.; Rajagopalan, S. *Organometallics* 1986, 5, 816.

¹²⁵⁹ Satoh, Y.; Serizawa, H.; Hara, S.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 5225. См. также Hara, S.; Hyuga, S.; Aoyama, M.; Sato, M.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 247.

¹²⁶⁰ Sieber, J. D.; Liu, S.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 2214.

¹²⁶¹ Hirano, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* 2007, 9, 1541.

¹²⁶² Sinclair, J. A.; Molander, G. A.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 954. См. также Molander, G. A.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3106.

Винилбораны присоединяются к сопряженным кетонам в присутствии Rh-катализатора (и с высокой асимметрической индукцией в присутствии BINAP)¹²⁶³. Алкинилбораны также присоединяются к сопряженным кетонам в присутствии трифторида бора¹²⁶⁴.

К сопряженным карбонильным соединениям присоединяются и другие борсодержащие реагенты¹²⁶⁵. Присоединение тетрафенилборатов к сопряженным алкинам в присутствии Pd-катализатора известно как реакция гидрофенилирования¹²⁶⁶. Алкинилборонатные эфиры (реакция 12-28) вступают в реакцию сопряженного присоединения¹²⁶⁷ в присутствии эфирата трехфтористого бора¹²⁶⁸, так же ведут себя и арилбороновые кислоты (реакция 12-28) при катализе Rh¹²⁶⁹, Pd¹²⁷⁰ или Bi¹²⁷¹. С этой же целью используется диэтилцинк¹²⁷². Арилбороновые кислоты присоединяются к двойной связи винилсульфонов в присутствии Rh-катализатора¹²⁷³. Винилбороновые кислоты напрямую присоединяются к сопряженным кетонам¹²⁷⁴. Известно катализируемое Ir 1,6-присоединение арилбороновых кислот¹²⁷⁵. Сопряженные алкины подвергаются сопряженному присоединению с арилбороновыми кислотами в присутствии Cu-катализатора¹²⁷⁶. Органические катализаторы также используются для сопряженного присоединения арилбороновых кислот к сопряженным системам¹²⁷⁷. Винилтрифторборат калия (см. реакции 10-59, 13-10 и 13-13) вступает в реакции 1,4-присоединения в присутствии Rh-катализатора¹²⁷⁸, так же как арилтрифторбораты¹²⁷⁹. Описано катализируемое Rh присоединение других винилтрифторборатов¹²⁸⁰.

¹²⁶³ Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 8479.

¹²⁶⁴ Fujishima, H.; Takada, E.; Hara, S.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* 1992, 695.

¹²⁶⁵ Kabalka, G. W.; Das, B. C.; Das, S. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2323.

¹²⁶⁶ Zeng, H.; Hua, R. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 558.

¹²⁶⁷ Wu, T. R.; Chong, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3244; Pellegrinet, S. C.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 3116.

¹²⁶⁸ Chong, J. M.; Shen, L.; Taylor, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 1822.

¹²⁶⁹ Paquin, J.-F.; Defieber, C.; Stephenson, C. R. J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10850; Shintani, R.; Duan, W.-L.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 5628; Duan, W.-L.; Iwamura, H.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 2130; Mariz, R.; Luan, X.; Gatti, M.; Linden, A.; Dorta, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 2172; Otomaru, Y.; Okamoto, K.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2503; Stemmler, R. T.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 9925; Paquin, J.-F.; Stephenson, C. R. J.; Defieber, C.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* 2005, 7, 3821; Martina, S. L. X.; Minnaard, A. J.; Hessen, B.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 7159.

¹²⁷⁰ Lu, X.; Lin, S. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 9651.

¹²⁷¹ Sakuma, S.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 8944.

¹²⁷² Dong, L.; Xu, Y.-J.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *Synthesis* 2004, 1057.

¹²⁷³ С хиральными лигандами см. Mauleón, P.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* 2004, 6, 3195.

¹²⁷⁴ Wu, T. R.; Chong, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 4908.

¹²⁷⁵ Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 5164.

¹²⁷⁶ Yamamoto, Y.; Kirai, N.; Harada, Y. *Chem. Commun.* 2008, 2010.

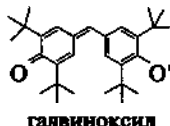
¹²⁷⁷ Sugira, M.; Tokudomi, M.; Nakajima, M. *Chem. Commun.* 2010, 7799.

¹²⁷⁸ Duursma, A.; Bolteau, J.-G.; Lefort, L.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8045.

¹²⁷⁹ Navarre, L.; Martinez, R.; Genet, J.-P.; Darses, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 6159; Navarre, L.; Pucheault, M.; Darses, S.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4247.

¹²⁸⁰ Lalic, G.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 4894; Gendrineau, T.; Genet, J.-P.; Darses, S. *Org. Lett.* 2009, 11, 3486.

В присутствии Rh-катализатора использование $\text{LiBPh}(\text{OMe})_3$ приводит к сопряженному присоединению фенильной группы к α, β -ненасыщенным эфирам¹²⁸¹. Тот факт, что эти реакции катализируются свободнорадикальными инициаторами и подавляются галвиноксидом¹²⁸² (свободнорадикальный ингибитор), указывает на свободнорадикальный механизм процессов.



ГАЛВИНОКСИЛ

(Прим. перев.)

15-28 Радикальное присоединение к активированным двойным связям

Гидро-алкил-присоединение



В превращениях, подобных 15-25, алкильные группы могут присоединяться к алкенам, активированным такими группами, как COR' , COOR' и даже Ph ¹²⁸³. Эти реакции относятся к реакциям радикального присоединения¹²⁸⁴. В методе, проиллюстрированном выше, группа R приходит от алкилгалогенида (R = первичный, вторичный или третичный алкил; X = Br или I), а водород — из гидрида олова (носитель водорода). Например, в реакции *трет*-бутилбромида, Bu_3SnH и ДАК (разд. 14.1.1) *трет*-бутилгидрид вводится в молекулу сопряженного эфира с образованием продукта 1,4-присоединения¹²⁸⁵. Алкены превращаются в алкилбораны с участием катехолборана (реакция 12-28); обработка с сопряженным кетоном и O_2 приводит к сопряженному радикальному присоединению, которое дает β -замещенные кетоны¹²⁸⁶. Bu_3SnH можно генерировать *in situ* из R_3SnX и NaBH_4 . Аналогично реакции 15-27 это присоединение идет по свободнорадикальному механизму. На основе данной реакции была осуществлена свободнорадикальная циклизация по типу реакции 15-30¹²⁸⁷. При этом, как правило, получают пятичленные

¹²⁸¹ Takaya, Y.; Senda, T.; Kurushima, H.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Asymmetry* 1999, 10, 4047.

¹²⁸² Kabalka, G. W.; Brown, H. C.; Suzuki, A.; Honma, S.; Arase, A.; Itoh, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 710. См. также Arase, A.; Masuda, Y.; Suzuki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1976, 49, 2275.

¹²⁸³ Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, Elmsford, NY, 1986, pp. 36-68; Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1985, 24, 553; Larock, R. C. *Organomercury Compounds in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1985, pp. 263-273. См. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1809-1813.

¹²⁸⁴ Srikanth, G. S. C.; Castle, S. L. *Tetrahedron* 2005, 61, 10377.

¹²⁸⁵ Hayen, A.; Koch, R.; Metzger, J. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 2758.

¹²⁸⁶ Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Eur. J.* 1999, 5, 1468.

¹²⁸⁷ См. Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* 1991, 91, 1237; Curran, D. P. *Adv. Free Radical Chem. (Greenwich, Conn.)* 1990, 1, 121; Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, Elmsford, NY, 1986, pp. 151-169. См. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 413-418.

циклы, хотя в отдельных случаях удалось синтезировать и макроциклы (11–20 членов)¹²⁸⁸.

Триэтилборан (BEt_3) (разд. 14.1.1) инициирует реакцию сопряженно-го присоединения сопряженных амидов и алкилиодидов в присутствии Bu_3SnH и O_2 , в результате которой в субстрат удается ввести алкильную группу¹²⁸⁹. Сообщалось об энантиоселективном сопряженном присоединении¹²⁹⁰.

Сопряженное присоединение можно осуществить с помощью фотолиза. Фотоинициируемое 1,4-присоединение индолов к енонам происходит при облучении светом с длиной волны 350 нм¹²⁹¹.

OS VII, 105.

15-29 Радикальное присоединение к неактивированным двойным связям¹²⁹²

Алкил-гидро-присоединение



Радикальное присоединение к алкенам обычно идет с трудом, за исключением присоединения к сопряженным карбонильным соединениям (реакция 15-24). Важное исключение составляют случаи, когда в радикалах имеется гетероатом в α -положении к радикальному центру. Такие радикалы намного устойчивее и могут присоединяться к алкенам против правила Марковникова, так же как при радикальном присоединении HBr к алкенам (реакция 15-2)¹²⁹³.

Реакции протекают с участием спирт-, эфир-¹²⁹⁴, amino- и альдегид-стабилизированных радикалов⁴⁸³. Алкильные группы алкилиодидов присоединяются к алкенам с применением BEt_3/O_2 в качестве инициатора радикального процесса в присутствии гипохлорита тетраалкиламмония¹²⁹⁵. Радикал, генерируемый из $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{Br}$, присоединяется к алкенам с образованием нового сложного эфира фосфоновой кислоты¹²⁹⁶. α -Бром-эфиры присоединяются к алкенам при обработке с BEt_3 на воздухе с получением γ -бромэфиров¹²⁹⁷. α -Бромиамиды присоединяют Br и ацильный атом углерода к алкенам с участием $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ с BEt_3/O_2 в качестве ради-

¹²⁸⁸ См. Porter, N. A.; Chang, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 4976.

¹²⁸⁹ Sibi, M. P.; Petrovic, G.; Zimmerman, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 2390; Sibi, M. P.; Patil, K. *Org. Lett.* 2005, 7, 1453; He, L.; Srikanth, G. S. C.; Castle, S. L. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 8140. См. также Sibi, M. P.; Zimmerman, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 13346.

¹²⁹⁰ Lee, S.; Lim, C. J.; Kim, S.; Subramaniam, R.; Zimmerman, J.; Sibi, M. P. *Org. Lett.* 2006, 8, 4311.

¹²⁹¹ Moran, J.; Suen, T.; Beauchemin, A. M. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 676.

¹²⁹² См. Smith, M. B. *Organic Synthesis*, 3rd ed., Wavefunction Inc. / Elsevier, Irvine, CA / London, England, 2010, pp. 1278–1282.

¹²⁹³ См. Curran, D. P. *Synthesis* 1988, 489, pp. 497–498.

¹²⁹⁴ Deng, L. X.; Kutateladze, A. G. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 7829.

¹²⁹⁵ Jang, D. O.; Cho, D. H.; Chung, C.-M. *Synlett* 2001, 1923.

¹²⁹⁶ Balczewski, P.; Mikolajczyk, M. *Synthesis* 1995, 392.

¹²⁹⁷ Yoritomi, H.; Shinokubo, H.; Matsubara, S.; Oshima, K.; Omoto, K.; Fujimoto, H. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 7776.

кального инициатора¹²⁹⁸. α -Иодамиды присоединяются к алкенам с использованием растворимого в воде азобис-инициатора (см. разд. 14.1.1), при этом образуются иодэфиры, которые впоследствии циклизируются до лактонов¹²⁹⁹. β -Кетодитиокарбаматы $[RC(=O)-C-SC(=S)OEt]$ генерируют радикалы в присутствии пероксидов, присоединяющихся к алкенам¹³⁰⁰. 2-Фторпиридинные производные аллиловых спиртов реагируют с ксантогенатами в присутствии лаурилпероксида, давая алкены¹³⁰¹. Мало-натные производные присоединяются к алкенам в присутствии смеси Mn/Co в качестве катализатора в насыщенной кислородом уксусной кислоте¹³⁰².

К алкенам могут присоединяться и другие радикалы. Проведены кинетические исследования, в ходе которых изучены скорости присоединения к алкенам радикалов¹³⁰³, рассчитаны значения констант скоростей присоединения метильных радикалов¹³⁰⁴. Были исследованы вопросы кинетического и термодинамического контроля в региохимии реакций радикального присоединения¹³⁰⁵. Известно, что в реакциях радикального сочетания алкины обычно менее реакционноспособны, чем алкены¹³⁰⁶, хотя нерадикальные нуклеофилы обычно реагируют быстрее с алкинами, чем с алкенами¹³⁰⁷.

15-30 Радикальная циклизация¹³⁰⁸

Алкил-гидро-присоединение



ω -Галогеналкены генерируют радикалы при обработке их радикальным инициатором (например, ДАК) или в условиях фотолиза¹³⁰⁹, после чего углеродный радикал присоединяется к алкену с образованием циклических соединений¹³¹⁰. Такое внутримолекулярное присоединение радикалов называют *радикальной циклизацией*. В типичном примере (см. ниже) галогеналкен (101) реагирует с радикалом, полученным из ДАК, с образованием радикала (100). Далее 100 может присоединяться к более замещенному атому углерода с образованием 102 по пути 5-экзо-триг-ре-

¹²⁹⁸ Mero, C. L.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 5155.

¹²⁹⁹ Yorimitsu, H.; Wakabayashi, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2001, 74, 1963.

¹³⁰⁰ Ouvre, G.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* 2003, 778.

¹³⁰¹ Charrier, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 8898.

¹³⁰² Hirase, K.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 970.

¹³⁰³ Avila, D. V.; Ingold, K. U.; Luszyk, J.; Dolbier, Jr., W. R.; Pan, H.-Q. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 2027.

¹³⁰⁴ Zytowski, T.; Fischer, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 437.

¹³⁰⁵ Leach, A. G.; Wang, R.; Wohlhieter, G. E.; Khan, S. I.; Jung, M. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4271.

¹³⁰⁶ Giese, B.; Lachhein, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1982, 21, 768.

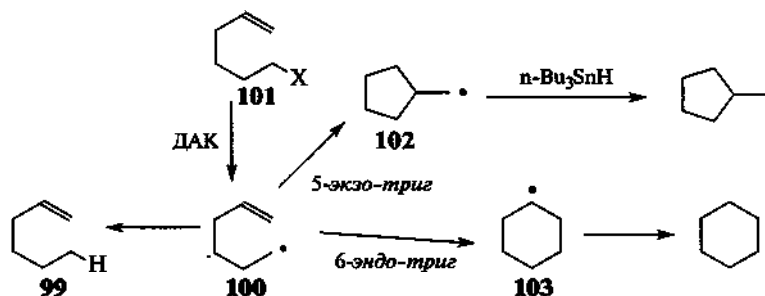
¹³⁰⁷ Dickstein, J. I.; Miller, G. I. в *The Chemistry of Carbon—Carbon Triple Bonds, Vol. 2*, Patai, S. (Ed.), Wiley, NY 1978.

¹³⁰⁸ C. Smith, M. B. *Organic Synthesis*, 3rd ed., Wavefunction Inc. / Elsevier, Irvine, CA / London, England, 2010, pp. 1283—1295; Rheault, T. R.; Sibi, M. P. *Synthesis* 2003, 803.

¹³⁰⁹ C. Pandey, G.; Reddy, G. D.; Chakrabarti, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1996, 219.

¹³¹⁰ Chang, S.-Y.; Jiang, W.-T.; Cherng, C.-D.; Tang, K.-H.; Huang, C.-H.; Tsai, Y.-M. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 9089. См. McCarroll, A. J.; Walton, J. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2001, 3215.

акции (т. 1, разд. 6.5)¹³¹¹ или к менее замещенному атому углерода — в этом случае образуется соединение **103** по пути 6-эндо-триг-реакции¹³¹². В обоих случаях продуктом реакции служит другой радикал, который должен превратиться в стабильное соединение. Обычно это достигается добавлением переносчика водорода¹³¹³ (например, гидрида трибутилолова (Bu_3SnH), который реагирует с **102** с образованием метилциклопентана и $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$, или с **103** с образованием циклогексана). Радикал $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$, образующийся в обоих случаях, как правило, димеризуется с образованием $\text{Bu}_3\text{SnSnBu}_3$. Циклизация может завершиться переносом водорода¹³¹⁴ от Bu_3SnH к **100** — тогда получается продукт восстановления **99**. Циклизация с переносом атомов возможна и с другими атомами (например, с галогеном) при катализе InCl_3 ¹³¹⁵ или CuBr ¹³¹⁶. Известна циклизация с участием свободных радикалов олова, действующая пероксиды¹³¹⁷.



В рассмотренном превращении доминирует циклизация с образованием пятичленного цикла, но если присоединение по связи $\text{C}=\text{C}$ идет медленно, преимущественно будет образовываться продукт восстановления. Выход целевого соединения также могут уменьшать перегруппировки радикалов¹³¹⁸. При наличии выбора между большим и меньшим циклами радикальная циклизация чаще приводит к меньшему циклу¹³¹⁹, но не всегда¹³²⁰. Естественно, возможно образование циклов других размеров. Изучались реакции радикальной 4-экзо-триг-циклизации¹³²¹ и 8-эндо-триг-реак-

¹³¹¹ Chatgililoglu, C.; Ferreri, C.; Guerra, M.; Timokhin, V.; Froudakis, G.; Gimisis, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10765. См. Guan, X.; Phillips, D. L.; Yang, D. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1984.

¹³¹² См. Ishibashi, H.; Sato, T.; Ikeda, M. *Syntheses* 2002, 695.

¹³¹³ См. Ha, C.; Horner, J. H.; Newcomb, M.; Varick, T. R.; Arnold, B. R.; Luszytk, J. *J. Org. Chem.* 1993, 58 1194.

¹³¹⁴ См. Fuxhi, E.; Horner, J. H.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4064; Tauh, P.; Fallis, A. G. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 6960.

¹³¹⁵ Cook, G. R.; Hayashi, R. *Org. Lett.* 2006, 8, 1045.

¹³¹⁶ Clark, A. J.; Wilson, P. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 4848.

¹³¹⁷ Smith, D. M.; Pulling, M. E.; Norton, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 770.

¹³¹⁸ Mueller, A. M.; Chen, P. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 4581.

¹³¹⁹ Bogen, S.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 3992; Beckwith, A. L. J.; Ingold, K. U. в Vol. 1 of *Rearrangements in Ground States and Excited States*, de Mayo, P., Ed., Academic Press, NY 1980, pp. 162–283; Gómez, A. M.; Company, M. D.; Uriel, C.; Valverde, S.; López, J. C. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 4997.

¹³²⁰ Mayon, P.; Chaleur, Y. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3703; Marco-Contelles, J.; Sánchez, B. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 4293.

¹³²¹ Jung, M. E.; Marquez, R.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2661.

ции¹³²², была отмечена селективность циклизации 7-эндо по сравнению с 6-экзо¹³²³. В образовании больших циклов путем радикальной циклизации проблемой является 1,5- и 1,9-отщепление атомов водорода¹³²⁴. Сообщалось о возможности расширения цикла в ходе радикальной циклизации, если в качестве терминального интермедиата образуется циклобутилкарбонильный радикал¹³²⁵.

По поводу механизма этой реакции велись дискуссии¹³²⁶. Циклизация, проходящая через 5-эндо-диг-переходное состояние, требует переориентации орбиталей радикалов, необходимой для перекрывания с ацетиленовой π -орбиталью на стадии формирования связи, сопровождающейся потерей сопряженной стабилизации и увеличением энергии активации. Поэтому многие 5-эндо-циклизации сопровождаются отщеплением водорода или установлением равновесия с изомерными радикалами¹³²⁷.

В случаях когда перенос атома водорода в основном приводит к продуктам восстановления, одно из возможных решений достижения циклизации — генерирование радикалов путем фотохимического расщепления $\text{Bu}_3\text{S}-\text{SnBu}_3$ с образованием углеродного радикала, который может циклизоваться (см. реакцию 15-46)¹³²⁸. Вместо переносчика водорода используется переносчик атома галогена (например, иодэтан), поэтому конечным продуктом реакции будет алкилиодид.

Для иницирования арильной радикальной реакции использовали смесь реактива Гриньяра и CoCl_2 ¹³²⁹. Известна катализируемая Ti(III) радикальная циклизация¹³³⁰. Активируемая SmI_2 реакция возможна в присутствии Ni -катализатора¹³³¹. Сообщалось также о реакциях радикальной циклизации, катализируемых органоборанами (см. разд. 14.1.1)¹³³². Изучено влияние атома галогена на радикальную циклизацию¹³³³.

В качестве «уходящих групп» для радикальной циклизации могут выступать как фенилтио-¹³³⁴, так и фенилселеногруппы¹³³⁵, если перенос атомов S или Se ведет к образованию радикалов. Для генерирования R_2NCH_2 можно также использовать селеновый эфир ($\text{R}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{SeMe}$) с $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ (триметилсилилсиланом) и ДАК¹³³⁶. Уходящими группами также могут быть сложные О-фосфоновые эфиры¹³³⁷. N-(2-бром-

¹³²² Wang, L. C. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1271.

¹³²³ Kamimura, A.; Taguchi, Y. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2335.

¹³²⁴ Kraus, G. A.; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 8705.

¹³²⁵ Zhang, W.; Dowd, P. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 8539.

¹³²⁶ Bailey, W. F.; Carson, M. W. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 5433.

¹³²⁷ Alabugin, I. V.; Manoharan, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 9534.

¹³²⁸ О Sn-катализаторе на полимерном носителе см. в Hernán, A. G.; Kilburn, J. D. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 831.

¹³²⁹ Clark, A. J.; Davies, D. I.; Jones, K.; Millbanks, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 41.

¹³³⁰ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2566.

¹³³¹ Molander, G. A.; St. Jean, Jr., D. J. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3861.

¹³³² Becattini, B.; Ollivier, C.; Renaud, P. *Synlett* 2003, 1485.

¹³³³ Tamura, O.; Matsukida, H.; Toyao, A.; Takeda, Y.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 5537.

¹³³⁴ См. Ikeda, M.; Shikaura, J.; Maekawa, N.; Daibuzono, K.; Teranishi, H.; Teraoka, Y.; Oda, N.; Ishibashi, H. *Heterocycles* 1999, 50, 31.

¹³³⁵ См. Ericsson, C.; Engman, L. *Org. Lett.* 2001, 3, 3459.

¹³³⁶ Quirante, J.; Vila, X.; Escolano, C.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2323.

¹³³⁷ Crich, D.; Ranganathan, K.; Huang, X. *Org. Lett.* 2001, 3, 1917.

фенилбензил)метиламиновая частица вступала как уходящая группа при формировании радикала¹³³⁸.

Реакции радикальной циклизации часто протекают с высокой диастереоселективностью¹³³⁹ и высокой асимметрической индукцией при использовании хиральных предшественников. Хорошими субстратами для радикальных циклизаций служат интернальные алкины¹³⁴⁰, в то время как терминальные алкины склонны давать смесь продуктов *экзо/эндо-диг*-циклизаций (см. т. 1, разд. 6.5)¹³⁴¹. Путем радикальной циклизации передавали асимметрию от промежуточно образующихся атропоизомеров при образовании лактамов¹³⁴².

Протеканию радикальной циклизации не мешает присутствие различных функциональных групп, этим путем можно синтезировать соединения с гетероциклическими ядрами¹³⁴³. В радикальной циклизации могут принимать участие арильные радикалы, если в ароматическом кольце есть алкенильный или алкинильный заместитель. Например, при обработке *о*-нодариалаллиловых эфиров ДАК водным раствором H_3PO_2 и NaHCO_3 в этаноле получаются циклические производные бензофурана¹³⁴⁴. Неоднократно сообщалось о циклизации винильных¹³⁴⁵ и алленильных¹³⁴⁶ радикалов. Обработка PhSn_3H и ДАК субстратов $\text{XCH}_2\text{CON(R)-C(R}^1\text{)=CH}_2$ ($\text{X} = \text{Cl, Br, I}$) в условиях радикальной циклизации ведет к образованию лактамов¹³⁴⁷. Циклизация *N*-нодэтил-5-винил-2-пирролидинона дает соответствующие бициклические лактамы¹³⁴⁸, существуют и другие примеры радикальной циклизации для молекул, содержащих лактамную¹³⁴⁹ или амидную¹³⁵⁰ группу. β -Лактамы можно получить радикальной циклизацией с использованием Mn(OAc)_3 ¹³⁵¹. Радикальная циклизация протекает и с енаминами¹³⁵²; с оксимами она приводит к соответствующим гетеро-

¹³³⁸ Andrukiewicz, R.; Loska, R.; Prisyahnyuk, V.; Stalinski, K. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 1552.

¹³³⁹ Cm. Bouvier, J.-P.; Jung, G.; Liu, Z.; Guérin, B.; Guindon, Y. *Org. Lett.* 2001, 3, 1391; Bailey, W. F.; Longstaff, S. C. *Org. Lett.* 2001, 3, 2217; Stalinski, K.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2982.

¹³⁴⁰ Cm. Sha, C.-K.; Shen, C.-Y.; Jean, T.-S.; Chiu, R.-T.; Tseng, W.-H. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 764; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Chemistry: European J.* 2007, 13, 7280.

¹³⁴¹ Kano, S.; Yuasa, Y.; Asami, K.; Shibuya, S. *Chem. Lett.* 1986, 735; Robertson, J.; Lam, H. W.; Abazi, S.; Roseblade, S.; Lush, R. K. *Tetrahedron* 2000, 56, 8959.

¹³⁴² Petit, M.; Lapiere, A. J. B.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14994.

¹³⁴³ Majumdar, K. C.; Basu, P. K.; Mukhopadhyay, P. P. *Tetrahedron* 2005, 61, 10603; *Tetrahedron* 2007, 63, 793.

¹³⁴⁴ Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Chem. Lett.* 2000, 104.

¹³⁴⁵ Sha, C.-K.; Zhan, Z.-P.; Wang, F.-S. *Org. Lett.* 2000, 2, 2011.

¹³⁴⁶ Wartenberg, F.-H.; Jung, H.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 5251. Cm. Shi, J.; Zhang, M.; Fu, Y.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron* 2007, 63, 12681.

¹³⁴⁷ Gilbert, B. C.; Kalz, W.; Lindsay, C. I.; McGrail, P. T.; Parsons, A. F.; Whittaker, D. T. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2000, 1187. Cm. El Bialy, S. A. A.; Ohtani, S.; Sato, T.; Ikeda, M. *Heterocycles* 2001, 54, 1021; Liu, L.; Wang, X.; Li, C. *Org. Lett.* 2003, 5, 361.

¹³⁴⁸ Keusenkothen, P. F.; Smith, M. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1994, 2485.

¹³⁴⁹ Padwa, A.; Rashatasakhon, P.; Ozdemir, A. D.; Willis, J. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 519.

¹³⁵⁰ Beckwith, A. L. J.; Joseph, S. P.; Mayadunne, R. T. A. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 4198.

¹³⁵¹ D'Annibale, A.; Nanni, D.; Trogolo, C.; Umani, F. *Org. Lett.* 2000, 2, 401. Cm. Lee, E.; Kim, S. K.; Kim, J. Y.; Lim, J. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 5915. О родственных реакциях с гидридом олова см. в Curran, D. P.; Guthrie, D. B.; Geib, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 8437. Обсуждение механизма: Snider, B. B. *Tetrahedron* 2009, 65, 10738.

¹³⁵² Glover, S. A.; Warkentin, J. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2115.

циклическим соединениям¹³⁵³. Из фенилселено-N-аллиламинов образуются циклические амины¹³⁵⁴. *o*-Иодакриловые эфиры циклизируются с образованием лактонов¹³⁵⁵, а аллильные ацетоксипроизводные $\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{I}$ циклизируются аналогичным образом в лактоны¹³⁵⁶. Иодлактонизация (см. реакцию 15-41) происходит в стандартных условиях радикальной циклизации при использовании аллильных ацетоксисоединений¹³⁵⁷, а для инициирования радикального процесса применяется система $\text{HGaCl}_2/\text{VET}_3$ ¹³⁵⁸. α -Бромированные смешанные ацетали приводят к производным ТГФ¹³⁵⁹, α -иодацетали циклизируются с образованием аналогичных соединений¹³⁶⁰. Реакция *o*-алкиниларилизонитрилов с ДАК и 2,2 экв. Bu_3SnH дает индол в результате 5-экзо-диг-циклизации¹³⁶¹. Производные индола также получали из производных *o*-иоданилина при использовании ДАК и триметилсилилсилана¹³⁶². Был исследован механизм реакции¹³⁶³, в которой для инициирования 5-экзо-триг-сочетания кетил-алкен применяли самарий (II).



(Прим перев.)

Подобную циклизацию можно проводить и с участием ацильных радикалов¹³⁶⁴. Согласно расчетам ацил-радикал (так же как и силит-радикал) в реакции с алкенами одновременно использует взаимодействия ОЗМО—НСМО (ОЗМО — однозаселенная занятая молекулярная орбиталь; НСМО — низшая свободная молекулярная орбиталь) и НСМО—ВЗМО¹³⁶⁵. В ходе реакции полиеновой циклизации генерируется четыре цикла, последовательность стадий начинается с обработки фенилселенового эфира Bu_3SnH /ДАК для образования ацильного радикала, который присоединяется к первой алкеновой группе¹³⁶⁶. Вновь образуемый углеродный радикал присоединяется к следующему алкену, и цикл повторяется. Ацильные радикалы, генерируемые из Ts(R)COSePh , циклизируются в лактамы¹³⁶⁷.

¹³⁵³ Kitamura, M.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2008, 81, 539.

¹³⁵⁴ Gupta, V.; Besev, M.; Engman, L. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2429.

¹³⁵⁵ Ryu, I.; Nagahara, K.; Yamazaki, H.; Tsunoi, S.; Sonoda, N. *Synlett* 1994, 643.

¹³⁵⁶ Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 6496.

¹³⁵⁷ Ollivier, C.; Bark, T.; Renaud, P. *Synthesis* 2000, 1598.

¹³⁵⁸ Mikami, S.; Fujita, K.; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Matsubara, S.; Oshima, K. *Org. Lett.* 2001, 3, 1853.

¹³⁵⁹ Villar, F.; Equey, O.; Renaud, P. *Org. Lett.* 2000, 2, 1061.

¹³⁶⁰ Fujitaka, T.; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* 2002, 4, 2257.

¹³⁶¹ Rainer, J. D.; Kennedy, A. R.; Chase, E. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 6325.

¹³⁶² Kizil, M.; Patro, B.; Callaghan, O.; Murphy, J. A.; Hursthouse, M. B.; Hobbs, D. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 7856.

¹³⁶³ Sadasivam, D. V.; Antharjanam, P. K. S.; Prasad, E.; Flowers II, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 7228.

¹³⁶⁴ Cm. Jiaang, W.-T.; Lin, H.-C.; Tang, K.-H.; Chang, L.-B.; Tsai, Y.-M. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 618.

¹³⁶⁵ Schiesser, C. H.; Matsubara, H.; Ritsner, I.; Wille, U. *Chem. Commun.* 2006, 1067.

¹³⁶⁶ Pattenden, G.; Roberts, L.; Blake, A. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1998, 863; См. также Pattenden, G.; Smithies, A. J.; Tapolczay, D.; Walter, D. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1996, 7.

¹³⁶⁷ Rigby, J. H.; Danca, D. M.; Horner, J. H. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 8413.

Радикальная циклизация иодальдегидов и кетонов по карбонильному углероду осуществляется посредством реакций ацильного присоединения (16-24 и 16-25). Циклизация часто обратима; примеров присоединения алкенов или алкинов гораздо меньше. В одном случае δ -иодальдегид обрабатывали BeEt_2/O_2 для образования радикалов и циклизация в присутствии Bu_3SnH приводила к цикlopентанолу¹³⁶⁸. В реакции альдегид-алкен с ДАК, 0,5 PhSiH_3 и 0,1 Bu_3SnH из алкена генерируется радикал, который циклизуется с альдегидом, давая производные цикlopентанола¹³⁶⁹. Альдегид-О-метилоксим в стандартных условиях генерирует радикал, который циклизуется по карбонильному атому с образованием циклического α -гидрокси-N-метоксиамины¹³⁷⁰. α -Бромацеталь-О-метилоксим циклизуется по-другому — по группе $\text{C}=\text{NOMe}$ в условиях электролиза в присутствии кобалоксима¹³⁷¹ [кобалоксим — бис(диметилглиоксимато)-кобальт(III)]. — Прим. перев.]. Алкинилимины циклируются по иминному атому с образованием алкилиденлактамов в условиях радикальной реакции в присутствии CO ¹³⁷².

Атакующим радикалом в реакциях радикальной циклизации может выступать не только углерод, благодаря этому получают различные гетероциклические соединения¹³⁷³. Известно об амидильном радикале, участвующем в реакциях циклизации¹³⁷⁴. Описана циклизация с участием аминильного радикала¹³⁷⁵. N-Хлораминоалкены образуют аминильный радикал при обработке $\text{TiCl}_4 \cdot \text{BF}_3$ и циклируются в производные пирролидина с участием хлорметильной группы¹³⁷⁶. N-(S-Замещенные)амины приводят к аналогичным результатам при использовании $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{ДАК}$ ¹³⁷⁷. Оксим-алкены циклируются в имины действием PhSSPh и TEMPO (т. 1, разд. 5.3.1)¹³⁷⁸. В фотохимической реакции можно генерировать кислородный радикал и присоединять его к алкенам обычным образом¹³⁷⁹. Следует отметить, что происходит радикальное замещение, и реакция $\text{Ph}_3\text{SnH}/\text{ДАК}$ и О-амидильного соединения, имеющего сложноэфирную фосфонатную функцию в другом месте молекулы, приводит к циклизации производного TTf ¹³⁸⁰.

¹³⁶⁸ Devin, P.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 5511.

¹³⁶⁹ Hays, D. S.; Fu, G. C. *Tetrahedron*. 1999, 55, 8815.

¹³⁷⁰ Naito, T.; Nakagawa, K.; Nakamura, T.; Kasei, A.; Ninomiya, I.; Kiguchi, T. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2003.

¹³⁷¹ Inokuchi, T.; Kawafuchi, H. *Synlett* 2001, 421.

¹³⁷² Tojino, M.; Otsuka, N.; Fukuyama, T.; Matsubara, H.; Ryu, I. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7712.

¹³⁷³ См. Majumdar, K. C.; Basu, P. K.; Mukhopadhyay, P. P. *Tetrahedron* 2004, 60, 6239; Bowman, W. R.; Cloonan, M. O.; Krintel, S. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2001, 2885.

¹³⁷⁴ Clark, A. J.; Peacock, J. L. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 6029. См. Prabhakaran, E. N.; Nugent, B. M.; Williams, A. L.; Nailor, K. E.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* 2002, 4, 4197.

¹³⁷⁵ Martinez, II, E.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 557.

¹³⁷⁶ Hemmerling, M.; Sjöholm, Å.; Somfal, P. *Tetrahedron Asymmetry* 1999, 10, 4091.

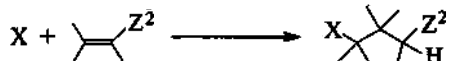
¹³⁷⁷ Guindon, Y.; Guérin, B.; Landry, S. R. *Org. Lett.* 2001, 3, 2293.

¹³⁷⁸ Lin, X.; Stien, D.; Weinreb, S. M. *Org. Lett.* 1999, 1, 637.

¹³⁷⁹ В целях ознaчeния см. Hartung, J. *Eur. J. Chem.* 2001, 619.

¹³⁸⁰ Crich, D.; Huang, X.; Newcomb, M. *Org. Lett.* 1999, 1, 225.

15-31 Сопряженное присоединение гетероатомных нуклеофилов



Гетероатомные нуклеофилы присоединяются к сопряженным системам с образованием аддуктов Михаэля. Сопряженные карбонильные соединения реагируют с аминами, давая β-аминопроизводные (см. реакцию 15-31)¹³⁸¹. Сопряженное присоединение азотсодержащих соединений часто называют аза-реакцией Михаэля¹³⁸². Присоединение аминов к сопряженным системам с образованием β-аминопроизводных происходит в присутствии соединений In¹³⁸³, Pd¹³⁸⁴, Sm¹³⁸⁵, Bi¹³⁸⁶, Cu¹³⁸⁷, Ce¹³⁸⁸, La¹³⁸⁹ или Yb¹³⁹⁰. Реакции можно инициировать фотохимическим¹³⁹¹ и микроволновым воздействием¹³⁹². Производные анилина присоединяются к сопряженным альдегидам в присутствии каталитических количеств ДБУ¹³⁹³, и действительно ДБУ способствует аза-реакции Михаэля¹³⁹⁴. Присоединение амидов лития к сопряженным эфирам приводит к β-аминоэфирам¹³⁹⁵. Амидокупраты присоединяются к сопряженным системам с образованием β-азотсодержащих соединений, при этом β-силильная группа оказывает активирующее влияние на амидокупраты¹³⁹⁶. Сопряженное присоединение аминов без растворителя идет на оксиде алюминия в присутствии цериевого катализатора¹³⁹⁷. Борная кислота используется в качестве катализатора для аза-реакции Михаэля в воде¹³⁹⁸. В результате внутримолекулярного присоединения аминного звена к сопряженным кетонам в присутствии Pd или инициируемого фотохимически образуются циклические амины¹³⁹⁹. Амины присоединяются к сопряженным тиолактам¹⁴⁰⁰.

¹³⁸¹ См. Cossu, S.; DeLucchi, O.; Durr, R. *Synth. Commun.* 1996, 26, 4597.

¹³⁸² Yamagiwa, N.; Qin, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 13419.
 См. Munro-Leighton, C.; Blue, E. D.; Gunnoe, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 1446.

¹³⁸³ Loh, T.-P.; Wei, L.-L. *Synlett* 1998, 975.

¹³⁸⁴ Takasu, K.; Nishida, N.; Ihara, M. *Synlett* 2004, 1844.

¹³⁸⁵ Yadav, J. S.; Reddy, A. R.; Rao, Y. G.; Narsaiah, A. V.; Reddy, B. V. S. *Synthesis* 2007, 3447.

¹³⁸⁶ Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 2109.

¹³⁸⁷ Xu, L.-W.; Wei, J.-W.; Xia, C.-G.; Zhou, S.-L.; Hu, X.-X. *Synlett* 2003, 2425.

¹³⁸⁸ Bartoli, G.; Bosco, M.; Marcantoni, E.; Petrini, M.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 9052.

¹³⁸⁹ Matsubara, S.; Yoshioka, M.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* 1994, 827.

¹³⁹⁰ Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 233.

¹³⁹¹ Das, S.; Kumar, J. S. D.; Shivaramayya, K.; George, M. V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1995, 1797.

¹³⁹² Moghaddam, F. M.; Mohammadi, M.; Hosseinnia, A. *Synth. Comm.* 2000, 30, 643.

¹³⁹³ Markó, I. E.; Chesney, A. *Synlett* 1992, 275.

¹³⁹⁴ Yeom, C.-E.; Kim, M. J.; Kim, B. M. *Tetrahedron* 2007, 63, 904.

¹³⁹⁵ Doi, H.; Sakai, T.; Iguchi, M.; Yamada, K.-I.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 2886.

¹³⁹⁶ Bertz, S. H.; Ogle, C. A.; Rastogi, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 1372.

¹³⁹⁷ Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 169.

¹³⁹⁸ Chaudhuri, M. K.; Hussain, S.; Kantam, M. L.; Neelima, B. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8329.

¹³⁹⁹ Zhang, X.; Jung, Y. S.; Mariano, P. S.; Fox, M. A.; Martin, P. S.; Merkert, J. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 5239.

¹⁴⁰⁰ Sosnicki, J. G.; Jagodzinski, T. S.; Liebscher, J. *J. Heterocyclic Chem.* 1997, 34, 643.

Существует асимметрический вариант аза-реакции Михаэля¹⁴⁰¹, причем в присутствии органических катализаторов можно достичь высокой энантиоселективности¹⁴⁰². Энантиоселективные реакции можно проводить с использованием хиральных катализаторов¹⁴⁰³, а также хиральных добавок (например, хиральных цинхониевых алкалоидов¹⁴⁰⁴ или хиральных производных нафталина)¹⁴⁰⁵. С высокой селективностью присоединяются хиральные имины¹⁴⁰⁶. Хиральные катализаторы также используют для сопряженного присоединения карбаматов¹⁴⁰⁷. Индолы присоединяются к нитроалкенам в присутствии органических катализаторов¹⁴⁰⁸. С хорошей энантиоселективностью в присутствии органических катализаторов присоединяются и другие N-гетероциклы¹⁴⁰⁹.

Лактамы присоединяются к сопряженным эфирам в присутствии $\text{Si}(\text{OEt})_4$ и CsF ¹⁴¹⁰. Фталимид присоединяется к алкилиденмалононитрилу по типу 1,4-присоединения с использованием катализа Pd, а образующийся анион можно алкилировать аллилгалогенидами¹⁴¹¹. Алкилиденовые амидамидные соединения $[\text{C}=\text{C}(\text{NHAc})\text{CONHR}]$ реагируют со вторичными аминами в воде, давая β -аминоамидамиды¹⁴¹². Амины также присоединяются по типу сопряженного присоединения к сложным алкинил-фосфоновым эфирам $[\text{C}\equiv\text{C}-\text{PO}(\text{OEt})_2]$ с использованием CuI в качестве катализатора¹⁴¹³. Гидроксилламины присоединяются к сопряженным нитро-соединениям с образованием 2-нитрогидроксиламинов¹⁴¹⁴. N,O-Триметилсилилгидроксилламины присоединяются по азоту к сопряженным эфирам с использованием катализа Cu¹⁴¹⁵. Триметилсилилазид с уксусной кислотой реагирует с сопряженными кетонами с образованием β -азидокетон¹⁴¹⁶. Азид натрия присоединяется к сопряженным кетонам в водной

¹⁴⁰¹ Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Etxebarria, J.; Reyes, E.; Ruiz, N. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2005, 37, 513; Krishna, P. R.; Sreeshailam, A.; Srinivas, R. *Tetrahedron* 2009, 65, 9657.

¹⁴⁰² Chen, Y. K.; Yoshida, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 9328; Sibi, M. P.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 8064; Vesely, J.; Ibrahim, I.; Rios, R.; Zhao, G.-L.; Xu, Y.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 2193; Lu, X.; Deng, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 7710; Fadini, L.; Togni, A. *Helv. Chim. Acta* 2007, 90, 411.

¹⁴⁰³ Sugihara, H.; Daikai, K.; Jin, X. L.; Furuno, H.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2735.

¹⁴⁰⁴ Jew, S.-s.; Jeong, B. S.; Yoo, M.-S.; Huh, H.; Park, H.-g. *Chem. Commun.* 2001, 1244.

¹⁴⁰⁵ Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 16178.

¹⁴⁰⁶ Ambroise, L.; Desmaële, D.; Mahuteau, J.; d'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 9705.

¹⁴⁰⁷ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Hakder, R.; Kelso, M.; Gómez-Bengoa, E.; García, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 9188.

¹⁴⁰⁸ Ganesh, M.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 16464.

¹⁴⁰⁹ Dinér, P.; Nielsen, M.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 1983.

¹⁴¹⁰ Ahn, K. H.; Lee, S. J. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 1875.

¹⁴¹¹ Aoyagi, K.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 5977.

¹⁴¹² Naidu, B. N.; Sorenson, M. E.; Connolly, J. P.; Ueda, Y. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 10098.

¹⁴¹³ Panarina, A. E.; Dogadina, A. V.; Zakharov, V. I.; Ionin, B. I. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4365.

¹⁴¹⁴ O'Neil, I. A.; Cleator, E.; Southern, J. M.; Bickley, J. R.; Tapolczay, D. J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8251.

¹⁴¹⁵ Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Gianotti, M.; Kim, H.; Perciaccante, R.; Tolomelli, A. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 2395.

¹⁴¹⁶ Guerin, D. J.; Horstmann, T. E.; Miller, S. J. *Org. Lett.* 1999, 1, 1107.

уксусной кислоте в присутствии 20% Pb_3^{1417} . Интересный вариант включает двойное присоединение по Михаэлю амидоаминов, амидоспиртов или амидотиолов к сопряженным алкенам с образованием производных пирролидинов, оксазолидинов или тиазолидинов¹⁴¹⁸.

Азот карбаматов присоединяется к сопряженным кетонам при катализе Pt^{1419} , Pd^{1420} , Cu^{1421} или с участием бис(трифилиамидных) органических катализаторов¹⁴²². Амидная функция карбаматов присоединяется к сопряженным кетонам в присутствии нанесенного на полимер кислого катализатора¹⁴²³ или $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2^{1424}$. Реакция формиата аммония с 1,4-дифенилбут-2-ен-1,4-дионом в ПЭГ₂₀₀ в присутствии Pd и под воздействием микроволнового облучения дает 2,5-дифенилпиррол¹⁴²⁵.

При определенных условиях фосфины реагируют аналогично аминам. Сопряженное присоединение R_2PH к α,β -ненасыщенным нитрилам происходит в присутствии Ni-катализатора¹⁴²⁶. Катализируемое Pd присоединение диарилфосфинов с образованием хиральных фосфинов идет с хорошей энантиоселективностью¹⁴²⁷. Фосфиты присоединяются к нитроалкенам в присутствии хиральных органических катализаторов с образованием соответствующих нитрофосфитных соединений¹⁴²⁸.

Спирты присоединяются к сопряженным кетонам при катализе PMe_3 с образованием β -алкоксикетонов¹⁴²⁹. Эту реакцию называют *окси-реакцией Михаэля*¹⁴³⁰. Присоединение спиртов катализируют N-гетероциклические карбены¹⁴³¹ и другие органические катализаторы¹⁴³², часто присоединение происходит энантиоселективно¹⁴³³. Сопряженное присоединение пероксид-аниона (HOO^- и ROO^-) к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям обсуждается в реакции 15-48. Известно, что продуктами внутримолекулярного варианта реакции являются дигидропираны¹⁴³⁴.

Тиофенол и бутиллитий (литийфенилтиолат) присоединяются к сопряженным эфирам¹⁴³⁵. Аналогичное присоединение наблюдается

¹⁴¹⁷ Xu, L.-W.; Xia, C.-G.; Li, J.-W.; Zhou, S.-L. *Synlett* 2003, 2246.

¹⁴¹⁸ Sriramurthy, V.; Barcan, G. A.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12928.

¹⁴¹⁹ Kakumoto, K.; Kobayashi, S.; Sugiura, M. *Org. Lett.* 2002, 4, 1319.

¹⁴²⁰ Gaunt, M. J.; Spencer, J. B. *Org. Lett.* 2001, 3, 25.

¹⁴²¹ Wabnitz, T. C.; Spencer, J. B. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 3891.

¹⁴²² Wabnitz, T. C.; Spencer, J. B. *Org. Lett.* 2003, 5, 2141.

¹⁴²³ Wabnitz, T. C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B. *Synlett* 2003, 1070.

¹⁴²⁴ Xu, L.-W.; Li, L.; Xia, C.-G.; Zhou, S.-L.; Li, J.-W.; Hu, X.-X. *Synlett* 2003, 2337.

¹⁴²⁵ Rao, H. S. P.; Jothilingam, S. *Tetrahedron Lett.* 2004, 42, 6595.

¹⁴²⁶ Sadow, A. D.; Haller, I.; Fadini, L.; Togni, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 14704.

¹⁴²⁷ Feng, J.-J.; Chen, X.-F.; Shi, M.; Duan, W.-L. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 5562.

¹⁴²⁸ Terada, M.; Ikehara, T.; Ube, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 14112.

¹⁴²⁹ Stewart, I. C.; Bergman, R. G.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 8696.

¹⁴³⁰ Или гидроалкоксилированием. См. Ramachary, D. B.; Mondal, R. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 7689.

¹⁴³¹ Phillips, E. M.; Riedrich, M.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 13179.

¹⁴³² Kano, T.; Tanaka, Y.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 3039.

¹⁴³³ Kano, T.; Tanaka, Y.; Maruoka, K. *Tetrahedron* 2007, 63, 8658.

¹⁴³⁴ Baker-Gleim, C.; Hodnett, N.; Reiter, M.; Ropp, S.; Ancliff, R.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 1481.

¹⁴³⁵ Kamimura, A.; Kawahara, F.; Omata, Y.; Murakami, N.; Morita, R.; Otake, H.; Mitsudera, H.; Shirai, M.; Kakehi, A. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8497.

для соединений селена ($RSeLi$)¹⁴³⁶. Тиолы реагируют с сопряженными амидами по типу 1,4-присоединения при добавлении 10% $Hf(OTf)_4$ или трифлатов других лантаноидов¹⁴³⁷ либо с сопряженными кетонами в ионных жидкостях¹⁴³⁸. Алкилтиолы присоединяются к сопряженным карбонильным соединениям с высокой энантиоселективностью при использовании органических катализаторов¹⁴³⁹. Железо(III) катализирует присоединение тиолов, происходящее без растворителей¹⁴⁴⁰. Тиолы присоединяются без катализатора в воде¹⁴⁴¹, ПЭГ¹⁴⁴² или ионных жидкостях¹⁴⁴³. Тиолы присоединяются также при катализе иодом в отсутствии растворителя¹⁴⁴⁴. Сопряженному присоединению тиолов способствует ГЦА¹⁴⁴⁵. Тиоарильную функцию можно вводить в присутствии Yb ¹⁴⁴⁶ или каталитических количеств $(DHQD)_2Pyr$ (см. реакцию 15-48)¹⁴⁴⁷. Тиоалкильная группа (например, $BuS-SnBu$ и $In-I$)¹⁴⁴⁸. Возможно присоединение сопряженных лактонов с образованием β -арилтиолактонов¹⁴⁴⁹. Дитиокарбаматы были получены по реакции аминов, CS_2 и сопряженных карбонильных соединений¹⁴⁵⁰. α,β -Ненасыщенные сульфоны подвергаются сопряженному присоединению цианогруппы при использовании Et_2AlCN ¹⁴⁵¹.

15-32 Ацилирование тройных и активированных двойных связей Гидро-ацил-присоединение



В некоторых условиях производные кислот непосредственно присоединяются к активированным двойным связям. Уксусный ангидрид, метал-

¹⁴³⁶ Zeni, G.; Stracke, M. P.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* 2004, 6, 1135.

¹⁴³⁷ Kobayashi, S.; Ogawa, C.; Kawamura, M.; Sugiura, M. *Synlett* 2001, 983.

¹⁴³⁸ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Baishya, G. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 7098.

¹⁴³⁹ Marigo, M.; Schulte, T.; Franzén, J.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 15710; Kumar, A.; Akanksha *Tetrahedron* 2007, 63, 11086.

¹⁴⁴⁰ Chu, C.-M.; Huang, W.-J.; Lu, C.; Wu, P.; Liu, J.-T.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 7375.

¹⁴⁴¹ Khatik, G. L.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Org. Lett.* 2006, 8, 2433.

¹⁴⁴² Kamal, A.; Reddy, D. R.; Rajendar *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 7951.

¹⁴⁴³ Mečiarová, M.; Toma, Š.; Kotrusz, P. *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 1420.

¹⁴⁴⁴ Chu, C.-M.; Gao, S.; Sastry, M. N. V.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4971; Gao, S.; Tzeng, T.; Sastry, M. N. V.; Chu, C.-M.; Liu, J.-T.; Lin, C.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 1889.

¹⁴⁴⁵ Chu, C.-M.; Gao, S.; Sastry, M. N. V.; Kuo, C.-W.; Lu, C.; Liu, J.-T.; Yao, C.-F. *Tetrahedron* 2007, 63, 1863.

¹⁴⁴⁶ Taniguchi, Y.; Maruo, M.; Takaki, K.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 7789.

¹⁴⁴⁷ McDaid, P.; Chen, Y.; Deng, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 338.

¹⁴⁴⁸ Ranu, B. C.; Mandal, T. *Synlett* 2004, 1239.

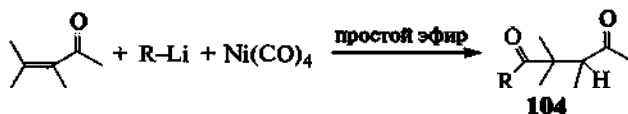
¹⁴⁴⁹ Nishimura, K.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 431.

¹⁴⁵⁰ Azizi, N.; Aryanasab, F.; Torkiyan, L.; Ziyaei, A.; Saidi, M. R. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3634.

¹⁴⁵¹ Ruano, J. L. G.; García, M. C.; Laso, N. M.; Castro, A. M. M.; Ramos, J. H. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 2507.

лический магний и Me_3SiCl реагируют с сопряженными эфирами с образованием сложных γ -кетоефиров¹⁴⁵². Аналогичная реакция винилфосфоновых эфиров ведет к сложным γ -кетопосфоновым эфирам¹⁴⁵³. Тиоэфиры подвергаются сопряженному присоединению к α,β -ненасыщенным кетонам в присутствии SmI_2 ¹⁴⁵⁴. При использовании ДБУ и солей тиоимидазолия аналогичным путем присоединяются ацилсиланы $\text{Ar}(\text{C}=\text{O})\text{SiMe}_3$ ¹⁴⁵⁵. В условиях микроволнового облучения альдегиды присоединяются к сопряженным кетонам при обработке ДБУ/ Al_2O_3 и тиазолиевой солью¹⁴⁵⁶. Сопряженное присоединение ацилциркониевых комплексов в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ катализируется ацетатом палладия¹⁴⁵⁷.

Ацильную группу можно ввести в положение 4 α,β -ненасыщенного кетона при обработке его литийорганическим соединением и карбонилоникеля¹⁴⁵⁸.



Продукт представляет собой 1,4-дикетон (104), группа R может быть арильной или первичной алкильной. Реакция применима и к алкинам (для которых не требуется, чтобы они были активированными), при этом присоединение происходит дважды, а продуктом по-прежнему является 1,4-дикетон (например, $\text{R}'\text{C}\equiv\text{CH} \rightarrow \text{RCOCHR}'\text{CH}_2\text{COR}$)¹⁴⁵⁹. В другом методе α,β -ненасыщенные кетоны и альдегиды ацилируются действием $\text{R}_2(\text{CN})\text{CuLi}_2$ и CO при -110°C ; это применимо для тех случаев, когда R = первичный, вторичный и третичный алкил¹⁴⁶⁰. Для вторичных и третичных групп используется $\text{R}(\text{CN})\text{CuLi}$, который сохраняет группу R¹⁴⁶¹.

Реакция альдегидов с цианид-ионом (см. реакцию 16-52) в полярных апротонных растворителях (таких как ДМФА, ДМСО) ведет к циангидринам, которые генерируют дикетон при потере HCN¹⁴⁶². Этот метод применим к α,β -ненасыщенным кетонам, сложным эфирам и нитрилам и дает соответственно 1,4-дикетоны, γ -кетоефиры и γ -кетонитрилы (см. также реакцию 16-55). Промежуточно образующийся продукт этой реакции —

1452 Ohno, T.; Sakai, M.; Ishino, Y.; Shibata, T.; Maekawa, H.; Nishiguchi, I. *Org. Lett.* 2001, 3, 3439.

1453 Kyoda, M.; Yokoyama, T.; Maekawa, H.; Ohno, T.; Nishiguchi, I. *Synlett* 2001, 1535.

1454 Blakskjær, P.; Høj, B.; Riber, D.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4030.

1455 Mattson, A. E.; Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 2314.

1456 Yadav, J. S.; Anuradha, K.; Reddy, B. V. S.; Eeshwaraiah, B. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8959.

1457 Hanzawa, Y.; Tabuchi, N.; Narita, K.; Kakuuchi, A.; Yabe, M.; Taguchi, T. *Tetrahedron* 2002, 58, 7559.

1458 Corey, E. J.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 4926.

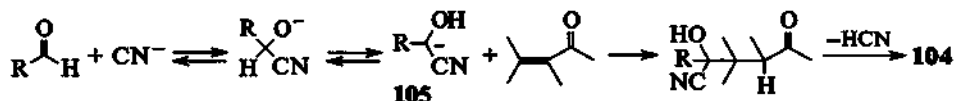
1459 Sawa, Y.; Hashimoto, I.; Ryang, M.; Tsutsumi, S. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 2159.

1460 Seyferth, D.; Hui, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 4551. См. также Lipshutz, B. H.; Elworthy, T. R. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 477.

1461 Seyferth, D.; Hui, R. C. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1473.

1462 Cm. Stetter, H.; Kuhlmann, H. *Org. React.* 1991, 40, 407–496; Stetter, H.; Kuhlmann, H.; Haese, W. *Org. Synth.*, 65, 26.

ион **105** — представляет собой синтон для недоступного аниона $R^{\ominus}C=O$ (см. реакцию **10-68**), т. е. это скрытая форма аниона $R^{\ominus}C=O$, которая при реакции с сопряженными карбонильными соединениями дает **104** после отщепления HCN из продукта присоединения циангидрина. Среди замаскированных анионов, которые используются в этой реакции, — ион $RC^-(CN)NR^{1463}$, ион $EtSC^-(R)SOEt^{1464}$, ион $CH_2=C^-(OEt)^{1465}$, $CH_2=C(OEt)Cu_2Li^{1466}$, $CH_2=CMe(SiMe_3)^{1466}$ и ион $RC^-(OCHMeOEt)CN^{1467}$. В последнем случае наилучшие результаты получаются, если R — винильная группа. Анионы 1,3-дитианов (реакция **10-71**) не дают продукты 1,4-присоединения к таким субстратам (за исключением реакции в присутствии ГМФА, см. реакцию **15-25**), а вместо этого обеспечивают 1,2-присоединение к группе $C=O$ (реакция **16-38**).



Интересно, что ацилирование можно направить в α -положение енона, если α,β -ненасыщенный кетон обработать ацетилхлоридом и Et_2Zn и проводить реакцию в присутствии Rh -катализатора¹⁴⁶⁸.

В другом методе ацильный радикал, образующийся при обработке Bu_3SnH из фенилселенового эфира ($ArCOSePh$), присоединяется к α,β -ненасыщенным эфирам с образованием сложных γ -кетозэфиров и γ -кетонитрилов соответственно¹⁴⁶⁹.

OS VI, 866; VIII, 620.

15-33 Присоединение спиртов, аминов, сложных эфиров, альдегидов и т. п.

Гидро-ацил-присоединение и т. п.

Формиаты, первичные и вторичные спирты, амины, простые эфиры, алкилгалогениды, соединения типа $Z-CH_2-Z'$ и многие другие соединения присоединяются к двойным связям в присутствии свободнорадикальных инициаторов¹⁴⁷⁰. Формально это можно считать присоединением RH к двойной связи, но R в этом случае представляет собой группу, которая способна присоединяться атомом углерода, связанным с электроноакцепторными группами (с кислородом или азотом, галогеном

¹⁴⁶³ Enders, D.; Gerdes, P.; Kipphardt, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1990, 29, 179.

¹⁴⁶⁴ Herrmann, J. L.; Richman, J. E.; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.* 1973, 3271, 3275.

¹⁴⁶⁵ Boeckman, Jr., R. K.; Bruza, K. J.; Baldwin, J. E.; Lever, Jr., O. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 519.

¹⁴⁶⁶ Boeckman, Jr., R. K.; Bruza, K. J. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 4781.

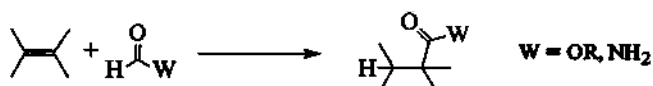
¹⁴⁶⁷ Stork, G.; Maldonado, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 5272.

¹⁴⁶⁸ Sato, K.; Yamazoe, S.; Yamamoto, R.; Ohata, S.; Tarui, A.; Omote, M.; Kumadaki, I.; Ando, A. *Org. Lett.* 2008, 10, 2405.

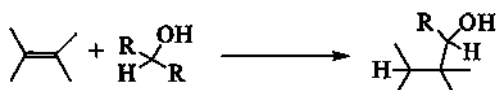
¹⁴⁶⁹ Boger, D. L.; Mathvink, R. J. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1777.

¹⁴⁷⁰ См. Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon—Carbon Bonds*, Pergamon, Elmsford, NY, 1986, pp. 69–77; Vogel, H. *Synthesis* 1970, 99; Dang, H.-S.; Roberts, B. P. *Chem. Commun.* 1996, 2201.

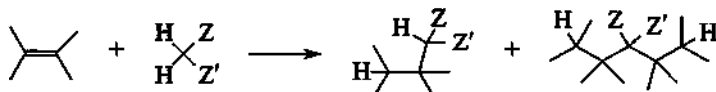
или двумя группами Z; группы Z определены в разд. 15.1.2). Формиаты и формамиды¹⁴⁷¹ присоединяются аналогично:



Спирты, эфиры, амины и алкилгалогениды присоединяются следующим образом (показано для спиртов):



Соединения типа $\text{ZCH}_2\text{Z}'$ реагируют так, что затрагивается тот атом углерода, который соединен с активным водородом¹⁴⁷²:



Аналогичные реакции присоединения были успешно проведены для карбоновых кислот, ангидридов¹⁴⁷³, ацилгалогенидов, сложных эфиров, нитрилов и соединений других типов¹⁴⁷⁴, а также с ацетиленом¹⁴⁷⁵. В любом варианте реакции тиокарбонаты присоединяются к алкинам в присутствии Pd-катализатора, давая β-фенилтио-α,β-ненасыщенные эфиры¹⁴⁷⁶. Альдегиды присоединяются к алкинам в присутствии Rh-катализатора с образованием сопряженных кетонов¹⁴⁷⁷. В циклической версии присоединения альдегидов 4-пентеналь превращается в цикlopentanон в присутствии комплексного Rh-катализатора¹⁴⁷⁸. Сообщалось о внутримолекулярном ацильном присоединении к алкину с использованием силлилкетон, уксусной кислоты и Rh-катализатора¹⁴⁷⁹. Формамиды присоединяются к алкинам в присутствии Pd-катализатора с образованием сопряженных амидов¹⁴⁸⁰.

OS IV, 430; V, 93; VI, 587, 615.

¹⁴⁷¹ Elad, D. *Fortschr. Chem. Forsch.* 1967, 7, 528, pp. 530–543.

¹⁴⁷² См. Hájek, M.; Málek, J. *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1979, 44, 3695.

¹⁴⁷³ de Klein, W. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1975, 94, 48.

¹⁴⁷⁴ Cadogan, J. I. G. *Pure Appl. Chem.* 1967, 15, 153, pp. 153–158. См. также Giese, B.; Zwick, W. *Chem. Ber.* 1982, 115, 2526; Giese, B.; Erfort, U. *Chem. Ber.* 1983, 116, 1240.

¹⁴⁷⁵ См. DiPietro, J.; Roberts, W. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1966, 5, 415.

¹⁴⁷⁶ Hua, R.; Takeda, H.; Onozawa, S.-y.; Abe, Y.; Tanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 2899.

¹⁴⁷⁷ Kokubo, K.; Matsumasa, K.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 4564.

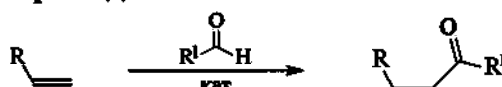
¹⁴⁷⁸ Fairlie, D. P.; Bosnich, B. *Organometallics* 1988, 7, 936, 946. См. также Barnhart, R. W.; Wang, X.; Noheda, P.; Bergens, S. H.; Whelan, J.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 1821.

¹⁴⁷⁹ Yamane, M.; Amemiya, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* 2001, 1210.

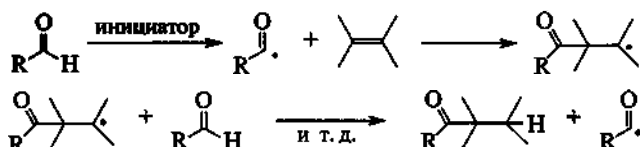
¹⁴⁸⁰ Fujihara, T.; Katafuchi, Y.; Iwai, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 2094.

15-34 Присоединение альдегидов

Алкил-карбонил-присоединение



В присутствии металлических катализаторов (например, Rh^{1481} или Yb^{1482}) альдегиды непосредственно присоединяются к алкенам с образованием кетонов. В таких реакциях важную роль играют добавки¹⁴⁸³. Реакция ω -алкенилальдегидов в присутствии Rh-катализатора ведет к циклическим кетонам¹⁴⁸⁴ с высокой энантиоселективностью при использовании хиральных лигандов. Карбеновые органические катализаторы применяли для энантиоселективных внутримолекулярных реакций¹⁴⁸⁵. β,γ -Ненасыщенные кетоны образуются при катализируемом Rh присоединении альдегидов к диенам¹⁴⁸⁶. Присоединение альдегидов к активированным двойным связям, облегчаемое каталитическими количествами тиазольевых солей в присутствии слабых оснований, носит название *реакции Штеттера (Stetter)*¹⁴⁸⁷. Внутримолекулярное присоединение в алкинилальдегидах, катализируемое комплексом Rh, ведет к производным циклопентенона¹⁴⁸⁸. Эти реакции не дают хороших результатов, если алкен содержит электроноакцепторные заместители, такие как галогены или карбонильные группы. Для проведения взаимодействия необходим свободнорадикальный инициатор¹⁴⁸⁹, обычно для этого используют пероксиды или УФ-облучение. Механизм реакции проиллюстрирован ниже на примере альдегидов, но похожая схема реализуется и для других соединений:



¹⁴⁸¹ Willis, M. C.; Randell-Sly, H. E.; Woodward, R. L.; McNally, S. J.; Currie, G. S. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 5291; Imai, M.; Tanaka, M.; Nagumo, S.; Kawahara, N.; Suemune, H. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 2543. Обсуждение механизма см. в Roy, A. H.; Lenges, C. P.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 2082.

¹⁴⁸² Curini, M.; Epifano, F.; Maltese, F.; Rosati, O. *Synlett* 2003, 552.

¹⁴⁸³ См. Jo, E.-A.; Jun, C.-H. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 3338.

¹⁴⁸⁴ Barnhart, R. W.; McMorran, D. A.; Bosnich, B. *Chem. Commun.* 1997, 589.

¹⁴⁸⁵ de Alaniz, J. R.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6284; Liu, Q.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2552; Kundu, K.; McCullagh, J. V.; Morehead, Jr., A. T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 16042; Enders, D.; Han, J.; Henseler, A. *Chem. Commun.* 2008, 3989.

¹⁴⁸⁶ Omura, S.; Fukuyama, T.; Horiguchi, J.; Murakami, Y.; Ryu, I. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 14094. О родственных реакциях см. Shibahara, F.; Bower, J. F.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 14120.

¹⁴⁸⁷ Stetter, H.; Kuhlmann, H. *Org. React.* 1991, 40, 407; Kerr, M. S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 8876; Pesch, J.; Harms, K.; Bach, T. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 2025; Mennen, S.; Blank, J.; Tran-Dube, M. B.; Imbriglio, J. E.; Miller, S. J. *Chem. Commun.* 2005, 195. См. также Mattson, A. E.; Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 2314.

¹⁴⁸⁸ Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10296.

¹⁴⁸⁹ См., например, Lee, E.; Tae, J. S.; Chong, Y. H.; Park, Y. C.; Yun, M.; Kim, S. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 129.

В присутствии BF_3 и соли Ag альдегиды присоединяются к алкинам, давая соответствующие сопряженные кетоны¹⁴⁹⁰. Часто побочно получают полимеры. Фотохимическое присоединение альдегидов к сопряженной связи $\text{C}=\text{C}$ может быть эффективным при использовании триплетного сенсибилизатора (т. 1, разд. 7.1.6, п. 5, такого как, например, бензофенон)¹⁴⁹¹.

Вариант, который является в большей степени ацильным присоединением (реакция 16-25), включает реакцию аллиловых спиртов с бензальдегидом. С участием Ru-катализатора и ионных жидкостей связь $\text{C}=\text{C}$ реагирует с альдегидами с сопутствующим окислением аллилового спирта с образованием β -гидроксикетона: $\text{PhCHO} + \text{C}=\text{C}-\text{CH}(\text{OH})\text{R} \rightarrow \text{PhCH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})\text{COR}$ ¹⁴⁹². В другом варианте муравьиные эфиры присоединяются к алкенам при катализе Ru с образованием алкиловых эфиров в процессе формилирования¹⁴⁹³.

15-35 Гидрокарбоксилирование

Гидро-карбокси-присоединение



Кислотно-катализируемое гидрокарбоксилирование алкенов (реакция Коха)¹⁴⁹⁴ можно осуществить различными способами. Согласно одному из них, алкен обрабатывают монооксидом углерода и водой при температуре от 100 до 350 °C и давлении от 500 до 1000 атм в присутствии минеральной кислоты как катализатора. Однако эту реакцию можно провести и в более мягких условиях. Если алкен вначале обработать CO в присутствии катализатора, а затем добавить воду, то реакция идет при температуре от 0 до 50 °C и давлении от 1 до 100 атм. При использовании муравьиной кислоты (источник как CO, так и H_2O) это взаимодействие удастся осуществить при комнатной температуре и атмосферном давлении¹⁴⁹⁵. Последний метод носит название реакции Коха–Хаафа [реакцию Коха–Хаафа можно применять и к спиртам (см. реакцию 10-77)]. Таким образом, подобрав нужные условия гидрокарбоксилирования можно подвергнуть почти любой алкен. Однако сопряженные диены при этом полимеризуются. При использовании в качестве катализатора карбонила никеля гидрокарбоксилирование можно провести в мягких условиях (160 °C и 50 атм). Помимо карбонила никеля применяют и кислотные катализаторы, но возможен катализ и основаниями¹⁴⁹⁶. $\text{Ni}(\text{CO})_4$

¹⁴⁹⁰ Rhee, J. U.; Krische, M. J. *Org. Lett.* 2005, 7, 2493.

¹⁴⁹¹ Kraus, G. A.; Liu, P. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 7723.

¹⁴⁹² Yang, X.-F.; Wang, M.; Varma, R. S.; Li, C.-J. *Org. Lett.* 2003, 5, 657.

¹⁴⁹³ Na, Y.; Ko, S.; Hwang, L. K.; Chang, S. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4475.

¹⁴⁹⁴ См. Lapidus, A. L.; Pirozhkov, S. D. *Russ. Chem. Rev.* 1989, 58, 117; Anderson, G. K.; Davies, J. A. в Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 3, Wiley, NY, 1985, pp. 335–359, 335–348; в Falbe, J. *New Syntheses with Carbon Monoxide*, Springer, NY, 1980 статьи Mullen, A. pp. 243–308; Bahrmann, H. pp. 372–413; Falbe, J. *Carbon Monoxide in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, 1970, pp. 78–174.

¹⁴⁹⁵ Haaf, W. *Chem. Ber.* 1966, 99, 1149; Christol, H.; Solladié, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1966, 1307.

¹⁴⁹⁶ Sternberg, H. W.; Markby, R.; Wender, P. J. *Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 3638.

катализирует окислительное карбонилирование CO и водой в качестве нуклеофила; это превращение часто называют *карбонилированием по Penne*¹⁴⁹⁷. Токсичность карбонила никеля послужила причиной для поиска других катализаторов¹⁴⁹⁸; в вариантах реакции были использованы Pd-¹⁴⁹⁹, Pt-¹⁵⁰⁰ и Rh-катализаторы¹⁵⁰¹. Данная реакция пригодна для превращения алкенов, алкинов и диенов и толерантна к большому числу различных функциональных групп. При добавлении спирта или кислоты образуются насыщенные или ненасыщенные кислоты, сложные эфиры или ангидриды (см. реакцию 15-36). При использовании оптически активных комплексных палладиевых катализаторов в катализируемом переходными металлами карбонилировании реакцию удалось провести энантиоселективно с оптическими выходами от умеренных до хороших¹⁵⁰². Алкены также реагируют с Fe(CO)₅ и CO с образованием карбоновых кислот¹⁵⁰³. Был разработан процесс электрохимического карбоксилирования, включающий превращение алкенов в 1,4-бутандикарбоновую кислоту¹⁵⁰⁴. Описано восстановительное карбоксилирование алкенов CO и карбонатом цезия¹⁵⁰⁵.

С тройной связью гидроксикарбоксилирование дает α,β -ненасыщенные кислоты в очень мягких условиях. Обработка CO₂ и электролитически восстановленным комплексным никелевым катализатором субстрата с тройной связью приводит к ненасыщенным кислотам и насыщенным дикарбоновым кислотам¹⁵⁰⁶. Алкины также реагируют с NaHFe(CO)₄ с последующей обработкой CuCl₂ · 2H₂O с образованием производных алкенилкислот¹⁵⁰⁷. Родственная реакция с CO и Pd-катализатором в присутствии SnCl₂ ведет к производным сопряженных кислот¹⁵⁰⁸. Терминальные алкины реагируют с CO₂ и Ni(cod)₂ (cod = 1,5-циклоокта-

¹⁴⁹⁷ Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts* Wiley, NY, 1999; Hohn, A. в *Applied Homogeneous Catalysts with Organometallic Compounds*, Vol. 1, VCH, NY, 1996, p. 137; Beller, M.; Tafesh, A. M. в *Applied Homogeneous Catalysts with Organometallic Compounds*, Vol. 1 VCH, NY, 1996, p. 187; Drent, E.; Jager, W. W.; Keijsper, J. J.; Niele, F. G. M. в *Applied Homogeneous Catalysts with Organometallic Compounds*, Vol. 1 VCH, NY, 1996, p. 1119; Bertoux, F.; Monflier, E.; Castanet, Y.; Mortreux, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 1999, 143, 11; Beller, M.; Cornils, B.; Frohning, C. D.; Kohlpaintner, C. W. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 1995, 104, 17; Milstein, D. *Acc. Chem. Res.* 1988, 21, 428; Tsuji, J. *Acc. Chem. Res.* 1969, 2, 144; Bird, C. W. *Chem. Rev.* 1962, 62, 283.

¹⁴⁹⁸ В целях ознакомления см. Kiss, G. *Chem. Rev.* 2001, 101, 3435.

¹⁴⁹⁹ См. Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis* Academic Press, NY, 1985, pp. 381–395; Mukhopadhyay, K.; Sarkar, B. R.; Chaudhari, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9692; Takaya, J.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 15254.

¹⁵⁰⁰ Xu, Q.; Fujiwara, M.; Tanaka, M.; Souma, Y. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 8105.

¹⁵⁰¹ Xu, Q.; Nakatani, H.; Souma, Y. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1540.

¹⁵⁰² Alper, H.; Hamel, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 2803.

¹⁵⁰³ Brunet, J.-J.; Neibecker, D.; Srivastava, R. S. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 2759.

¹⁵⁰⁴ Senboku, H.; Komatsu, H.; Fujimura, Y.; Tokuda, M. *Synlett* 2001, 418.

¹⁵⁰⁵ Williams, C. M.; Johnson, J. B.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 14936.

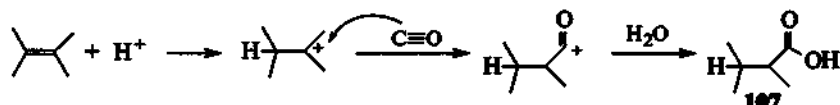
¹⁵⁰⁶ Duñach, E.; Dérien, S.; Périchon, J. *J. Organomet. Chem.* 1989, 364, C33.

¹⁵⁰⁷ Periasamy, M.; Radhakrishnan, U.; Rameshkumar, C.; Brunet, J.-J. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 1623.

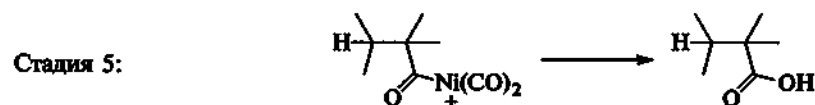
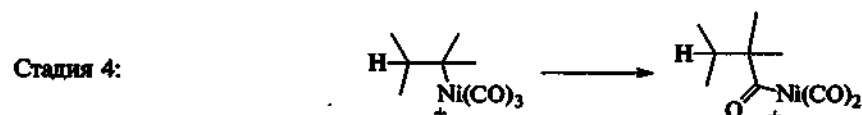
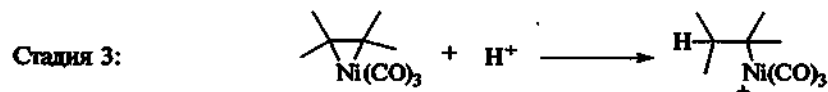
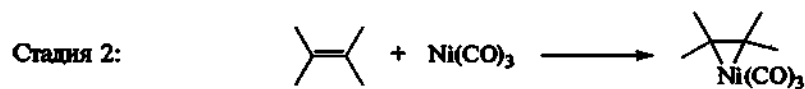
¹⁵⁰⁸ Takeuchi, R.; Sugiura, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1993, 1031.

диен), в результате последующей обработки ДБУ образуются α,β -ненасыщенные карбоновые кислоты¹⁵⁰⁹.

При кислотном катализе в отсутствие карбонила никеля реакция протекает по механизму¹⁵¹⁰, включающему первоначальное протонирование с последующей атакой получающегося карбокатиона молекулой CO, что дает ацильный катион, превращающийся в продукт 107 при взаимодействии с водой. Соблюдается правило Марковникова, и, кроме того, до атаки CO могут происходить перегруппировки углеродного скелета и миграции двойной связи.



Среди реакций, катализируемых переходными металлами, наиболее детально изучены реакции с карбонилем никеля; было показано, что как в случае алкенов, так и алкинов происходит *син*-присоединение¹⁵¹¹. Наиболее распространен следующий механизм¹⁵¹¹:



Стадия 3 представляет собой электрофильное замещение. Основная стадия механизма — стадия 4 (перегруппировка).

Косвенный метод гидрокарбоксилирования включает реакцию алкенов с боратом $[(\text{RO})_2\text{BH}]$ в присутствии Rh-катализатора. Последовательность реакций с LiCHCl_2 и затем с NaClO_2 дает «марковниковские» карбоновые кислоты $[\text{RC}=\text{C} \rightarrow \text{RC}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_3]$ ¹⁵¹². При использовании хирального лиганда реакция протекает с хорошей энантиоселективностью.

¹⁵⁰⁹ Saito, S.; Nakagawa, S.; Koizumi, T.; Hirayama, K.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3975. См. также Takimoto, M.; Shimizu, K.; Mori, M. *Org. Lett.* 2001, 3, 3345.

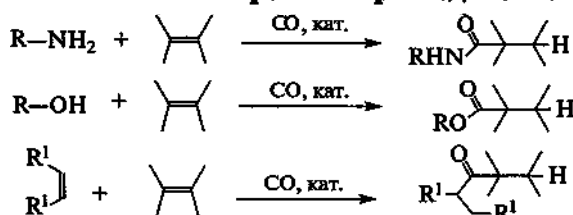
¹⁵¹⁰ См. Hogeveen, H. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1973, 10, 29.

¹⁵¹¹ Bird, C. W.; Cookson, R. C.; Hudec, J.; Williams, R. O. *J. Chem. Soc.* 1963, 410.

¹⁵¹² Chen, A.; Ren, L.; Crudden, C. M.; *J. Org. Chem.* 1999, 64, 9704.

15-36 Карбонилирование, алкоксикарбонилирование и аминокарбонилирование двойных и тройных связей

Алкил-, алкокси- или аминно-карбонил-присоединение



В присутствии некоторых металлических катализаторов алкены и алкины можно карбонилировать или превращать в амиды или сложные эфиры¹⁵¹³. Существует несколько вариантов таких процедур. Реакция алкилиодидов и сопряженных сложных эфиров с CO, $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ и ДАК в сверхкритическом CO_2 (т. 1, разд. 9.4.2) приводит к сложным γ -кетосэфирам¹⁵¹⁴. Терминальные алкины реагируют с CO и метанолом в присутствии CuCl_2 и PdCl_2 , давая β -хлор- α,β -ненасыщенные метиловые эфиры¹⁵¹⁵. Сопряженные диены реагируют с тиофенолом, CO и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ с образованием β,γ -ненасыщенных тиоэфиров¹⁵¹⁶. Аллен реагирует с CO, CH_3OH и Ru-катализатором с образованием метакриловой кислоты¹⁵¹⁷. Алкины взаимодействуют с тиофенолом и CO при катализе Pd¹⁵¹⁸ или Pt¹⁵¹⁹ с образованием сопряженных тиоэфиров. Терминальные алкины реагируют с CO и CH_3OH при использовании комбинации галогенидов палладия(II) и меди(II) с образованием сопряженных диэфиров $\text{MeO}_2\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}$ ¹⁵²⁰. Аналогичная реакция алкенов с использованием комбинации Pd- и Mo-катализаторов ведет к насыщенным диэфирам $(\text{MeO}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{Me})$ ¹⁵²¹. Алкены превращаются в производные 1,4-диметилового эфира бутандикарбоновой кислоты при действии CO/ O_2 и комбинации катализаторов PdCl_2 и CuCl_2 ¹⁵²². Следует отметить, что алкены преимущественно превращаются в «антимарковниковские» эфиры при обработке арилметилмуравьиными эфирами (ArCH_2OCHO) в присутствии Ru-катализатора¹⁵²³. Терминальные алкины реагируют с тозилатидом, водой и каталитическими количествами CuI, давая N-тозиламиды¹⁵²⁴.

¹⁵¹³ См. Fallis, A. G.; Forgione, P. *Tetrahedron* 2001, 57, 5899.

¹⁵¹⁴ Kishimoto, Y.; Ikariya, T. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 7656.

¹⁵¹⁵ Li, J.; Jiang, H.; Feng, A.; Jia, L. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 5984. См. также Clarke, M. L. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4043.

¹⁵¹⁶ Xiao, W.-J.; Alper, H. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 6229.

¹⁵¹⁷ Zhou, D.-Y.; Yoneda, E.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *Chem. Commun.* 2002, 2868.

¹⁵¹⁸ Xiao, W.-J.; Vasapollo, G.; Alper, H. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2080.

¹⁵¹⁹ Kawakami, J.-i.; Mihara, M.; Kamiya, I.; Takeba, M.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *Tetrahedron* 2003, 59, 3521.

¹⁵²⁰ Li, J.; Jiang, H.; Chen, M. *Synth. Commun.* 2001, 31, 3131; El Ali, B.; Tijani, J.; El-Ghanam, A.; Fettohi, M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1567.

¹⁵²¹ Yokota, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 5005.

¹⁵²² Dai, M.; Wang, C.; Dong, G.; Xiang, J.; Luo, J.; Liang, B.; Chen, J.; Yang, Z. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 4346.

¹⁵²³ Ko, S.; Na, Y.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 750.

¹⁵²⁴ Cho, S. H.; Yoo, E. J.; Bae, I.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 16046.

При нагревании 1,2-дифенилэтилена с монооксидом углерода, метанолом и диридиевым катализатором можно синтезировать бициклические кетоны¹⁵²⁵. 2-Иодстирол реагирует при 100 °C с CO в присутствии Pd-катализатора с образованием бициклического кетона 1-инданона¹⁵²⁶. Другой вариант реакции сопряженного аллен-алкена с CO (5 атм) и Rh-катализатором также приводит к бициклическим кетонам¹⁵²⁷. Межмолекулярный вариант этой реакции с использованием CO и катализатора, приводящий к цикlopентенону¹⁵²⁸, известен как реакция Паусона—Ханда (см. ниже). Реакция сопряженных диенов, имеющих дистальную двойную связь, с CO и Rh-катализатором ведет к бициклическим сопряженным кетонам¹⁵²⁹. Если сочетание Стиле (реакция 12-15) проводить в атмосфере CO, можно получить сопряженные кетоны типа $C=C-CO-C=C$ ¹⁵³⁰, подвергающиеся циклизации Назарова (реакция 15-20). Алкены превращаются в циклобутеноны с участием $Fe(CO)_2$ через образование комплекса с последующей реакцией с хлоридом меди(II)¹⁵³¹. В интересной модификации реакции, заключающейся в обработке циклогексена 5 мол. экв. оксона и $RuCl_3$, получается 2-гидроксициклогексанон¹⁵³².

В реакции диенов, диенов или енинов с переходными металлами¹⁵³³ (обычно Co)¹⁵³⁴ образуются металлоорганические координационные комплексы Rh¹⁵³⁵, Ti¹⁵³⁶, Mo¹⁵³⁷ и W¹⁵³⁸. В присутствии CO металлические комплексы, образованные преимущественно из енинов (алкен-алкин), генерируют производные цикlopентенона, это превращение известно как реакция Паусона—Ханда (*Pauson-Khand reaction*)¹⁵³⁹. Реакция включает: (1) образование комплекса гексакарбонилкобальт-алкин; (2) разложение комплекса в присутствии алкена¹⁵⁴⁰. Типичным примером

¹⁵²⁵ Yoneda, E.; Kaneko, T.; Zhang, S.-W.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7811.

¹⁵²⁶ Gagnier, S. V.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4804.

¹⁵²⁷ Murakami, M.; Itami, K.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 4130.

¹⁵²⁸ Jeong, N.; Hwang, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 636.

¹⁵²⁹ Lee, S. I.; Park, J. H.; Chung, Y. K.; Lee, S.-G. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 2714.

¹⁵³⁰ Mazzola, Jr., R. D.; Giese, S.; Benson, C. L.; West, F. G. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 220.

¹⁵³¹ Rameshkumar, C.; Periasamy, M. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 2719.

¹⁵³² Plietker, B. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8287.

¹⁵³³ См. Krafft, M. E.; Hirose, C.; Bonaga, L. V. R. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 9177.

¹⁵³⁴ См. Krafft, M. E.; Bonaga, L. V. R.; Hirose, C. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 3004.

¹⁵³⁵ Koga, Y.; Kobayashi, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* 1998, 249. Известна реакция с заключенным в матрице Ph-катализатором: Park, K. H.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2827.

¹⁵³⁶ Hicks, F. A.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 118, 9450; Hicks, F. A.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 5881.

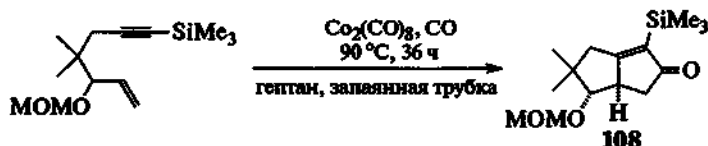
¹⁵³⁷ Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 778; Adrio, J.; Rivero, M. R.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* 2005, 7, 431.

¹⁵³⁸ Hoye, T. R.; Suriano, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 1154.

¹⁵³⁹ Khand, I. U.; Pauson, P. L.; Habib, M. J. *J. Chem. Res. (S)* 1978, 348; Khand, I. U.; Pauson, P. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1976, 30. Gibson, S. E.; Stevenazzi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 1800; Gibson, S. E.; Mainolfi, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 3022; Lee, H.-W.; Kwong, F.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 789.

¹⁵⁴⁰ См. de Bruin, T. J. M.; Milet, A.; Greene, A. E.; Gimbert, Y. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 1075. См. также Rivero, M. R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 2881.

служит получение 108¹⁵⁴¹. Циклопентеноны можно синтезировать межмолекулярной реакцией винилсилана и алкина с использованием CO и Rh-катализатора¹⁵⁴². Карбонилирование системы алкен-диен в присутствии Rh-катализатора ведет к циклизации в α -винилциклопентанон¹⁵⁴³. Реакции Паусона-Ханда можно также подвергнуть систему алкин-диен¹⁵⁴⁴.



Реакция инициируется фотохимически¹⁵⁴⁵, причем ее скорость увеличивается в присутствии первичных аминов¹⁵⁴⁶. Превращения ускоряют координирующие лиганды¹⁵⁴⁷ и специальные реагенты на полимерной подложке¹⁵⁴⁸; разработаны различные варианты проведения этой реакции¹⁵⁴⁹. Реакцию Паусона-Ханда проводили в гетерогенных условиях¹⁵⁵⁰ с наночастицами Co¹⁵⁵¹ и в воде¹⁵⁵². Сообщалось об использовании дендритного кобальтового катализатора¹⁵⁵³. Разработаны методы проведения таких реакций при ультразвуковом¹⁵⁵⁴ и микроволновом¹⁵⁵⁵ облучении. При использовании этих реакций относительно простым способом получены полициклические соединения (трициклические и выше)¹⁵⁵⁶. Известна асимметрическая реакция Паусона-Ханда¹⁵⁵⁷.

В реакцию Паусона-Ханда вступают соединения, содержащие различные группы и гетероатомы, в частности простые эфиры, арилгалоген-

¹⁵⁴¹ Magnus, P.; Principe, L. M. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 4851.

¹⁵⁴² Itami, K.; Mitsudo, K.; Fujita, K.; Ohashi, Y.; Yoshida, J.-i. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 11058.

¹⁵⁴³ Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Deschamps, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 5948.

¹⁵⁴⁴ Wender, P. A.; Deschamps, N. M.; Gamber, G. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 1853.

¹⁵⁴⁵ Pagenkopf, B. L.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 2285.

¹⁵⁴⁶ Sugihara, T.; Yamada, M.; Ban, H.; Yamaguchi, M.; Kaneko, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1997, 36, 2801.

¹⁵⁴⁷ Krafft, M. E.; Scott, I. L.; Romero, R. H. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3829.

¹⁵⁴⁸ Kerr, W. J.; Lindsay, D. M.; McLaughlin, M.; Pauson, P. L. *Chem. Commun.* 2000, 1467; Brown, D. S.; Campbell, E.; Kerr, W. J.; Lindsay, D. M.; Morrison, A. J.; Pike, K. G.; Watson, S. P. *Synlett* 2000, 1573.

¹⁵⁴⁹ Krafft, M. E.; Bofnag, L. V. R.; Wright, J. A.; Hirose, C. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1233; Blanco-Urgoiti, J.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Perez-Castells, J. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5763. Реакция в водной среде: Krafft, M. E.; Wright, J. A.; Bofnag, L. V. R. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3417.

¹⁵⁵⁰ Kim, S.-W.; Son, S. U.; Lee, S. I.; Hyeon, T.; Chung, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 1550.

¹⁵⁵¹ Kim, S.-W.; Son, S. U.; Lee, S. S.; Hyeon, T.; Chung, Y. K. *Chem. Commun.* 2001, 2212; Son, S. U.; Lee, S. I.; Chung, Y. K.; Kim, S.-W.; Hyeon, T. *Org. Lett.* 2002, 4, 277.

¹⁵⁵² Krafft, M. E.; Wright, J. A.; Llorente, V. R.; Bofnag, L. V. R. *Can. J. Chem.* 2005, 83, 1006.

¹⁵⁵³ Dahan, A.; Portnoy, M. *Chem. Commun.* 2002, 2700.

¹⁵⁵⁴ Ford, J. G.; Kerr, W. J.; Kirk, G. G.; Lindsay, D. M.; Middlemiss, D. *Synlett* 2000, 1415.

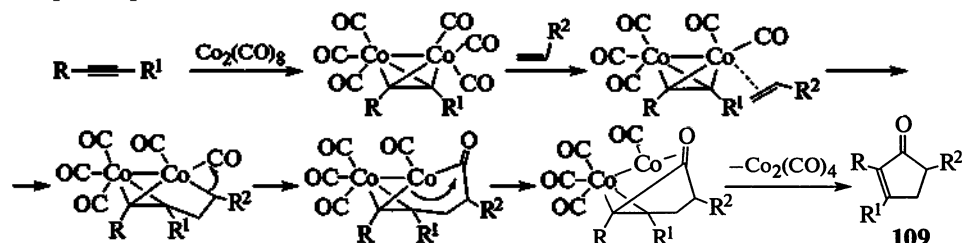
¹⁵⁵⁵ Iqbal, M.; Vyse, N.; Dauvergne, J.; Evans, P. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7859.

¹⁵⁵⁶ Ishizaki, M.; Iwahara, K.; Niiimi, Y.; Satoh, H.; Hoshino, O. *Tetrahedron* 2001, 57, 2729; Son, S. U.; Yoon, Y. A.; Choi, D. S.; Park, J. K.; Kim, B. M.; Chung, Y. K. *Org. Lett.* 2001, 3, 1065.

¹⁵⁵⁷ Verdagner, X.; Moyano, A.; Pericás, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahía, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 10242; Konya, D.; Robert, F.; Gimbert, Y.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6975.

ниды¹⁵⁵⁸, сложные эфиры¹⁵⁵⁹, амиды¹⁵⁶⁰, спирты¹⁵⁶¹, диолы¹⁵⁶² и индолы¹⁵⁶³. Сообщалось о реакции Паусона–Ханда на поверхности силикагеля¹⁵⁶⁴. Соучастниками в реакции Паусона–Ханда могут выступать аллены¹⁵⁶⁵. При использовании Ru-катализатора реакцию можно распространить на шестичленные циклы¹⁵⁶⁶. Описана двойная реакция Паусона–Ханда¹⁵⁶⁷. В некоторых случаях источником карбонила для карбонилирования могут служить альдегиды¹⁵⁶⁸.

Образование соединения 109¹⁵⁶⁹ происходит согласно принятому механизму, предложенному Магнусом и Принципом¹⁵⁷⁰ и подтвержденному работами Крафта¹⁵⁷¹. Было показано, что отщепление CO от комплекса происходит до координации и внедрения алкена¹⁵⁷². Расчеты показывают, что решающую роль в реакционной способности алкена при определении степени обратного донирования в комплекс играет HСМО координированного алкена¹⁵⁷³.



Разработаны и другие способы проведения карбонилирования. Карбонилирование сопряженных кетонов дает 1,4-дикетоны при использовании

¹⁵⁵⁸ Perez-Serrano, L.; Banco-Urgoiti, J.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Perez-Castells, J. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 3513. В целях ознакомления см. Suh, W. H.; Choi, M.; Lee, S. I.; Chung, Y. K. *Synthesis* 2003, 2169.

¹⁵⁵⁹ Krafft, M. E.; Bofaga, L. V. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 3676 и ссылки, приведенные в списке литературы там же; Jeong, N.; Sung, B. S.; Choi, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 6771; Sturla, S. J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3398.

¹⁵⁶⁰ Comely, A. C.; Gibson, S. E.; Stevenazzi, A.; Hales, N. J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1183.

¹⁵⁶¹ Blanco-Urgoiti, J.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Perez-Castells, J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3315.

¹⁵⁶² Mukai, C.; Kim, J. S.; Sonobe, H.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 6822.

¹⁵⁶³ Perez-Serrano, L.; Domínguez, G.; Perez-Castells, J. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5413.

¹⁵⁶⁴ Brummond, K. M.; Sill, P. C.; Rickards, B.; Geib, S. J. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 3735;

Reichwein, J. F.; Iacono, S. T.; Patel, U. C.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 3739.

¹⁵⁶⁵ Brummond, K. M.; Chen, H.; Fisher, K. D.; Kerekes, A. D.; Rickards, B.; Sill, P. C.;

Geib, A. D. *Org. Lett.* 2002, 4, 1931. См. Shibata, T.; Kadowaki, S.; Hirase, M.; Takagi, K. *Synlett* 2003, 573.

¹⁵⁶⁶ Trost, B. M.; Brown, R. E.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 5877.

¹⁵⁶⁷ Rausch, B. J.; Gleiter, R. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1651.

¹⁵⁶⁸ См. Shibata, T.; Toshida, N.; Takagi, K. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7446; Morimoto, T.; Tsutsumi, K.; Kakiuchi, K. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 9163.

¹⁵⁶⁹ Krafft, M. E. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 999.

¹⁵⁷⁰ Magnus, P.; Principe, L. M. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 4851.

¹⁵⁷¹ В целях ознакомления см. Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* 2000, 56, 3263.

¹⁵⁷² Gimbert, Y.; Lesage, D.; Millet, A.; Fournier, F.; Greene, A. E.; Tabet, J.-C. *Org. Lett.* 2003, 5, 4073. См. Robert, F.; Millet, A.; Gimbert, Y.; Konya, D.; Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 5396.

¹⁵⁷³ de Bruin, T. J. M.; Millet, A.; Greene, A. E.; Gimbert, Y. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 1075.

фенилбороновой кислоты (реакция 13-12), CO и Rh-катализатора¹⁵⁷⁴. Путь, не связанный с карбонилированием, ведет к циклопентадиену¹⁵⁷⁵ при обработке сопряженных диенов избытком *трет*-бутилития и гашении CO₂. Если гашение производить не CO₂, а монооксидом углерода, образуется несопряженный циклопентенон¹⁵⁷⁶. Следует отметить, что реакция карбонилирования диенов с использованием CO и Ir¹⁵⁷⁷ или Co¹⁵⁷⁸ приводит к аналогичным продуктам.

В том случае, если в молекуле алкена содержатся функциональные группы (например, OH, NH₂ или CONH₂), можно получить соответствующие лактоны (реакция 16-63)¹⁵⁷⁹, лактамы (реакция 16-74) или циклические имины¹⁵⁸⁰ разными путями. Для получения лактонов применяют следующие катализаторы: Ti¹⁵⁸¹, Pd¹⁵⁸², Ru¹⁵⁸³ и Rh¹⁵⁸⁴. Алленовые спирты превращают в бутенолиды с использованием CO (10 атм) и Ru-катализатора¹⁵⁸⁵. При использовании подходящих алленовых спиртов этим же путем могут образовываться и циклические сопряженные лактоны больших размеров¹⁵⁸⁶. Пропаргильные спирты образуют β-лактоны¹⁵⁸⁷ или бутенолиды под действием CO/H₂O и Rh-катализатора¹⁵⁸⁸. Алленовые тозиламиды превращают в N-тозил-α,β-ненасыщенные пирролдионы при CO (20 атм) в присутствии Ru-катализатора¹⁵⁸⁹. Сопряженные имины переводят в аналогичные соединения с использованием CO, этилена и Ru-катализатора¹⁵⁹⁰. Из пропаргильных спиртов обработкой их пентакарбонилхромкарбеновым комплексом синтезируют лактоны¹⁵⁹¹. Амины присоединяются к алленам в присутствии CO и Pd-катализатора с образованием сопряженных амидов¹⁵⁹².

Реакция вторичных аминов, CO, терминальных алкинов и t-BuMe₂SiH в присутствии Rh-катализатора ведет к сопряженным амидам, содержа-

¹⁵⁷⁴ Sauthier, M.; Castanet, Y.; Mortreux, A. *Chem. Commun.* 2004 1520.

¹⁵⁷⁵ Xi, Z.; Song, Q. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 9157.

¹⁵⁷⁶ Song, Q.; Chen, J.; Jin, X.; Xi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 10419; Song, Q.; Li, Z.; Chen, J.; Wang, C.; Xi, Z. *Org. Lett.* 2002, 4, 4627.

¹⁵⁷⁷ Shibata, T.; Yamashita, K.; Katayama, E.; Takagi, K. *Tetrahedron* 2002, 58, 8661.

¹⁵⁷⁸ Sugihara, T.; Wakabayashi, A.; Takao, H.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Chem. Commun.* 2001, 2456.

¹⁵⁷⁹ Dong, C.; Alper, H. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5011.

¹⁵⁸⁰ См. Ohshiro, Y.; Hirao, T. *Heterocycles* 1984, 22, 859; Falbe, J. *New Syntheses with Carbon Monoxide*, Springer, NY, 1980, pp. 147–174. См. также Krafft, M. E.; Wilson, L. J.; Onan, K. D. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 539.

¹⁵⁸¹ Kablaoui, N. M.; Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 4424.

¹⁵⁸² El Ali, B.; Okuro, K.; Vasapollo, G.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 4264. См. также Brunner, M.; Alper, H. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7565.

¹⁵⁸³ Kondo, T.; Kodoi, K.; Mitsudo, T.-a.; Watanabe, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 755.

¹⁵⁸⁴ Yoneda, E.; Kaneko, T.; Zhang, S.-W.; Takahashi, S. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5061.

¹⁵⁸⁵ Yoneda, E.; Kaneko, T.; Zhang, S.-W.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *Org. Lett.* 2000, 2, 441.

¹⁵⁸⁶ Yoneda, E.; Zhang, S.-W.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 5459.

¹⁵⁸⁷ Ma, S.; Wu, B.; Zhao, S. *Org. Lett.* 2003, 5, 4429.

¹⁵⁸⁸ Fukuta, Y.; Matsuda, I.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1301.

¹⁵⁸⁹ Kang, S.-K.; Kim, K.-J.; Yu, C.-M.; Hwang, J.-W.; Do, Y.-K. *Org. Lett.* 2001, 3, 2851.

¹⁵⁹⁰ Chatani, N.; Kamitani, A.; Murai, S. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7014.

¹⁵⁹¹ Good, G. M.; Kemp, M. I.; Kerr, W. J. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 9323.

¹⁵⁹² Grigg, R.; Monteith, M.; Sridharan, V.; Terrier, C. *Tetrahedron* 1998, 54, 3885.

шим силильную группу и функцию $C=C$ ¹⁵⁹³. Карбоксилирование молекул, содержащих аминную и алкеновую группы, с использованием CO в присутствии Pd приводит к лактамам¹⁵⁹⁴. Аналогичная реакция с участием соединений, содержащих аминную и алкильную группы, в присутствии CO и Rh-катализатора также приводит к лактамам¹⁵⁹⁵. Реакция внутримолекулярного карбонилирования сопряженных иминов, CO, этилена и Ru-катализатора ведет к β,γ -высокозамещенным лактамам¹⁵⁹⁶.

15-37 Гидроформилирование

Гидро-формил-присоединение



Гидроформилирование¹⁵⁹⁷ алкенов проводят действием монооксида углерода и водорода в присутствии катализатора, обычно карбонила кобальта (см. ниже описание механизма), но это может быть и родиевый комплекс¹⁵⁹⁸ или другое соединение переходного металла. Катализаторы на основе Co менее активны, чем Rh, а катализаторы на основе других металлов еще менее активны¹⁵⁹⁹. В промышленности эта реакция называется *оксосинтезом*, но ее можно провести и в лабораторных условиях в обычном аппарате для гидрирования. Субстраты по реакционной способности можно расположить в следующем порядке: терминальные алкены с нормальной цепью > внутренние алкены с нормальной цепью > алкены с разветвленной цепью. Для терминальных алкенов, например, альдегидная группа образуется как при первичном, так и вторичном атомах углерода, но подходящий выбор катализатора и добавок ведут к селективному введению альдегидной группы к вторичному¹⁶⁰⁰ (или первичному¹⁶⁰¹) атому. Производные алкилиденциклопропана гидроформируются, давая альдегид с четвертичным центром¹⁶⁰².

Хороший выход гидроформилирования достигается при использовании Rh-катализатора и некоторых других добавок¹⁶⁰³. Побочными реакциями

¹⁵⁹³ Matsuda, I.; Takeuchi, K.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2553.

¹⁵⁹⁴ Okuro, K.; Kai, H.; Alper, H. *Tetrahedron Asymmetry* 1997, 8, 2307.

¹⁵⁹⁵ Shiba, T.; Zhou, D.-Y.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3211.

¹⁵⁹⁶ Berger, D.; Imhof, W. *Tetrahedron* 2000, 56, 2015.

¹⁵⁹⁷ См. Kalk, P.; Peres, Y.; Jenck, J. *Adv. Organomet. Chem.* 1991, 32, 121; Davies, J. A. в Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 3, Wiley, NY, 1985, pp. 361–389; Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA 1987, pp. 621–632; Pino, P. *J. Organomet. Chem.* 1980, 200, 223; Falbe, J. *Carbon Monoxide in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1980, pp. 3–77. См. Ohshiro, Y.; Hirao, T. *Heterocycles* 1984, 22, 859.

¹⁵⁹⁸ См. Amer, I.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3674; Jardine, F. H. в Hartley, F. R. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 4, Wiley, NY, 1987, pp. 733–818, pp. 778–784.

¹⁵⁹⁹ Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA 1987, p. 630.

¹⁶⁰⁰ Chan, A. S. C.; Pai, C.-C.; Yang, T.-K.; Chen, S. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 2031; Doyle, M. P.; Shanklin, M. S.; Zlokazov, M. V. *Synlett* 1994, 615.

¹⁶⁰¹ Breit, B.; Seiche, W. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 6608.

¹⁶⁰² Simaan, S.; Marek, I. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 4066.

¹⁶⁰³ Johnson, J. R.; Cuny, G. D.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1995, 34, 1760.

процесса являются альдольная реакция (16-34), образование ацеталей, реакция Тищенко (реакция 19-82) и полимеризация. В одном случае при использовании Rh-катализатора из 2-октена получался нонаналь предположительно через образование η^3 -аллильного комплекса (см. т. 1, разд. 3.3)¹⁶⁰⁴. Сопряженные диены превращаются в диальдегиды при использовании Rh-катализатора¹⁶⁰⁵, однако в присутствии карбонила кобальта получаются насыщенные моноальдегиды (восстанавливается вторая двойная связь). К циклическим кетонам могут приводить как 1,4-, так и 1,5-диены¹⁶⁰⁶.

Гидроформилирование тройных связей протекает очень медленно, и известно немного таких реакций¹⁶⁰⁷. Однако тройная связь формилируется в сопряженных енинах¹⁶⁰⁸. Катализируемые Rh реакции могут быть региоселективными¹⁶⁰⁹. В молекуле субстрата могут присутствовать многие функциональные группы, например OH, CHO, COOR¹⁶¹⁰, CN, однако галогены, как правило, мешают реакции. Сообщалось о стереоселективном *син*-присоединении¹⁶¹¹, а также стереоселективном *анти*-присоединении¹⁶¹².

Асимметрическое гидроформилирование алкенов было осуществлено с использованием хирального катализа¹⁶¹³ и в присутствии хиральных добавок¹⁶¹⁴. В таких реакциях очень важен выбор лиганда¹⁶¹⁵. Для аллил-аминов описана циклизация производных пролина¹⁶¹⁶. При использовании в качестве катализатора дикобальтоктакарбонила $[\text{Co}(\text{CO})_4]_2$ двойная связь в действительности атакуется гидротрикарбонилкобальтом $[\text{HCo}(\text{CO})_3]$ ¹⁶¹⁷. Затем происходит карбонилирование $[\text{RCo}(\text{CO})_3 + \text{CO} \rightarrow \text{RCo}(\text{CO})_4]$ с последующей перегруппировкой и восстановлением связи C-Co аналогично стадиям 4 и 5 механизма катализа карбонилем никеля, схема которого приведена при обсуждении реакции 15-35. Действующим агентом на

¹⁶⁰⁴ van der Veen, L. A.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 336.

¹⁶⁰⁵ Fell, B.; Rupilius, W. *Tetrahedron Lett.* 1969, 2721.

¹⁶⁰⁶ См. Mullen, A. в Falbe, J. *New Syntheses with Carbon Monoxide*, Springer, NY, 1980, pp. 414-439. См. также Eilbracht, P.; Hüttmann, G.; Deussen, R. *Chem. Ber.* 1990, 123, 1063 и другие работы в этой серии.

¹⁶⁰⁷ См. Botteghi, C.; Salomon, C. *Tetrahedron Lett.* 1974, 4285. Косвенные методы: Campi, E.; Fitzmaurice, N. J.; Jackson, W. R.; Perlmutter, P.; Smallridge, A. J. *Synthesis* 1987, 1032.

¹⁶⁰⁸ van den Hoven, B. G.; Alper, H. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3964.

¹⁶⁰⁹ Kuil, M.; Soltner, T.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 11344.

¹⁶¹⁰ См. Hu, Y.; Chen, W.; Osuna, A. M. B.; Stuart, A. M.; Hope, E. G.; Xiao, J. *Chem. Commun.* 2001, 725.

¹⁶¹¹ См. Haelg, P.; Consiglio, G.; Pino, P. *Helv. Chim. Acta* 1981, 64, 1865.

¹⁶¹² Krauss, I. J.; Wang, C. C.-Y.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 11514.

¹⁶¹³ Ojima, I.; Hirai, K. в Morrison, J. D. *Organic Synthesis Vol. 5*, Wiley, NY, 1985, pp. 103-145; pp. 125-139; Breit, B.; Seiche, W. *Synthesis* 2001, 1; Clark, T. P.; Landis, C. R.; Freed, S. L.; Klosin, J.; Abboud, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5040; Yan, Y.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7198; Watkins, A. L.; Hashiguchi, B. G.; Landis, C. R. *Org. Lett.* 2008, 10, 4553.

¹⁶¹⁴ Sakai, N.; Nozaki, K.; Takaya, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 395. См. Gladiali, S.; Bayón, J. C.; Claver, C. *Tetrahedron Asymmetry* 1995, 6, 1453.

¹⁶¹⁵ Klosin, J.; Landis, C. R. *Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 1251.

¹⁶¹⁶ Anastasiou, D.; Campi, E. M.; Chaouk, H.; Jackson, W. R.; McCubbin, Q. J. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 2211.

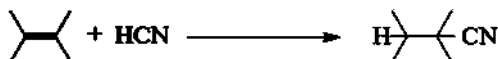
¹⁶¹⁷ Mirbach, M. F. *J. Organomet. Chem.* 1984, 265, 205. О механизме см. Orchin, M. *Acc. Chem. Res.* 1981, 14, 259; Versluis, L.; Ziegler, T.; Baerends, E. J.; Ravenek, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 2018.

стадии восстановления служит гидротетракарбонилкобальт $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$ ¹⁶¹⁸ или, возможно, H_2 ¹⁶¹⁹. Исследованиями с помощью ХИДПЯ (см. т. 1, разд. 5.3.1) было показано, что, если использовать $\text{HCo}(\text{CO})_4$ в качестве агента для гидроформилирования стирола, механизм будет другим — радикальным¹⁶²⁰. В катализируемой Co реакции гидроформилирования был обнаружен ключевой интермедиат¹⁶²¹. Если не останавливать реакцию после использования всех групп CO, можно получить спирты. Показано¹⁶²², что образование спиртов — это вторая стадия, следующая после образования альдегида, и что восстановителем является $\text{HCo}(\text{CO})_3$.

OS VI, 338.

15-38 Присоединение HCN

Гидро-циано-присоединение



Простые алкены не реагируют с цианистым водородом, но к полигалоген-алкенам и алкенам типа $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$ HCN присоединяется, давая нитрилы¹⁶²³. Следовательно, реакция представляет собой нуклеофильное присоединение и катализируется основаниями. Цианистый водород присоединяется к обычным алкенам в присутствии октакарбонила дикоальта¹⁶²⁴ или некоторых других соединений переходных металлов¹⁶²⁵. Если $\text{Z} = \text{COR}$ и, особенно, CHO , то важной конкурирующей реакцией является 1,2-присоединение (реакция 16-53), которое может стать единственной реакцией. Известно также катализируемое кислотами гидроцианирование¹⁶²⁶. Взаимодействие хорошо идет и с ацетиленовыми соединениями при катализе водным раствором CuCl , NH_4Cl и HCl или соединениями никеля или палладия¹⁶²⁷. HCN можно генерировать *in situ* из ацетонциангидрина (см. реакцию 16-52), избегая опасного контакта¹⁶²⁸. Этим путем алкены реагируют с HCN с образованием нитрилов в присутствии комплексов Ni¹⁶²⁹.

¹⁶¹⁸ Ungváry, F.; Markó, L. *Organometallics* 1982, 1, 1120.

¹⁶¹⁹ См. Kovács, I.; Ungváry, F.; Markó, L. *Organometallics* 1986, 5, 209.

¹⁶²⁰ Bockman, T. M.; Garst, J. F.; King, R. B.; Markó, L.; Ungváry, F. *J. Organomet. Chem.* 1985, 279, 165.

¹⁶²¹ Godard, C.; Duckett, S. B.; Polas, S.; Tooze, R.; Whitwood, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4994.

¹⁶²² Aldridge, C. L.; Jonassen, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 886.

¹⁶²³ См. Friedrich, K. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 2, Wiley, NY, 1983, pp. 1345–1390; Nagata, W.; Yoshioka, M. *Org. React.* 1977, 25, 255; Brown, E. S. в Wender, I.; Pino, P. *Organic Syntheses via Metal Carbonyls*, Vol. 2, Wiley, NY, 1977, pp. 655–672.

¹⁶²⁴ Arthur, Jr., P.; England, D. C.; Pratt, B. C.; Whitman, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 5364.

¹⁶²⁵ См. Brown, E. S. в Wender, P.; Pino, P. *Organic Syntheses via Metal Carbonyls*, Vol. 2, Wiley, NY, 1977, pp. 658–667; Tolman, C. A.; McKinney, R. J.; Seidel, W. C.; Druliner, J. D.; Stevens, W. R. *Adv. Catal.* 1985, 33, 1. Для изучения механизма см. McKinney, R. J.; Roe, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5167; Funabiki, T.; Tatsami, K.; Yoshida, S. *J. Organomet. Chem.* 1990, 384, 199. См. также Bini, L.; Müller, C.; Vogt, D. *Chem. Commun.* 2010, 8325.

¹⁶²⁶ Yanagisawa, A.; Nezu, T.; Mohri, S.-i. *Org. Lett.* 2009, 11, 5286.

¹⁶²⁷ Jackson, W. R.; Lovel, C. G. *Aust. J. Chem.* 1983, 36, 1975.

¹⁶²⁸ Jackson, W. R.; Perlmutter, P. *Chem. Br.* 1986, 338.

¹⁶²⁹ Yan, M.; Xu, Q.-Y.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Asymmetry* 2000, 11, 845.

К тройной связи можно присоединить один или два моля HCN, поскольку первоначально образующийся продукт представляет собой субстрат Михаэля. Промышленный синтез акрилонитрила основан на присоединении HCN к ацетилену. Цианиды алкилалюминия, например Et_2AlCN , или смеси HCN и триалкилалюминия (R_3Al) — наиболее удачные реагенты для сопряженного присоединения HCN¹⁶³⁰ к α,β -ненасыщенным кетонам и α,β -ненасыщенным арилгалогенидам. Косвенный метод присоединения HCN к обычным алкенам использует изоцианиды (RNC) и реагент Шварца (см. реакцию 15-17); присоединение идет против правила Марковникова¹⁶³¹. Присоединение HCN к алкенам типа $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$ удалось провести с помощью *трет*-бутилизоцианида и TiCl_4 ¹⁶³². Предварительная обработка алкинов $\text{NaI}/\text{Me}_3\text{SiCl}$ с последующей реакцией с CuCN превращает их в винилнитрилы¹⁶³³.

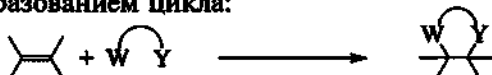
При обработке алкенов Me_3SiCN и AgClO_4 , а затем водным NaHCO_3 продуктом реакции является изонитрил (RNC), образующийся по правилу Марковникова¹⁶³⁴. Энантиоселективное цианирование, использующее TMSCN и HCN в присутствии Cd-катализатора, ведет к β -цианамидам (TMS — триметилсисил)¹⁶³⁵.

OS I, 451; II, 498; III, 615; IV, 392, 393, 804; V, 239, 572; VI, 14.

Присоединение AgH рассмотрено в реакции 11-12 (алкилирование по Фриделю—Крафтсу).

15.3.3. Реакции, в которых водород не присоединяется

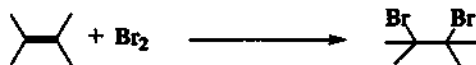
Некоторые из этих реакций являются реакциями циклоприсоединения (15-50, 15-54 и 15-57—15-66), т.е. присоединение к кратной связи сопровождается образованием цикла:



A. Присоединение галогена к одному или к обоим атомам углерода ненасыщенной связи

15-39 Галогенирование двойных и тройных связей (присоединение двух атомов галогена)

Дигалоген-присоединение



Большинство двойных связей легко галогенируются¹⁶³⁶ бромом, хлором или интергалогенными соединениями¹⁶³⁷. В некоторых случаях побоч-

¹⁶³⁰ См. Nagata, W.; Yoshioka, M. *Org. React.* 1977, 25, 255.

¹⁶³¹ Buchwald, S. L.; LeMaire, S. J. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 295.

¹⁶³² Ito, Y.; Kato, H.; Imai, H.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 6449.

¹⁶³³ Luo, F.-T.; Ko, S.-L.; Chao, D.-Y. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 8061.

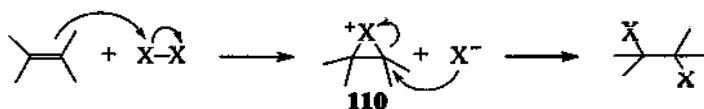
¹⁶³⁴ Kitano, Y.; Chiba, K.; Tada, M. *Synlett* 1999, 288.

¹⁶³⁵ Mita, T.; Kazuki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 514.

¹⁶³⁶ Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 629–632.

¹⁶³⁷ de la Mare, P. B. D. *Electrophilic Halogenation* Cambridge University Press, Cambridge, 1976; House, H. O. *Modern Synthetic Reaction*, 2nd ed., W. A. Benjamin, NY, 1972, pp. 422–431.

но может протекать замещение¹⁶³⁸. Иодирование также осуществимо, но реакция идет медленнее¹⁶³⁹. В условиях, способствующих реализации свободнорадикального механизма, иодирование идет легче¹⁶⁴⁰. Однако вицинальные диiodиды обычно неустойчивы и склонны снова давать иод и алкен.



Процесс обычно идет по электрофильному механизму (см. разд. 15.1.1), включающему образование галогенониевого иона (110)¹⁶⁴¹ с последующим нуклеофильным раскрытием цикла и образованием вицинального дигалогенида. Нуклеофильная атака происходит селективно по менее замещенному атому углерода. В присутствии свободнорадикальных инициаторов (или при облучении УФ-светом) присоединение может идти и по свободнорадикальному пути¹⁶⁴². Однако при образовании радикалов $\text{Cl}^\bullet$ или $\text{Br}^\bullet$ конкурирующей реакцией может стать замещение (реакции 14-1 и 14-2). Это особенно важно, если алкен содержит аллильные атомы водорода. В условиях протекания реакции по свободнорадикальному механизму (УФ-облучение) бром и хлор присоединяются к ароматическому кольцу, давая соответственно гексабром- и гексахлорциклогексаны. Получающиеся продукты представляют собой смеси стереоизомеров (см. т. 1, разд. 4.11.2)¹⁶⁴³.

В обычных условиях сам фтор слишком реакционноспособен, чтобы просто присоединяться; он атакует и другие связи, поэтому получается смесь продуктов¹⁶⁴⁴. Однако фтор успешно присоединяется к определенным двойным связям в инертном растворителе при низких температурах (-78°C), обычно при разбавлении Ag или N_2 ¹⁶⁴⁵. Присоединение фтора можно осуществить с помощью таких реагентов, как, например, $p\text{-Tol-IF}_2/\text{Et}_3\text{N} \cdot 5\text{HF}$ ¹⁶⁴⁶ или смесь PbO_2 и SF_4 ¹⁶⁴⁷. Золото катализирует реакцию алкинов с $\text{Et}_3\text{N-HF}$, в результате которой образуются винилфториды¹⁶⁴⁸.

Реакция с бромом протекает очень быстро и легко идет при комнатной температуре¹⁶⁴⁹, хотя в некоторых условиях она обратима¹⁶⁵⁰. В одной работе

¹⁶³⁸ McMillen, D. W.; Grutzner, J. B. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 4516.

¹⁶³⁹ Zanger, M.; Rabinowitz, J. L. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 248.

¹⁶⁴⁰ Ayres, R. L.; Michejda, C. J.; Rack, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1389.

¹⁶⁴¹ См. Lenoir, D.; Chiappe, C. *Chem. Eur. J.* 2003, 9, 1037. Теоретическое изучение этих интермедиатов см. в Okazaki, T.; Laali, K. K. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 9139. См. также Zabalov, M. V.; Karlov, S. S.; Lemenovskii, D. A.; Zaitseva, G. S. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 9175.

¹⁶⁴² См. Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 1344.

¹⁶⁴³ См. Cais, M. в Patai, S. *The Chemistry of Alkenes*, Vol. 1, Wiley, NY, 1964, pp. 993.

¹⁶⁴⁴ См. Fuller, G.; Stacey, F. W.; Tatlow, J. C.; Thomas, C. R. *Tetrahedron* 1962, 18, 123.

¹⁶⁴⁵ Rozen, S.; Brand, M. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3607.

¹⁶⁴⁶ Hara, S.; Nakahigashi, J.; Ishi-i, K.; Sawaguchi, M.; Sakai, H.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *Synlett* 1998, 495.

¹⁶⁴⁷ Bissell, E. R.; Fields, D. B. *J. Org. Chem.* 1964, 29, 1591.

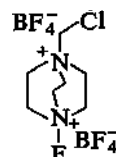
¹⁶⁴⁸ Akana, J. A.; Bhattacharyya, K. X.; Müller, P.; Sadighi, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 7736.

¹⁶⁴⁹ См. Bellucci, G.; Chiappe, C. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 7120.

¹⁶⁵⁰ Zheng, C. Y.; Slebocka-Tilk, H.; Nagorski, R. W.; Alvarado, L.; Brown, R. S. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2122.

сообщали об обнаружении комплекса [алкен · Br]¹⁶⁵¹. Реакция брома часто используется в качестве теста (как качественного, так и количественного) на ненасыщенные связи¹⁶⁵². Подавляющее большинство двойных связей бромруются с успехом. Даже если молекула содержит такие функциональные группы, как альдегидную, кетонную, аминную и т.д., присоединение к двойным связям происходит быстрее. Бромирование можно проводить в ионных жидкостях¹⁶⁵³.

Присоединение хлора к двойной связи осуществляют с помощью ряда реагентов, среди которых Me₃SiCl⁺MnO₂¹⁶⁵⁴, BnNEt₃MnO₄/Me₃SiCl¹⁶⁵⁵ и KMnO₄—оксалилхлорид¹⁶⁵⁶. Удобный реагент для присоединения брома к двойным связям в реакциях малого масштаба — это имеющийся в продаже пербромид пиридинийбромид (C₅H₅NH⁺ Br₃)¹⁶⁵⁷. Бромид калия и ГЦА в смеси вода/дихлорметан дают дибромиды¹⁶⁵⁸. Комбинация KBr и селектофора также приводит к дибромидам¹⁶⁵⁹.



селектофор

(Прим. перев.)

Использование CuBr₂ в водном ТГФ и хирального лиганда ведет к дибромидам с хорошей энантиоселективностью¹⁶⁶⁰. Бром и хлор присоединяются также при действии CuBr₂ или CuCl₂ в присутствии таких соединений, как ацетонитрил, метанол или трифенилфосфин¹⁶⁶¹. Алкены бромруются при использовании KBr и диацетоксиодбензола¹⁶⁶². Отметим, что в неполярных растворителях бромирование ацетилена происходит через ковалентный трибромидный аддукт — мостиковый бромониевый ион, что было показано в ходе теоретического и экспериментального изучения. По реакционной способности перечисленные реагенты можно

¹⁶⁵¹ Bellucci, G.; Chiappe, C.; Bianchini, R.; Lenoir, D.; Herges, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 12001.

¹⁶⁵² См. Kuchar, E. J. в Patai, S. *The Chemistry of Alkenes*, Vol. 1, Wiley, NY, 1964, pp. 273–280.

¹⁶⁵³ Chiappe, C.; Capraro, D.; Conte, V.; Picraccini, D. *Org. Lett.* 2001, 3, 1061.

¹⁶⁵⁴ Bellesia, F.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M.; Pinetti, A. *J. Chem. Res. (S)* 1989, 108, 360.

¹⁶⁵⁵ Markó, I. E.; Richardson, P. R.; Bailey, M.; Maguire, A. R.; Coughlan, N. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2339.

¹⁶⁵⁶ Markó, I. E.; Richardson, P. F. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 1831.

¹⁶⁵⁷ Fieser, L. F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis* Vol. 1, Wiley, NY, 1967, pp. 967–970.

Обсуждение механизма см. в Bellucci, G.; Bianchini, R.; Vecchiani, S. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4224.

¹⁶⁵⁸ Nair, V.; Panicker, S. B.; Angstine, A.; George, T. G.; Thomas, S.; Vairamani, M. *Tetrahedron* 2001, 57, 7417.

¹⁶⁵⁹ Ye, C.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8561.

¹⁶⁶⁰ El-Quisairi, A. K.; Qaseer, H. A.; Katsigras, G.; Lorenzi, P.; Tribedi, U.; Tracz, S.; Hartman, A.; Miller, J. A.; Henry, P. M. *Org. Lett.* 2003, 5, 439.

¹⁶⁶¹ Uemura, S.; Okazaki, H.; Onoe, A.; Okano, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1977, 676.

¹⁶⁶² Das, B.; Srinivas, Y.; Sudhakar, C.; Damodar, K.; Narender, R. *Synth. Commun.* 2009, 39, 220.

расположить в следующем порядке: $\text{BrCl} > \text{ICl}^{1663} > \text{Br}_2 > \text{IBr} > \text{I}_2^{1664}$. Известны и другие методы смешанного галогенирования. Для бромхлорирования используются смесь брома и хлора¹⁶⁶⁵, дихлорбромат тетрабутиламмония ($\text{Bu}_4\text{NBrCl}_2$)¹⁶⁶⁶. Иодхлорирование проводят обработкой KICl_2 ¹⁶⁶⁷, CuCl_2 и либо I_2 , HI , либо CdI_2 ; иодфторирование¹⁶⁶⁸ — смесью AgF и I_2 ¹⁶⁶⁹; смесь N-бромамидов с безводным HF применяют для бромфторирования¹⁶⁷⁰.

Бром-, иод- и хлорфторирование осуществлено при обработке субстрата раствором брома, иода или N-хлор-, N-бром- или N-иодзамещенных амидов в растворителе полифторгалоген-пиридин¹⁶⁷¹; тогда как присоединение I вместе с Br, Cl или F было достигнуто при использовании реагента тетрафторбората бис(пиридин)иода(I) $[\text{I}(\text{Py})_2\text{BF}_4]$ и Br^- , Cl^- или F^- соответственно¹⁶⁷². Эта реакция, которая также с успехом идет для тройной связи, была распространена на присоединение I вместе с другими нуклеофилами (например, NCO , OH , OAc и NO_2)¹⁶⁷³.

В сопряженных системах происходит как 1,2-, так и 1,4-присоединение¹⁶⁴⁴. Бром присоединяется к тройным связям обычно медленнее, чем к двойным (см. разд. 15.6). В молекулах, содержащих двойные и тройные связи, преимущественно атакуется двойная связь. К ацетиленовым соединениям можно присоединить две молекулы брома и получить тетрабромзамещенные продукты. Имеются доказательства того, что присоединение первой молекулы брома к тройной связи происходит по нуклеофильному механизму¹⁶⁷⁴. Молекулярный иод на Al_2O_3 присоединяется по тройной связи с образованием 1,2-диiodалкенов с хорошим выходом¹⁶⁷⁵. В интересном варианте 1,1-диiodалкены были получены из соединений алкинилолова с первоначальной обработкой $\text{Cr}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$, а затем 2,15 экв. иода¹⁶⁷⁶. При использовании смеси NaBO_3 и NaBr два атома брома присоединяются по тройной связи¹⁶⁷⁷. В случае алленов

¹⁶⁶³ См. McClelland, C. W. в Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 5, Wiley, NY, 1983, pp. 85–164.

¹⁶⁶⁴ White, E. P.; Robertson, P. W. *J. Chem. Soc.* 1939, 1509.

¹⁶⁶⁵ Buckles, R. E.; Forrester, J. L.; Burham, R. L.; McGee, T. W. *J. Org. Chem.* 1960, 25, 24.

¹⁶⁶⁶ Negoro, T.; Ikeda, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1986, 59, 3519.

¹⁶⁶⁷ Zefirov, N. S.; Sereda, G. A.; Sosounk, S. E.; Zyk, N. V.; Likhomanova, T. I. *Synthesis* 1995, 1359.

¹⁶⁶⁸ См. Sharts, C. M.; Sheppard, W. A. *Org. React.* 1974, 21, 125, pp. 137–157; Boguslavskaya, L. S. *Russ. Chem. Rev.* 1984, 53, 1178.

¹⁶⁶⁹ Evans, R. D.; Schauble, J. H. *Synthesis* 1987, 551; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. *Synlett* 1991, 185.

¹⁶⁷⁰ Pattison, F. L. M.; Peters, D. A. V.; Dean, F. H. *Can. J. Chem.* 1965, 43, 1689. Другие методы см. в Shimizu, M.; Nakahara, Y.; Yoshioka, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 1881.

¹⁶⁷¹ Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3872. См. Camps, F.; Chamorro, E.; Gasol, V.; Guerrero, A. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4294; Ichihara, J.; Funabiki, K.; Hanafusa, T. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 3167.

¹⁶⁷² Barluenga, J.; González, J. M.; Campos, P. J.; Asensio, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1985, 24, 319.

¹⁶⁷³ Barluenga, J.; Rodríguez, M. A.; González, J. M.; Campos, P. J.; Asensio, G. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 3303.

¹⁶⁷⁴ Sinn, H.; Hopperditzel, S.; Sauermann, D. *Monatsh. Chem.* 1965, 96, 1036.

¹⁶⁷⁵ Hondrogiannis, G.; Lee, L. C.; Kabalka, G. W.; Pagni, R. M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2069.

¹⁶⁷⁶ Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Baroni, A. C. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9694.

¹⁶⁷⁷ Kabalka, G. W.; Yang, K. *Synth. Commun.* 1998, 28, 3807; Kabalka, G. W.; Yang, K.; Reddy, N. K.; Narayana, A. *Synth. Commun.* 1998, 28, 925.

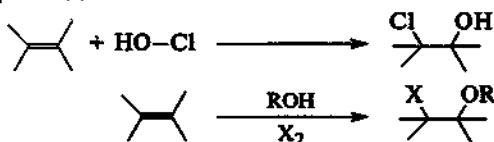
реакцию легко можно остановить после присоединения одной молекулы реагента и получить продукты типа $X-C-CX=C$ ¹⁶⁷⁸. Присоединение галогенов к кетенам приводит к α -галогензамещенным ацилгалогенидам, но выходы в этой реакции невелики.

OS I, 205, 521; II, 171, 177, 270, 408; III, 105, 123, 127, 209, 350, 526, 531, 731, 785; IV, 130, 195, 748, 851, 969; V, 136, 370, 403, 467; VI, 210, 422, 675, 862, 954; IX, 117; 76, 159.

15-40 Присоединение гипогалогеновых кислот и гипогалогенидов (присоединение галогена и кислорода)

Гидроксн-хлор-присоединение и т. п.¹⁶⁷⁹

Алкокси-хлор-присоединение и т. п.



Гипогалогеновые кислоты (HOCl , HOBr и HOI) присоединяются к алкенам¹⁶⁸⁰ с образованием галогенгидринов¹⁶⁸¹. HOBr и HOCl часто генерируют *in situ* по реакции брома или хлора с водой. HOI , генерированный из иода и воды, также присоединяется к двойным связям, если реакцию проводить в системе тетраметиленсульфон— CHCl_3 ¹⁶⁸² или в присутствии окислителя (например, HIO_3)¹⁶⁸³. Иодгидрины получают также из иода и сульфата церия в водном ацетонитриле¹⁶⁸⁴, из иода и ацетата аммония в уксусной кислоте¹⁶⁸⁵ и из NaIO_4 и бисульфита натрия¹⁶⁸⁶.

Удобный метод присоединения HOBr заключается в применении реактива, состоящего из N-бромзамещенного амида (например, БСИ или N-бромацетида) и небольшого количества воды в растворителе (например, в ДМСО или диоксане)¹⁶⁸⁷. N-Иодсукцинимид в водном диметоксиэтаноле дает иодгидрин¹⁶⁸⁸. Очень эффективным реагентом для присоединения HOCl служит *tert*-бутилгидропероксид (или ди-*tert*-

¹⁶⁷⁸ См. Jacobs, T. L. в Landor, S. R. *The Chemistry of Allenes*, Vol. 2, Academic Press, NY, 1982, pp. 466–483.

¹⁶⁷⁹ Префиксы перечисляются в соответствии с системой Кана–Ингольда–Прелого (см. т. 1, разд. 4.4.1).

¹⁶⁸⁰ Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley–VCH, NY, 1999, pp. 638–642.

¹⁶⁸¹ См. Boguslavskaya, L. S. *Russ. Chem. Rev.* 1972, 41, 740.

¹⁶⁸² Cambie, R. C.; Noall, W. I.; Potter, G. J.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1977, 266.

¹⁶⁸³ См. Antonioletti, R.; D'Auria, M.; De Mico, A.; Piancatelli, G.; Scettri, A. *Tetrahedron* 1983, 39, 1765.

¹⁶⁸⁴ Horiuchi, C. A.; Ikeda, A.; Kanamori, M.; Hosokawa, H.; Sugiyama, T.; Takahashi, T. T. *J. Chem. Res. (S)* 1997, 60.

¹⁶⁸⁵ Myint, Y. Y.; Pasha, M. A. *Synth. Commun.* 2004, 34, 4477.

¹⁶⁸⁶ Masuda, H.; Takase, K.; Nishio, M.; Hasegawa, A.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 5550.

¹⁶⁸⁷ Sm. Dalton, D. R.; Dutta, V. P. *J. Chem. Soc. B* 1971, 85; Sisti, A. J. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 2670.

¹⁶⁸⁸ Smietana, M.; Gouverneur, V.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 193.

бутилпероксид) вместе с TiCl_4 ¹⁶⁸⁹. Хлоргидрины удобно получать при обработке алкенов хлорамином-Т ($\text{TsNCl}^-\text{Na}^+$)¹⁶⁹⁰ в системе ацетон—вода¹⁶⁹¹. Соединение HOI можно присоединить действием на алкены иодной кислотой и NaHSO_3 ¹⁶⁹². Известна реакция образования иодгидрина, катализируемая Se¹⁶⁹³. К хлоргидринам ведет реакция алкенов с полимерным $(\text{SnO})_n$, а затем с HCl и $\text{Me}_3\text{SiOOSiMe}_3$ ¹⁶⁹⁴. Соединения гипervalентного иода реагируют с алкенами и иодом в водных средах, давая иодгидрины¹⁶⁹⁵. Галогенгидрины получают также в ионных жидкостях¹⁶⁹⁶. N-Бром- и N-иодсахарины были использованы для синтеза соответствующих галогенгидринов¹⁶⁹⁷.

NOF также можно присоединять к алкенам, но его трудно получить в чистом виде, кроме того, следует учитывать, что это превращение *сопровождается взрывами*¹⁶⁹⁸.

Присоединение NOX происходит по электрофильному механизму с первоначальной атакой атомом галогена — положительным концом диполя NOX. В соответствии с правилом Марковникова положительный галоген присоединяется к тому атому углерода двойной связи, с которым соединено большее число атомов водорода. Получающийся карбокатион (либо бромониевый или иодониевый ион) взаимодействует с OH^- или водой, давая продукт. При действии на субстрат брома или хлора (или другого источника положительных галогенов, такого, как БСИ) в спирте или карбоновой кислоте в качестве растворителя можно получать $\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{OR}$ или $\text{X}-\text{C}-\text{C}-\text{OCOR}$ соответственно (см. также реакцию 15-48)¹⁶⁹⁹. Даже такой слабый нуклеофил, как $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^-$, может принимать участие во второй стадии. Присоединение хлора или брома к алкенам в присутствии этого иона приводит к образованию некоторого количества β -галогеналкилтрифлатов¹⁷⁰⁰. Имеются доказательства того, что механизм реакции алкенов с хлором и водой отличается от механизма реакции с HOCl ¹⁷⁰¹. Присоединение HOCl и NOBr к тройным связям дает дигалогензамещенные карбонильные соединения ($-\text{CX}_2-\text{CO}-$).

¹⁶⁸⁹ Klunder, J. M.; Caron M.; Uchiyama, M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 912.

¹⁶⁹⁰ См. Bremner, D. H. в Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 6, Wiley, NY, 1985, pp. 9–59; Campbell, M. M.; Johnson, G. *Chem. Rev.* 1978, 78, 65.

¹⁶⁹¹ Damin, B.; Garapon, J.; Sillion, B. *Synthesis* 1981, 362.

¹⁶⁹² Ohta, M.; Sakata, Y.; Takeuchi, T.; Ishii, Y. *Chem. Lett.* 1990, 733.

¹⁶⁹³ Carrera, I.; Broveto, M. C.; Seoane, G. A. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 7849.

¹⁶⁹⁴ Sakurada, I.; Yamasaki, S.; Göttlich, R.; Iida, T.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 1245.

¹⁶⁹⁵ DeCorso, A. R.; Panunzi, B.; Tingoli, M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7245.

¹⁶⁹⁶ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Baishya, G.; Harshavardhan, S. J.; Chary, Ch. J.; Gupta, M. K. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 3569.

¹⁶⁹⁷ Urankar, D.; Rutar, I.; Modec, B.; Dolenc, D. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 2349.

¹⁶⁹⁸ Migliorese, K. G.; Appelman, E. H.; Tsangaris, M. N. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 1711.

¹⁶⁹⁹ Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 642–643.

¹⁷⁰⁰ Zefirov, N. S.; Koz'min, A. S. *Acc. Chem. Res.* 1985, 18, 154; *Sov. Sci. Rev. Sect. B* 1985, 7, 297.

¹⁷⁰¹ Buss, E.; Rockstuhl, A.; Schnurpfel, D. *J. Prakt. Chem.* 1982, 324, 197.

Спирты и галогены реагируют с алкенами с образованием галогензамещенных простых эфиров. При обработке гоомоаллилового спирта бромом происходит циклизация с образованием производных 3-бромтетрагидрофурана¹⁷⁰². *трет*-Бутилгипохлорит (Me_3COCl), *трет*-бутилгипобромит и *трет*-бутилгипоидит¹⁷⁰³ присоединяются к двойным связям, давая галогенированные простые *трет*-бутиловые эфиры ($\text{X}-\text{C}-\text{C}-\text{OCMe}_3$). Это удобный метод получения простых третичных эфиров. Иод и спирт превращают некоторые алкены в иодэфиры¹⁷⁰⁴. Иод, спирт и $\text{Ce}(\text{OTf})_2$ в качестве катализатора также приводят к иодэфирам¹⁷⁰⁵. Если Me_3COCl или Me_3COBr присоединяют к алкенам в присутствии избытка ROH , образуется простой эфир $\text{X}-\text{C}-\text{C}-\text{OR}$ ¹⁷⁰⁶. Виниловые простые эфиры дают β -галогенацетали¹⁷⁰⁷. Хлорацетат [раствор которого получают взаимодействием хлора с $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ в подходящем растворителе] присоединяется к алкенам, давая ацетоксигалогениды¹⁷⁰⁸. Ацетоксифториды получают при обработке алкенов CH_3COOF ¹⁷⁰⁹.

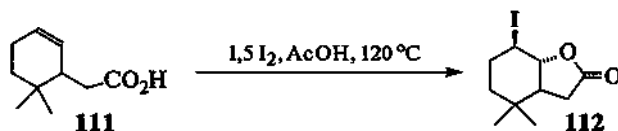
Метод присоединения иодацетила описан в реакции 15-48.

OS I, 158; IV, 130, 157; VI, 184, 361, 560; VII, 164; VIII, 5, 9.

15-41 Галогенлактонизация и галогенлактамизация

Галоген-алкоксилирование

Галогенэфиры могут образовываться при присоединении атома галогена и эфирной группы к алкенам. Ненасыщенные карбоновые кислоты дают тандем реакций образования галогенониевого иона с последующим внутримолекулярным замещением по карбоксильной группе с образованием галогензамещенных лактонов. Этот тандем присоединения X и OCOR называется *галогенлактонизацией*¹⁷¹⁰.



¹⁷⁰² Chirskaya, M. V.; Vasil'ev, A. A.; Sergovskaya, N. L.; Shovshine, S. V.; Sviridov, S. I. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8811.

¹⁷⁰³ Glover, S. A.; Goosen, A. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2005.

¹⁷⁰⁴ Sanseverino, A. M.; de Mattos, M. C. S. *Synthesis* 1998, 1584. См. Horiuchi, C. A.; Hosokawa, H.; Kanamori, M.; Muramatsu, Y.; Ochiai, K.; Takahashi, E. *Chem. Lett.* 1995, 13.

¹⁷⁰⁵ Iranpoor, N.; Shekarriz, M. *Tetrahedron* 2000, 56, 5209.

¹⁷⁰⁶ Bresson, A.; Dauphin, G.; Geneste, J.; Kergomard, A.; Lacourt, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1970, 2432; 1971, 1080.

¹⁷⁰⁷ Weissmehl, K.; Lederer, M. *Chem. Ber.* 1963, 96, 77.

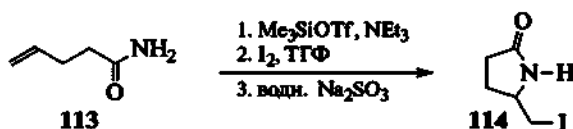
¹⁷⁰⁸ Wilson, M. A.; Woodgate, P. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1976, 141. См. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 643-644.

¹⁷⁰⁹ Rozen, S.; Lerman, O.; Kol, M.; Hebel, D. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4753.

¹⁷¹⁰ См. Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* 1990, 46, 3321; Dowle, M. D.; Davies, D. I. *Chem. Soc. Rev.* 1979, 8, 171. Список необходимых реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1870-1876. См. также Bartlett, P. A. в Morrison, J. D. *Organic Synthesis* Vol. 3, Wiley, NY, 1984, pp. 411-454, 416-425.

Наиболее распространенная версия этой реакции — *иодциклизация*¹⁷¹¹, а типичным примером служит превращение из **111** в **112**¹⁷¹². Неоднократно описывалось получение бромлактонов и, в меньшей степени, хлорлактонов. Было показано, что присоединение галогенов к ненасыщенным кислотам, как правило, ведет к галогензамещенным лактонам. В реакции также используют Γ^+ (коллидин)₂PF₆⁻¹⁷¹³, KI/персульфат натрия¹⁷¹⁴, реагенты Tl¹⁷¹⁵ и Y¹⁷¹⁶ вместе с галогенами. Описана энантиоселективная 5-эндо-галогенциклизация для гексафторфосфатидобис(коллидина) или AgSbF₆ с последующей обработкой иодом¹⁷¹⁷. Образование лактонов с хорошей энантиоселективностью обеспечивает присутствие хиральных реагентов Tl, I₂ и CuO¹⁷¹⁸. Для формирования четвертичного центра при кислородсодержащем атоме углерода лактона использовали моноклорид иода (ICl)¹⁷¹⁹. Сообщалось о применении органических катализаторов для осуществления асимметрической галогенлактонизации¹⁷²⁰. Энантиоселективную иодциклизацию производных пент-4-ен карбоновой кислоты проводили в присутствии кобальт-саленового хирального комплекса¹⁷²¹.

В случае γ,δ -ненасыщенных кислот преимущественно (как показано выше, против правила Марковникова) образуются 5-членные циклы (γ -лактоны), однако этим методом можно синтезировать и шести-, и даже четырехчленные лактоны. Благодаря *гем*-диметильному эффекту возможно также образование 7–11-членных циклов¹⁷²².



Однако образование галогензамещенных лактамов (реакция 15-43) тем же методом, что и синтез галогенлактонов, затруднено, но эту проблему удалось преодолеть. Образование трифлата из **113** с последующей

¹⁷¹¹ Corey, E. J.; Albonico, S. M.; Koelliker, V.; Schaaf, T. K.; Varma, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1491.

¹⁷¹² Yaguchi, Y.; Akiba, M.; Harada, M.; Kato, T. *Heterocycles* 1996, 43, 601.

¹⁷¹³ Honsi, F.; Rousseau, G. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 5255.

¹⁷¹⁴ Royer, A. C.; Mebane, R. C.; Swafford, A. M. *Synlett* 1993, 899.

¹⁷¹⁵ См. Cambie, R. C.; Rutledge, P. S.; Somerville, R. F.; Woodgate, P. D. *Synthesis* 1988, 1009 и ссылки, приведенные там же.

¹⁷¹⁶ Genovese, S.; Epifano, F.; Pelucchini, C.; Procopio, A.; Curini, M. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 5992.

¹⁷¹⁷ Garnier, J. M.; Robin, S.; Rousseau, G. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 3281.

¹⁷¹⁸ Inoue, T.; Kitagawa, O.; Kurumizawa, S.; Ochiai, O.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 1479.

¹⁷¹⁹ Haas, J.; Piguel, S.; Wirth, T. *Org. Lett.* 2002, 4, 297.

¹⁷²⁰ Whitehead, D. C.; Yousefi, R.; Jaganathan, A.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 3298; Zhou, L.; Tan, C. K.; Jiang, X.; Chen, F.; Yeung, Y.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 15474; Murai, K.; Matsushita, T.; Nakamura, A.; Fukushima, S.; Shimura, M.; Fujitaka, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 9174.

¹⁷²¹ Ning, Z.; Jin, R.; Ding, J.; Gao, L. *Synlett* 2009, 2291.

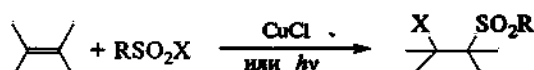
¹⁷²² Simonot, B.; Rousseau, G. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 4527.

обработкой иодом приводит к образованию иоддиактама (114)¹⁷²³. Родственная циклизация N-сульфониламиноалкенов с БСИ приводит к бром-лактамам¹⁷²⁴, а дихлор-N,N-бис(аллиламид) удалось превратить в дихлор-лактамы с участием FeCl_2 ¹⁷²⁵. Отметим, что лактамы можно синтезировать и из ненасыщенных амидов.

OS IX, 516.

15-42 Присоединение соединений серы (присоединение галогена и серы)

Алкилсульфонил-хлор-присоединение и т. п.¹⁷²⁶



Сульфонилогалогениды присоединяются к двойным связям с образованием β-галогенсульфидов в присутствии свободнорадикальных инициаторов или под действием УФ-света. В качестве катализатора особенно эффективен хлорид меди(I)¹⁷²⁷. В присутствии TsCl , ДАК и Ru -катализатора из алкенов образуются β-хлорсульфоны¹⁷²⁸. Используя комбинацию анионов ArSO_2Na , NaI и ГЦА, из алкенов получают винилсульфоны¹⁷²⁹. Субстраты с тройной связью реагируют аналогично — при этом получают β-галоген-α,β-ненасыщенные сульфоны¹⁷³⁰. По аналогичной реакции из сульфенилхлоридов (RSCl) получают β-галогентииофиры¹⁷³¹. Последняя реакция в зависимости от условий может быть свободнорадикальным или электрофильным присоединением. Присоединение MeS и Cl достигается при обработке алкена Me_3SiCl и Me_2SO ¹⁷³². Использование Me_3SiBr и Me_2SO не дает такого результата, вместо этого образуются дибромиды (реакция 15-39).

β-Иодтиоцианаты можно получить из алкенов при обработке I_2 и изотиоцианаттрибутилоловом (Bu_3SnNCS)¹⁷³³. Бромтиоцианирование можно

¹⁷²³ Knapp, S.; Rodriques, K. E. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 1803.

¹⁷²⁴ Tamaru, Y.; Kawamura, S.; Tanaka, K.; Yoshida, Z. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1063.

¹⁷²⁵ Tseng, C. K.; Teach, E. G.; Simons, R. W. *Synth. Commun.* 1984, 14, 1027.

¹⁷²⁶ При использовании общего названия группы (например, галоген) ее старшинство определяется старшинством наименьшего члена этой группы (см. ссылку 1680). Так, общее название для этого превращения будет галоген-алкилсульфонил-присоединение, так как префикс «галоген» обладает таким же старшинством, что и «фтор» — низший член этой группы.

¹⁷²⁷ Sinnreich, J.; Asscher, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1972, 1543.

¹⁷²⁸ Quebatte, L.; Thommes, K.; Severin, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7440.

¹⁷²⁹ Nair, V.; Augustine, A.; George, T. G.; Nair, L. G. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6763.

¹⁷³⁰ Amiel, Y. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 3867; Okuyama, T.; Izawa, K.; Fueno, T. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 351.

¹⁷³¹ См. Rastelkine, L.; Greichute, D.; Lin'kova, M. G.; Knunyants, I. L. *Russ. Chem. Rev.* 1977, 46, 548; Kühle, E. *Synthesis* 1971, 563.

¹⁷³² Bellesia, F.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M.; Pinetti, A. *J. Chem. Res. (S)* 1987, 238. См. также Liu, H.; Nyangulu, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5467.

¹⁷³³ Woodgate, P. D.; Janssen, S. J.; Rutledge, P. S.; Woodgate, S. D.; Cambie, R. C. *Synthesis* 1984, 1017 и ссылки, приведенные там же. См. также Watanabe, N.; Uemura, S.; Okano, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1983, 56, 2458.

провести с использованием Br_2 и тиоцианата галлия(I)¹⁷³⁴. Тиоцианат свинца(II) реагирует с терминальными алкинами в присутствии PhICl_2 , давая бис(тиоциано)алкены $[\text{ArC}(\text{SCN})-\text{CHSCN}]$ ¹⁷³⁵. Такие соединения были также получены из алкенов при использовании KSCN и FeCl_3 ¹⁷³⁶ или тиоцианата иода¹⁷³⁷. β -Галогендисульфиды, образующиеся при присоединении к алкенам арилтиосульфенилхлоридов, легко превращаются в тираны действием амида натрия или сульфида натрия¹⁷³⁸.

OS VIII, 212. См. также OS VII, 251.

15-43 Присоединение галогена и азотсодержащих групп (присоединение галогена и азота)

Диалкиламино-хлор-присоединение



При действии диалкил-N-хлораминов и кислот можно осуществить непосредственное присоединение групп R_2N и Cl к алкенам, алленам, сопряженным диенам и алкинам¹⁷³⁹. N-Галогенамиды (RCONHX) в условиях УФ-облучения или в присутствии хлорида хрома(II) присоединяют RCONH и X к двойным связям¹⁷⁴⁰. N-Бромамиды присоединяются к алкенам в присутствии катализаторов на основе переходных металлов (например, SnCl_4), образуя соответствующие β -амиды¹⁷⁴¹. Реакция TsNCl_2 , катализируемая ZnCl_2 , приводит к хлортозиламинам¹⁷⁴². Аминохлорирование алкенов проводят в атмосфере CO_2 , способствующей реакции с хлорамином-Т ($\text{ToISO}_2\text{N}^+\text{Cl}^-$)¹⁷⁴³. Эти реакции идут по свободнорадикальному механизму с первоначальной атакой катион-радикалом $\text{R}_2\text{NH}^{+\bullet}$ ¹⁷⁴⁴. Амины присоединяются к алленам в присутствии Pd-катализатора¹⁷⁴⁵. Смесь N-(2-нозил) NCl_2 и N-(2-нозил) NH^+Na^+ в присутствии катализатора CuOTf реагирует с сопряженными сложными

1734 Cambie, R. C.; Larsen, D. S.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1981, 58.

1735 Prakash, O.; Sharma, V.; Batra, H.; Moriarty, R. M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 553.

1736 Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Gupta, M. K. *Synthesis* 2004, 1983.

1737 Обсуждения влияния заместителей см Brammer, C. N.; Nelson, D. J.; Li, R. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 3237.

1738 Fujisawa, T.; Kobori, T. *Chem. Lett.* 1972, 935; Capozzi, F.; Capozzi, G.; Menichetti, S. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4177.

1739 См. Mirskova, A. N.; Drozdova, T. I.; Levkovskaya, G. G.; Voronkov, M. G. *Russ. Chem. Rev.* 1989, 58, 250; Neale, R. S. *Synthesis* 1971, 1.

1740 Tuailon, J.; Couture, Y.; Lessard, J. *Can. J. Chem.* 1987, 65, 2194 и другие работы в этой серии. В целях ознакомления см. Labeish, N. N.; Petrov, A. A. *Russ. Chem. Rev.* 1989, 58, 1048.

1741 Yeung, Y.-Y.; Gao, X.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 9644.

1742 Wei, H.-X.; Ki, S. H.; Li, G. *Tetrahedron* 2001, 57, 3869.

1743 Minakata, S.; Yoneda, Y.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M. *Org. Lett.* 2006, 8, 967.

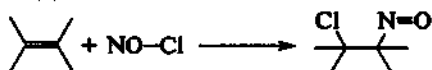
1744 См. Chow, Y. L.; Danen, W. C.; Nelson, S. F.; Rosenblatt, D. H. *Chem. Rev.* 1978, 78, 243.

1745 Besson, L.; Goré, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3857.

эфирами, при этом образуются вицинальные (*E*)-3-хлор-2-аминоэфиры¹⁷⁴⁶. Реакцию также проводят в ионных жидкостях¹⁷⁴⁷.

15-44 Присоединение NOX и NO₂X (присоединение галогена и азота)

Нитрозо-хлор-присоединение



При присоединении NOCl к алкенам возможно образование трех продуктов: β-галогензамещенного нитрозосоединения, оксима или β-галогензамещенного нитросоединения¹⁷⁴⁸. Первоначально всегда образуется β-галогеннитрозосоединения¹⁷⁴⁹, но они устойчивы только в том случае, если у атома углерода, связанного с азотом, нет атомов водорода. Если же с этим атомом углерода связан водород, то нитрозосоединение таутомеризуется в оксим: $\text{H}-\text{C}-\text{N}=\text{O} \rightarrow \text{C}=\text{N}-\text{OH}$.

В случае некоторых алкенов первоначально образующееся β-галогензамещенное нитрозосоединение окисляется под действием NOCl в β-галогеннитросоединение¹⁷⁵⁰. Субстрат может содержать многие функциональные группы, например, COOH, COOR, CN, OR, которые не мешают проведению реакции. В большинстве случаев, по-видимому, реакции идут по простому электрофильному механизму и происходит *анти*-присоединение, хотя имеются сообщения и о *син*-присоединении¹⁷⁵¹. Взаимодействие идет по правилу Марковникова, при этом NO (положительно заряженная часть) присоединяется к более гидрогенизированному атому углерода.

Нитрилхлорид (NO₂Cl) также присоединяется к алкенам, давая β-галогензамещенные нитросоединения, но этот процесс носит свободно-радикальный характер. Группа NO₂ присоединяется к наименее замещенному атому углерода¹⁷⁵². Нитрилхлорид также присоединяется по тройной связи, давая ожидаемые 1-нитро-2-хлорзамещенные алкены¹⁷⁵³. Присоединение FNO₂ к алкенам¹⁷⁵⁴ осуществляют при обработке их HF в HNO₃¹⁷⁵⁵ либо добавлением алкена к раствору тетрафторбората нитрония (NO₂⁺BF₄⁻, см. реакцию 11-2) в 70%-м растворе полифтороводорода в пиридине¹⁷⁵⁶ (см. также реакцию 15-37).

OS IV, 711; V, 266, 863.

¹⁷⁴⁶ Li, G.; Wei, H.-X.; Kim, S. H. *Tetrahedron* 2001, 57, 8407.

¹⁷⁴⁷ Xu, X.; Kotti, S. R. S. S.; Liu, J.; Cannon, J. F.; Headley, A. D.; Li, G. *Org. Lett.* 2004, 6, 4881.

¹⁷⁴⁸ См. Kadzyauskas, P. P.; Zefirov, N. S. *Russ. Chem. Rev.* 1968, 37, 543.

¹⁷⁴⁹ См. Gowenlock, B. G.; Richter-Addo, G. B. *Chem. Rev.* 2004, 104, 3315.

¹⁷⁵⁰ Shvekhgeimer, G. A.; Smirnyagin, V. A.; Sadykov, R. A.; Novikov, S. S. *Russ. Chem. Rev.* 1968, 37, 351.

¹⁷⁵¹ См. Meinwald, J.; Meinwald, Y. C.; Baker, III, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 4074.

¹⁷⁵² Shechter, H. *Rec. Chem. Prog.* 1964, 25, 55–76.

¹⁷⁵³ Schlubach, H. H.; Braun, A. *Liebigs Ann. Chem.* 1959, 627, 28.

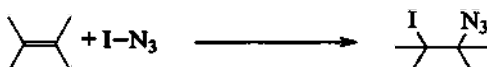
¹⁷⁵⁴ Sharts, C. M.; Sheppard, W. A. *Org. React.* 1974, 21, 125–406, pp. 236–243.

¹⁷⁵⁵ Kaunyan, I. L.; German, L. S.; Rozhkov, I. N. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* 1963, 1794.

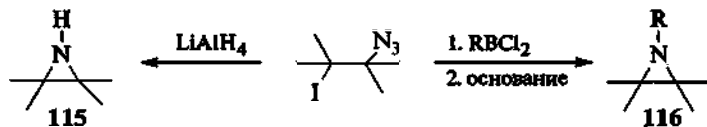
¹⁷⁵⁶ Olah, G. A.; Nojima, M. *Syntheses* 1973, 785.

15-45 Присоединение XN_3 (присоединение галогена и азота)

Азидо-иод-присоединение



Присоединении иодазида к двойным связям дает β -иодзамещенные азиды¹⁷⁵⁷. Реагент готовят *in situ* из $\text{KI}-\text{NaN}_3$ в присутствии системы оксон/влажный оксид алюминия¹⁷⁵⁸. Реакция происходит как стереоспецифичное *анти*-присоединение, что указывает на механизм с образованием интермедиата типа циклического иона иодония¹⁷⁵⁹. В реакцию вводились многие соединения, содержащие двойную связь, включая аллены¹⁷⁶⁰ и α,β -ненасыщенные кетоны. Аналогичные реакции проведены с BrN_3 ¹⁷⁶¹ и ClN_3 . В случае ациклических сопряженных диенов наблюдается 1,4-присоединение¹⁷⁶². Реакции BrN_3 протекают как по электрофильному, так и по свободнорадикальному механизму¹⁷⁶³, тогда как присоединение ClN_3 носит главным образом свободнорадикальный характер¹⁷⁶⁴. При присоединении моноазида иода (IN_3) к тройным связям образуются β -иод- α,β -непредельные азиды¹⁷⁶⁵.



β -Иодзамещенные азиды можно восстановить до азиридинов (115)¹⁷⁶⁶ действием алкоголида лития или превратить в N-алкил- или N-арилазиридины (116) действием алкил- или арилдихлорборанов с последующей обработкой основанием¹⁷⁶⁷. В обоих случаях азид вначале восстанавливается до соответствующего амина (первичного или вторичного), а затем следует реакция циклизации (реакция 10-31). Однако при использовании хлорамина-T ($\text{TsNCl}^-\text{Na}^+$) и 10%-го пербромид бромид пиридиния реакция с алкенами сразу приводит к N-тозилазиридинам¹⁷⁶⁸.

OS VI, 893.

¹⁷⁵⁷ Dehnicke, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1979, 18, 507; Hassner, A. *Acc. Chem. Res.* 1971, 4, 9; Biffin, M. E. C.; Miller, J.; Paul, D. B. в Patai, S. *The Chemistry of the Azido Group*, Wiley, NY, 1971, pp. 136-147. См. Nair, V.; George, T. G.; Sheeba, V.; Augustine, A.; Balagopal, L.; Nair, L. G. *Synlett* 2000, 1597.

¹⁷⁵⁸ Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1201.

¹⁷⁵⁹ См., однако, Cambie, R. C.; Hayward, R. C.; Rutledge, P. S.; Smith-Palmer, T.; Swedlund, B. E.; Woodgate, P. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 180.

¹⁷⁶⁰ Hassner, A.; Keogh, J. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2767.

¹⁷⁶¹ Olah, G. A.; Wang, Q.; Li, X.; Prakash, G. K. S. *Synlett* 1990, 487.

¹⁷⁶² Hassner, A.; Keogh, J. *Tetrahedron Lett.* 1975, 1575.

¹⁷⁶³ Hassner, A.; Teeter, J. S. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 2176.

¹⁷⁶⁴ См. Cambie, R. C.; Jurlina, J. L.; Rutledge, P. S.; Swedlund, B. E.; Woodgate, P. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1982, 327. См. также Hassner, A. *Intra-Sci. Chem. Rep.*, 1970, 4, 109.

¹⁷⁶⁵ Hassner, A.; Isbister, R. J.; Friederang, A. *Tetrahedron Lett.* 1969, 2939.

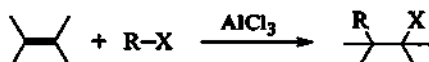
¹⁷⁶⁶ Hassner, A.; Matthews, G. J.; Fowler, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 5046.

¹⁷⁶⁷ Levy, A. B.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 4067.

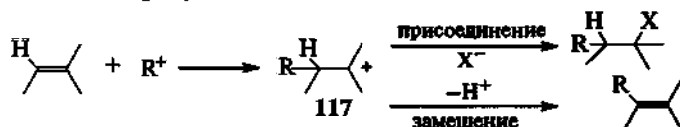
¹⁷⁶⁸ Ali, S. I.; Nikalje, M. D.; Sudalai, A. *Org. Lett.* 1999, 1, 705.

15-46 Присоединение алкилгалогенидов (присоединение галогена и углерода)

Алкил-галоген-присоединение¹¹³⁵



Алкилгалогениды присоединяются к алкенам в присутствии катализаторов Фриделя—Крафтса, чаще всего AlCl_3 ¹⁷⁶⁹. Наилучшие выходы достигаются для третичных групп R. Можно использовать также вторичные группы; в случае первичных образуются продукты перегруппировки (так же как в реакции 11-11). Атакующей частицей является карбокатион, получающийся при взаимодействии алкилгалогенида с катализатором (см. реакцию 11-11)¹⁷⁷⁰. Присоединение следует правилу Марковникова. Метил- и этилгалогениды, для которых перегруппировка невозможна, вообще не вступают в реакцию. Побочно протекает замещение, что обусловлено потерей протона карбокатионом (117), образовавшимся в результате атаки исходного карбокатиона на двойную связь. Для сопряженных диенов наблюдается 1,4-присоединение¹⁷⁷¹. При присоединении к тройным связям образуются винилгалогениды¹⁷⁷².



Присоединение CCl_4 , BrCCl_3 , ICF_3 и других простых полигалогеналканов к двойным связям приводит к хорошим выходам продуктов¹⁷⁷³. Эти реакции представляют собой свободнорадикальное присоединение, и для них необходимо инициирование¹⁷⁷⁴ пероксидами, галогенидами металлов (например, FeCl_2 , CuCl)¹⁷⁷⁵, Ru-катализатором¹⁷⁷⁶ или УФ-светом. В результате первоначальной атаки образуется наиболее стабильный промежуточный радикал, как и в большинстве свободнорадикальных реакций с алкенами:



¹⁷⁶⁹ Schermerling, L. в Olah, G. A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Vol. 2, Wiley, NY, 1964, pp. 1133–1174; Mayr, H.; Schade, C.; Rubow, M.; Schneider, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1987, 26, 1029.

¹⁷⁷⁰ См. Pock, R.; Mayr, H.; Rubow, M.; Wilhelm, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 7767.

¹⁷⁷¹ Kolyaskina, Z. N.; Petrov, A. A. *J. Gen. Chem. USSR* 1962, 32, 1067.

¹⁷⁷² См. Maroni, R.; Melloni, G.; Modena, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1973, 2491; 1974, 353.

¹⁷⁷³ См. Freidlina, R. Kh.; Velichko, F. K. *Syntheses* 1977, 145; Freidlina, R. Kh.; Chukovskaya, E. C. *Syntheses* 1974, 477.

¹⁷⁷⁴ О других инициаторах см. Tsuji, J.; Sato, K.; Nagashima, H. *Tetrahedron* 1985, 41, 393; Phelps, J. C.; Bergbreiter, D. E.; Lee, G. M.; Villani, R.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 3915.

¹⁷⁷⁵ См. Martin, P.; Steiner, E.; Streith, J.; Winkler, T.; Bellus, D. *Tetrahedron* 1985, 41, 4057; Mitani, M.; Nakayama, M.; Koyama, K. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 4457.

¹⁷⁷⁶ Simai, F.; Wlodarczak, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 2689.

Полигалогеналканы присоединяются к галогенированным алкенам в присутствии $AlCl_3$ по электрофильному механизму. Эта реакция известна под названием реакции Принса (не путать с другой реакцией Принса, 16-54)¹⁷⁷⁷.

Присоединение α -иодлактонов к алкенам можно провести в присутствии BEt_3/O_2 ¹⁷⁷⁸. Другие сложные α -иодэфиры присоединяются в аналогичных условиях с образованием лактонов¹⁷⁷⁹. Сложные иодэфиры также присоединяются к алкенам в присутствии BEt_3 с образованием иодэфиров, которые не подвергаются циклизации¹⁷⁸⁰.

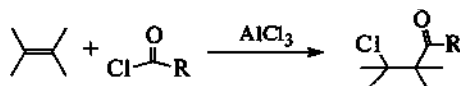
Для проведения циклизации был использован вариант свободнорадикальной реакции (см. реакцию 15-30).

Другие методы присоединения R и I по тройной связи обсуждаются при рассмотрении реакции 15-23.

OS II, 312; IV, 727; V, 1076; VI, 21; VII, 290.

15-47 Присоединение ацилгалогенидов (присоединение галогена и углерода)

Ацил-галоген-присоединение



В присутствии катализаторов Фриделя–Крафтса ацилгалогениды присоединяются ко многим алкенам. В реакцию вводились алкены с прямой цепью, а также разветвленные и циклические алкены. С субстратами, содержащими функциональные группы иные, чем галоген¹⁷⁸¹, реакция идет с трудом. Механизм этой реакции аналогичен механизму реакции 15-46, и здесь тоже с присоединением конкурирует замещение (реакция 12-16). Повышение температуры способствует увеличению доли продукта замещения¹⁷⁸², а хорошие выходы продуктов присоединения достигаются при поддержании температуры ниже 0°C. Сопряженные диены в эту реакцию обычно не вступают из-за доминирующей полимеризации¹⁷⁸³. Иодацетаты получают из алкенов при использовании иода и $Pb(OAc)_4$ в уксусной кислоте¹⁷⁸⁴. Известны варианты с применением Rh-катализатора¹⁷⁸⁵. Реакцию можно проводить для соединений с тройной связью с получением соединений формулы: $RCO-C\equiv C-Cl$ ¹⁷⁸⁶. Формильную группу и галоген можно присоединить по тройной связи при действии

¹⁷⁷⁷ Обзор по фторалкенам: Paleta, O. *Fluorine Chem. Rev.* 1977, 8, 39.

¹⁷⁷⁸ Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Synlett* 1998, 1351.

¹⁷⁷⁹ Yorimitsu, H.; Nakamura, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 8604.

¹⁷⁸⁰ Baciocchi, E.; Muraglia, E. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2763.

¹⁷⁸¹ См. Groves, J. K. *Chem. Soc. Rev.* 1972, 1, 73; Nenitzescu, C. D.; Balaban, A. T. в Olah, G. A. *Friedel–Crafts and Related Reactions*, Vol. 3, Wiley, NY, 1964, pp. 1033–1152.

¹⁷⁸² Jones, N.; Taylor, H. T.; Rudd, E. *J. Chem. Soc.* 1961, 1342.

¹⁷⁸³ См. Melikyan, G. G.; Babayan, E. V.; Atanesyan, K. A.; Badanyan, Sh. O. *J. Org. Chem. USSR* 1984, 20, 1884.

¹⁷⁸⁴ Bedekar, A. V.; Nair, K. B.; Soman, R. *Synth. Commun.* 1994, 24, 2299.

¹⁷⁸⁵ Hua, R.; Onozawa, S.-y.; Tanaka, M. *Chemistry: European J.* 2005, 11, 3621.

¹⁷⁸⁶ См. Brownstein, S.; Morrison, A.; Tan, L. K. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2796.

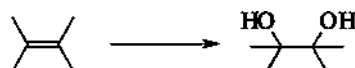
N,N-дизамещенных формамидов и оксихлорида фосфора (условия Вильсмайера, реакция 11-18)¹⁷⁸⁷. В присутствии Rh-катализатора хлорформаты присоединяются к алленам, при этом образуются β-хлор-β,γ-ненасыщенные сложные эфиры¹⁷⁸⁸.

OS IV, 186; VI, 883; VIII, 254.

Б. Присоединение кислорода, азота, серы к одному или обоим атомам углерода ненасыщенной связи

15-48 Дигидроксилирование и диалкоксилирование (присоединение двух атомов кислорода)

Дигидроксиприсоединение; диалкоксиприсоединение



Присоединение двух OH-групп к двойной связи (дигидроксилирование) можно осуществить при помощи многих реагентов¹⁷⁸⁹, наиболее широко используется OsO_4 ¹⁷⁹⁰, впервые примененный Криге в 1936 г.¹⁷⁹¹, а также щелочной KMnO_4 ¹⁷⁹². Под действием любого из этих реагентов происходит *син*-присоединение с наименее затрудненной стороны двойной связи. Менее замещенные двойные связи алкенов окисляются быстрее, чем более замещенные¹⁷⁹³. В ходе присоединения перманганата к алкенам образуется промежуточный марганцевый эфир (118), который в щелочных условиях разлагается. Строение переходного состояния и энергетика перманганатного окисления были изучены методами молекулярной механики¹⁷⁹⁴. Реакцию расщепления 118 катализируют основания путем координации со сложным эфиром. Для *цис*-дигидроксилирования алкенов может быть использован альтернативный комплекс¹⁷⁹⁵. Присоединение тетраоксида осмия происходит довольно медленно, но почти количественно с образованием циклического осмиевого эфира (например, 119) в качестве интермедиата¹⁷⁹⁶, который в некоторых случаях даже можно выделить, но

¹⁷⁸⁷ Yen, V. Q. *Ann. Chim. (Paris)* 1962, [13] 7, 785.

¹⁷⁸⁸ Hua, R.; Tanaka, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2367.

¹⁷⁸⁹ См. Hudlicky, M. *Oxidations in Organic Chemistry*, American Chemical Society, Washington, 1990, pp. 67–73; Haines, A. H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds* Academic Press, NY, 1985, pp. 73–98, 278–294; Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds* Academic Press, NY, 1981, pp. 162–171, 294–296. Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 996–1003.

¹⁷⁹⁰ См. Schröder, M. *Chem. Rev.* 1980, 80, 187; Norrby, P.-O.; Gable, K. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1996, 171; Lohray, B. B.; Bhushan, V. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5113.

¹⁷⁹¹ Criegee, R. *Liebigs Ann. Chem.* 1936, 522, 75.

¹⁷⁹² См. Fatiadi, A. J. *Synthesis* 1987, 85; Nelson, D. J.; Henley, R. L. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 6375.

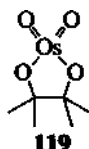
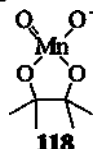
¹⁷⁹³ Crispino, G. A.; Jeong, K.-S.; Kolb, H. C.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 3785.

¹⁷⁹⁴ Wiberg, K. B.; Wang, Y.-g.; Sklenak, S.; Deutsch, C.; Trucks, G. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 11537.

¹⁷⁹⁵ de Boer, J. W.; Brinksma, J.; Browne, W. R.; Meetsma, A.; Alsters, P. L.; Hage, R.; Ferlinga, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 7990.

¹⁷⁹⁶ См. Jørgensen, K. A.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 1867.

обычно разлагают в этанольном растворе сульфита натрия (Na_2SO_3) или под действием других реагентов¹⁷⁹⁷.



Основной недостаток применения OsO_4 заключается в том, что он дорог и высокотоксичен. Однако такого же результата можно добиться с малыми количествами этого реагента, если применить катализ N-оксидом N-метилморфолина (NMO)¹⁷⁹⁸, *трет*-бутилгидропероксидом в щелочных растворах¹⁷⁹⁹, H_2O_2 ¹⁸⁰⁰, надкислотами¹⁸⁰¹, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ ¹⁸⁰² и негемовым железом¹⁸⁰³. Было показано, что связанный с полимером¹⁸⁰⁴ и инкапсулированный OsO_4 дает диолы в присутствии NMO¹⁸⁰⁵, так же как и OsO_4^{2-} на ионообменных смолах¹⁸⁰⁶. Описано дигидроксилирование в ионных жидкостях¹⁸⁰⁷. Для катализа дигидроксилирования были использованы и другие металлы, включая Fe¹⁸⁰⁸ или Ru¹⁸⁰⁹ с H_2O_2 . Каталитические количества K_2OsO_4 с цинхониевыми алкалоидами на упорядоченном неорганическом носителе в присутствии $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ дают *цис*-диолы¹⁸¹⁰.

Перманганат калия представляет собой сильный окислитель, он может окислить гликоли¹⁸¹¹, являющиеся продуктами этой реакции (см. реакции 19-7 и 19-10). В кислых и нейтральных растворах перманганат калия всегда окисляет гликоли, поэтому синтезировать их этим методом невозможно. Гликоли получают действием щелочных растворов перманганата калия¹⁸¹², но необходимо, чтобы условия были мягкими. Даже при этом

¹⁷⁹⁷ Ogino, T.; Hasegawa, K.; Hoshino, E. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 2653. См., однако, Freeman, F.; Kappos, J. C. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 2730 и другие работы в этой серии.

¹⁷⁹⁸ Iwasawa, N.; Kato, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* 1988, 1721. См. также Ray, R.; Matteson, D. S. *Tetrahedron Lett.* 1980, 449.

¹⁷⁹⁹ Akashi, K.; Palermo, R. E.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2063.

¹⁸⁰⁰ См. Usui, Y.; Sato, K.; Tanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5623.

¹⁸⁰¹ Bergstad, K.; Piet, J. J. N.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2545.

¹⁸⁰² Torii, S.; Liu, P.; Tanaka, H. *Chem. Lett.* 1995, 319; Soderquist, J. A.; Rane, A. M.; López, C. J. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1893. См. Corey, E. J.; Noe, M. C.; Grogan, M. J. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 6427; Imada, Y.; Saito, T.; Kawakami, T.; Murahashi, S.-I. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5081 — окисление с использованием асимметричного лиганда.

¹⁸⁰³ Chen, K.; Costas, M.; Kim, J.; Tipton, A. K.; Que, Jr., L. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 3026.

¹⁸⁰⁴ Ley, S. V.; Ramarao, C.; Lee, A.-L.; Ostergaard, N.; Smith, S. C.; Shirley, I. M. *Org. Lett.* 2003, 5, 185.

¹⁸⁰⁵ Nagayama, S.; Endo, M.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 6094.

¹⁸⁰⁶ Choudary, B. M.; Chowdari, N. S.; Jyothi, K.; Kantam, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5341.

¹⁸⁰⁷ Closson, A.; Johansson, M.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Commun.* 2004, 1494; Branco, L. C.; Serbanovic, A.; da Ponte, M. N.; Afonso, C. A. M. *Chem. Commun.* 2005, 107.

¹⁸⁰⁸ Oldenburg, P. D.; Shteinman, A. A.; Que, Jr., L. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 15672.

¹⁸⁰⁹ Yip, W.-P.; Ho, C.-M.; Zhu, N.; Lau, T.-C.; Che, C.-M. *Chemistry: Asian J.* 2008, 3, 70.

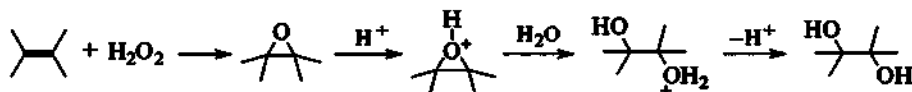
¹⁸¹⁰ Motorina, I.; Crudden, C. M. *Org. Lett.* 2001, 3, 2325.

¹⁸¹¹ См. Wolfe, S.; Ingold, C. F.; Lemieux, R. U. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 938; Wolfe, S.; Ingold, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 940. См. также Lohray, B. B.; Bhushan, V.; Kumar, R. K. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1375.

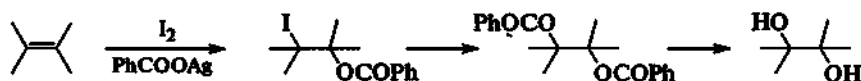
¹⁸¹² См. Taylor, J. E.; Green, R. *Can. J. Chem.* 1985, 63, 2777.

выходы редко превышают 50%, хотя их можно увеличить в условиях межфазного катализа¹⁸¹³ или интенсивным перемешиванием¹⁸¹⁴. Хорошие выходы диолов также получаются при использовании ультразвука с перманганатом¹⁸¹⁵. Эта реакция служит основой *пробы Байера* на двойную связь. Окислению не мешает наличие ряда функциональных групп, в частности трихлорацетамидных¹⁸¹⁶.

анти-Гидроксилирование можно осуществить обработкой H_2O_2 и муравьиной кислотой. В этом случае сначала происходит эпексидирование (реакция 15-50), а затем S_N2 -реакция, что дает в итоге *анти*-присоединение:



При использовании *m*-хлорнадбензойной кислоты и воды можно добиться того же результата в одну стадию¹⁸¹⁷. Общее *анти*-присоединение можно осуществить по *методу Прево*. Для этого алкен обрабатывают иодом и бензоатом серебра, взятых в молярном соотношении 1 : 2. Первоначально происходит *анти*-присоединение с образованием β -галогензамещенного бензоата, как показано ниже на схеме, который можно было выделить. Однако в обычных условиях проведения реакции иод замещается на вторую группу PhCOO . Это превращение происходит как нуклеофильное замещение с участием соседней группы (см. т. 2, разд. 10.3), поэтому в продукте сохраняется взаимное *анти*-расположение групп. При гидролизе такого сложного эфира конфигурация не изменяется.



Метод Вудворда похож на метод Прево, но дает продукт общего *син*-гидроксилирования¹⁸¹⁸. Алкен обрабатывается иодом и ацетатом серебра (в молярном соотношении 1:1) в уксусной кислоте, содержащей воду. И здесь первоначально образуется β -галогензамещенный сложный эфир; реакция идет как *анти*-присоединение с последующим нуклеофильным замещением иода. Однако присутствие воды препятствует реализации механизма с анхимерным содействием из-за сольватации сложноефирной группы и реакция протекает как обычный S_N2 -процесс¹⁸¹⁹, поэтому

¹⁸¹³ См. Ogino, T.; Mochizuki, K. *Chem. Lett.* 1979, 443.

¹⁸¹⁴ Taylor, J. E.; Williams, D.; Edwards, K.; Otonnaa, D.; Samanich, D. *Can. J. Chem.* 1984, 62, 11; Taylor, J. E. *Can. J. Chem.* 1984, 62, 2641.

¹⁸¹⁵ Varma, R. S.; Naicker, K. P. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 7463.

¹⁸¹⁶ Donohoe, T. J.; Blades, K.; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Winter, J. J. G.; Helliwell, M.; Newcombe, N. J.; Stemp, G. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7946.

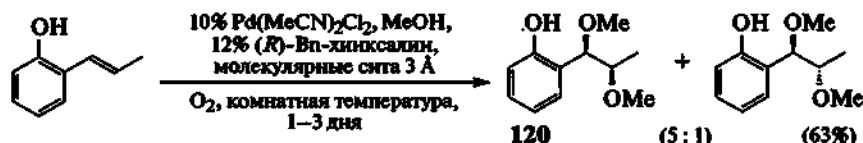
¹⁸¹⁷ Fringuelli, F.; Germani, R.; Pizzo, F.; Savelli, G. *Synth. Commun.* 1989, 19, 1939.

¹⁸¹⁸ См. Brimble, M. A.; Nairn, M. R. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 4801.

¹⁸¹⁹ О других возможных механизмах см. Woodward, R. B.; Brucher, Jr., F. V. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 209.

получающийся моноацетат имеет *син*-конфигурацию, а гидролиз дает гликоль, представляющий собой продукт общего *син*-присоединения. В случае циклических тризамещенных алкенов как метод Вудворда, так и метод Прево могут приводить к алиловым спиртам и кетонам, а не к обычным продуктам [554]. Несмотря на то что метод Вудворда дает продукт *син*-присоединения, полученное соединение может отличаться от продукта, получаемого с помощью OsO_4 или KMnO_4 , так как *син*-присоединение в этом случае происходит с более затрудненной стороны алкена¹⁸²⁰. Реакции по методам Прево и Вудворда¹⁸²¹ с высокими выходами были проведены при использовании ацетата и бензоата таллия(I) вместо карбоксилатов серебра¹⁸²². Циклические сульфаты можно синтезировать из алкенов по реакции с PhIO и $\text{SO}_3 \cdot \text{DMFA}$ ¹⁸²³. Диацетаты были получены из алкенов путем катализируемой Cu реакции с $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ в качестве окислителя¹⁸²⁴. В аналогичной реакции, катализируемой Pd/Cu , окислителем служит O_2 ¹⁸²⁵.

Возможна реакция диалкоксилирования. Реакция арилалкенов с CH_3OH , O_2 и Pd -катализатором ведет к диметоксисоединениям (120) с умеренной энантиоселективностью при использовании хиральных лигандов¹⁸²⁶.



Дигидроксилирование алкенов типа RCH=CH_2 можно провести энантиоселективно, а присоединение к RCH=CHR' — и диастереоселективно¹⁸²⁷, и энантиоселективно¹⁸²⁸ при использовании хиральных добавок или хиральных катализаторов¹⁸²⁹ (например, 121 или 122 — производных природных хинина и хинуклидина)¹⁸³⁰ в реакции

¹⁸²⁰ См. также Corey, E. J.; Das, J. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 4217.

¹⁸²¹ См. Horiuchi, C. A.; Satoh, J. Y. *Chem. Lett.* 1988, 1209; Campi, E. M.; Deacon, G. B.; Edwards, G. L.; Fitzroy, M. D.; Giunta, N.; Jackson, W. R.; Trainor, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 407.

¹⁸²² Cambie, R. C.; Hayward, R. C.; Roberts, J. L.; Rutledge, P. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1974, 1858, 1864; Cambie, R. C.; Rutledge, P. S. *Org. Synth.* VI, 348.

¹⁸²³ Robinson, R. I.; Woodward, S. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1655.

¹⁸²⁴ Seayad, J.; Seayad, A. M.; Chai, C. L. L. *Org. Lett.* 2010, 12, 1412.

¹⁸²⁵ Schultz, M. J.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 1460.

¹⁸²⁶ Zhang, Y.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 3076.

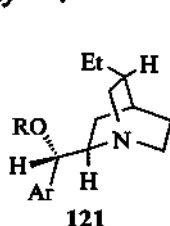
¹⁸²⁷ О диастереоселективности, но не об энантиоселективности присоединения OsO_4 см. Vedejs, E.; McClure, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 1094; Evans, D. A.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1698.

¹⁸²⁸ Lohray, B. B. *Tetrahedron Asymmetry* 1992, 3, 1317; Zaitsev, A. B.; Adolfsson, H. *Synthesis* 2006, 1725.

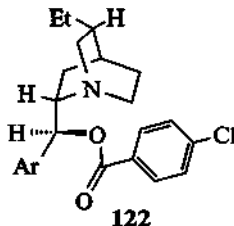
¹⁸²⁹ McNamara, C. A.; King, F.; Bradley, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8527; Jiang, R.; Kuang, Y.; Sun, X.; Zhang, S. *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 743.

¹⁸³⁰ Wai, J. S. M.; Marko, I.; Svendsen, J. S.; Finn, M. G.; Jacobsen, E. N.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 1123; Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Beller, M.; Chens, H.; Hartung, J.; Kawanami, Y.; Lübben, D.; Manoury, E.; Ogino, Y.; Shibata, T.; Ukita, T. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4585.

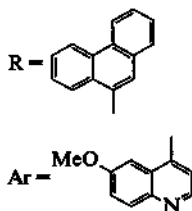
с OsO_4 , называемой *асимметрическим дигидроксилированием по Шарплессу*¹⁸³¹.



121
9'-фенантрилиловый эфир
дигидрохинидина



122
n-хлорбензоат
дигидрохинидина



Используются также и другие хиральные лиганды¹⁸³², например цинхо-
ниевые алкалоиды, нанесенные на полимер¹⁸³³ или силикагель¹⁸³⁴. Эти
амины связываются с OsO_4 *in situ* как хиральные лиганды, обуславливая
асимметричность присоединения¹⁸³⁵. Такие реакции проводят как
стехиометрическими, так и каталитическими методами¹⁸³⁶. Каталитические
методы распространены для сопряженных кетонов¹⁸³⁷ и сопряжен-
ных диенов, которые диастереоселективно образуют тетрагидроксисо-
единения¹⁸³⁸. Асимметрическое дигидроксилирование также описано
для хиральных алкенов¹⁸³⁹. Лиганды 121 и 122 не только обеспечивают
энантиоселективное присоединение, но и ускоряют реакцию, так что их
можно использовать не только в тех случаях, когда требуется добиться
стереоселективности присоединения¹⁸⁴⁰. Хотя 121 и 122 не являются
энантиомерами, они приводят к энантиоселективному присоединению
к данному алкену с противоположным результатом; например стирол
преимущественно дает (*R*)-диол с 121 и (*S*)-диол с 122¹⁸⁴¹. Сообщалось

¹⁸³¹ Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* 1994, 94, 2483. См. также Smith, M. B. *Organic Syntheses*, 3rd ed., Wavefunction Inc./Elsevier, Irvine, CA/London, England, 2010, pp. 294–301.

¹⁸³² Wang, L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 7568; Xu, D.; Crispino, G. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 7570; Rosini, C.; Tanturi, R.; Pertici, P.; Salvadori, P. *Tetrahedron Asymmetry* 1996, 7, 2971; Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2768.

¹⁸³³ Bolm, C.; Gerlach, A. *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 21. В целях ознакомления см. Karjalainen, J. K.; Hormi, O. E. O.; Sherrington, D. C. *Tetrahedron Asymmetry* 1998, 9, 1563.

¹⁸³⁴ Song, C. E.; Yang, J. W.; Ha, H.-J. *Tetrahedron Asymmetry* 1997, 8, 841.

¹⁸³⁵ См. Corey, E. J.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 319; Norrby, P.-O.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 8470; Wu, Y.-D.; Wang, Y.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1362. См. также Nelson, D. W.; Gypser, A.; Ho, P. T.; Kolb, H. C.; Kondo, T.; Kwong, H.-L.; McGrath, D. V.; Rubin, A. E.; Norrby, P.-O.; Gable, K. P.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 1840.

¹⁸³⁶ См. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L.; Stefanelli, S. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 3139; Hiram, M.; Oishi, T.; Itô, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 665.

¹⁸³⁷ Walsh, P. J.; Sharpless, K. B. *Synlett* 1993, 605.

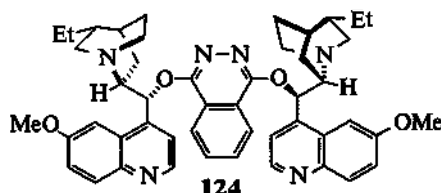
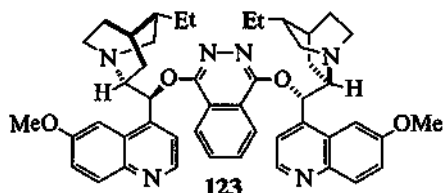
¹⁸³⁸ Park, C. Y.; Kim, B. M.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 1003.

¹⁸³⁹ Oishi, T.; Iida, K.; Hiram, M. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3573.

¹⁸⁴⁰ См. Jacobsen, E. N.; Marko, I.; France, M. B.; Svendsen, J. S.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 737.

¹⁸⁴¹ Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schröder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 1968.

об использовании ионных жидкостей в асимметрическом дигидроксилировании¹⁸⁴².



Для улучшения и облегчения реакции в комбинации с осмиевым реагентом используют два производных фталазина¹⁸⁴³ — (DHQD)₂PHAL (123) и (DHQ)₂PHAL (124) — они коммерчески доступны как AD-mix-β (использующий 123) и AD-mix-α (использующий 124). Катализатор 123 готовят из дигидрохинидина (DHQD) и 1,4-дихлорфталазина (PHAL), а 124 — из дигидрохинина (DHQ) и PHAL. Фактически окисление с применением α- и β-AD-mix, использующих 124 и 123 соответственно, проводят смесью осмата калия [K₂OsO₂(OH)₆], порошка K₃FeCN₆ и порошка K₂CO₃ в водных растворителях¹⁸⁴³. Исследования показывают, что осмилирование не всегда проходит по более богатой электронами двойной связи. Известны случаи, когда преимущественно реагирует менее обогащенная электронами двойная связь, и такое предпочтение может усиливаться использованием реагентов AD-типа, которые создают серьезные стерические препятствия для всей системы¹⁸⁴⁴. Эти добавки применяют в сочетании с микрокапсулированным OsO₄¹⁸⁴⁵, также используют 123 на полимерной подложке¹⁸⁴⁶. Описано асимметрическое дигидроксилирование, катализируемое нанесенным на ионный полимер OsO₄¹⁸⁴⁷. Сообщалось о применении каталитических количеств флавина¹⁸⁴⁸. Для получения диолов с высокой энантиоселективностью подходит как 123¹⁸⁴⁹, так и 124¹⁸⁵⁰. Окисление терминальных алкенов AD-mix, а затем обработка TEMPO/NaOCl/NaOCl₂ ведет к α-гидроксикарбоновым кислотам с высокой энантиоселективностью¹⁸⁵¹.

Энантиоселективное и диастереоселективное присоединение проводили также с участием специально приготовленных производных OsO₄, содержащих хиральные лиганды¹⁸⁵², и действием OsO₄ на алкены,

¹⁸⁴² См. Branco, L. C.; Afonso, C. A. M. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4381.

¹⁸⁴³ Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kiyong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2768.

¹⁸⁴⁴ В целях ознакомления см. Français, A.; Bedel, O.; Haudrechy, A. *Tetrahedron* 2008, 64, 2495.

¹⁸⁴⁵ Kobayashi, S.; Ishida, T.; Akiyama, R. *Org. Lett.* 2001, 3, 2649.

¹⁸⁴⁶ Kuang, Y.-Q.; Zhang, S.-Y.; Wei, L.-L. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 5925.

¹⁸⁴⁷ Lee, B. S.; Mahajan, S.; Janda, K. D. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4491.

¹⁸⁴⁸ Jonsson, S. Y.; Adolfsson, H.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* 2001, 3, 3463.

¹⁸⁴⁹ Krief, A.; Colaux-Castillo, C. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4189.

¹⁸⁵⁰ Junttila, M. H.; Hormi, O. E. O. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4816.

¹⁸⁵¹ Aladro, F. J.; Guerra, I. M.; Moreno-Dorado, F. J.; Bustamante, J. M.; Jorge, Z. D.; Massanet, G. M. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3209.

¹⁸⁵² Kokubo, T.; Sugimoto, T.; Uchida, T.; Tanimoto, S.; Okano, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 769.

имеющие в своей молекуле хиральный заместитель¹⁸⁵³. Катализируемое Rh диборирование алкенов в присутствии хиральных лигандов позволяет после окисления получать соответствующие диолы с высокой энантио-селективностью¹⁸⁵⁴.

Алкены также можно окислить ацетатами металлов [такими как тетра-ацетат свинца¹⁸⁵⁵ или ацетат таллия(I)]¹⁸⁵⁶, в результате чего получаются бисацетали гликолей¹⁸⁵⁷. Окислители (например, бензохиноны, MnO_2 или O_2) вместе с ацетатом палладия использовали для превращения сопряженных диенов в 1,4-диацетокси-2-алкены (1,4-присоединение)¹⁸⁵⁸.

1,2-Диолы получали из терминальных алкинов путем проведения двух последовательных реакций в присутствии Pt-катализатора, а затем Pd-катализатора с обработкой субстрата в каждой реакции $HSiCl_3$ и окончательным окислением системой H_2O_2 —KF¹⁸⁵⁹. Дигидроксилирование простых виниловых эфиров, синтезированных из алкинов, привело к α -гидроксиальдегидам¹⁸⁶⁰. Описано дигидроксилирование алкенов с использованием липазы и пероксида водорода в условиях микроволнового облучения¹⁸⁶¹. Известно катализируемое Pd диацетоксилирование¹⁸⁶².

1,2-Дитиолы можно синтезировать из алкенов многими косвенными путями¹⁸⁶³.

OS II, 307; III, 217; IV, 317; V, 647; VI, 196, 342, 348; IX, 251, 383.

15-49 Дигидроксилирование ароматического кольца

Дигидрокси-присоединение



Ароматическое кольцо (за счет одной π -связи) можно превратить в циклогексадиен-1,2-диол в реакции с ферментами, связанными с *P. putida*¹⁸⁶⁴. Окислению удалось подвергнуть разнообразные ароматические соедине-

¹⁸⁵³ Hauser, F. M.; Ellenberger, S. R.; Clardy, J. C.; Bass, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 2458; Johnson, C. R.; Barbachyn, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 2459.

¹⁸⁵⁴ Trudeau, S.; Morgan, J. B.; Shrestha, M.; Morken, J. P. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 9538.

¹⁸⁵⁵ В целях ознакомления см. Moriarty, R. M. *Sel. Org. Transform.* 1972, 2, 183–237.

¹⁸⁵⁶ См. Uemura, S.; Miyoshi, H.; Tabata, A.; Okano, M. *Tetrahedron* 1981, 37, 291; Uemura, S. в Hartley, F. R. *The Chemistry of the Metal–Carbon Bond*, Vol. 4, Wiley, NY, 1987, pp. 473–538, 497–513; Uemura, S. в Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 5, Wiley, NY, 1983, pp. 165–187.

¹⁸⁵⁷ Другие методы рассмотрены в Fristad, W. E.; Peterson, J. R. *Tetrahedron* 1984, 40, 1469.
¹⁸⁵⁸ См. Bäckvall, J. E.; Awasthi, A. K.; Renko, Z. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 4750 и ссылки, приведенные там же; Bäckvall, J. E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1987, 665; *New. J. Chem.* 1990, 14, 447. Другие методы: Uemura, S.; Fukuzawa, S.; Patil, S. R.; Okano, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1985, 499.

¹⁸⁵⁹ Shimada, T.; Mukai, K.; Shinohara, A.; Han, J. W.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 124, 1584.

¹⁸⁶⁰ DeBergh, J. R.; Spivey, K. M.; Ready, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 7828.

¹⁸⁶¹ Sarma, K.; Borthakur, N.; Goswami, A. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 6776.

¹⁸⁶² Wang, A.; Jiang, H.; Chen, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 3846.

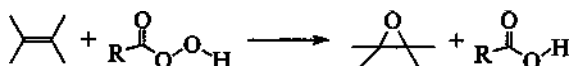
¹⁸⁶³ Elgemei, G. H.; Sayed, S. H. *Synthesis* 2001, 1747.

¹⁸⁶⁴ Gibson, D. T.; Koch, J. R.; Kallio, R. E. *Biochemistry* 1968, 7, 2653; Brown, S. M. в Hudlicky, T. *Organic Synthesis: Theory and Practice*, JAI Press, Greenwich, CT., 1993, Vol. 2, p. 113; Carless, H. A. *J. Tetrahedron Asymmetry* 1992, 3, 795.

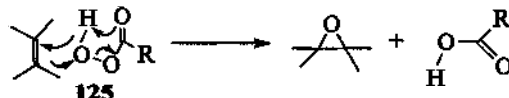
ния, в частности бромбензол, хлорбензол¹⁸⁶⁵ и толуол¹⁸⁶⁶. В этих случаях введение гидроксильных групп приводит к хиральным молекулам, которые можно использовать как темплаты для асимметрического синтеза¹⁸⁶⁷.

OS X, 217.

15-50 Эпоксидирование (присоединение двух атомов кислорода) эпи-Окси-присоединение



Эпоксидирование алкенов проводят с помощью многих пероксикислот¹⁸⁶⁸. Эта реакция, называемая *реакцией Прилежаева*, находит широкое применение¹⁸⁶⁹. Вероятно наиболее часто используется *m*-хлорпероксибензойная кислота, доступны также надукусная и надбензойная кислоты, а наиболее реакционноспособными являются трифторпероксиуксусная¹⁸⁷⁰ и 3,5-динитропероксибензойная кислоты¹⁸⁷¹. Определяющим фактором при выборе пероксикислоты является вопрос коммерческой доступности, поскольку лабораторное получение сопряжено с большой потенциальной опасностью. Хорошей заменой *m*-хлорпероксибензойной кислоте в ряде реакций является коммерчески доступный монопероксифталат магния (МПФМ)¹⁸⁷². Реакции не мешают алкильные, арильные, гидроксильные, сложноэфирные и другие группы, но субстрат не должен содержать аминогрупп, так как реагент взаимодействует с ними. Электронодонорные заместители способствуют повышению скорости реакции, особенно быстро реакция протекает с тетраалкилалкенами. Процесс проводят в мягких условиях с высокими выходами. Катализаторы на основе переходных металлов облегчают эпоксидирование алкенов при низких температурах или в случае малореакционных алкенов¹⁸⁷³.



¹⁸⁶⁵ Gibson, D. T.; Koch, J. R.; Schuld, C. L.; Kallio, R. E. *Biochemistry* 1968, 7, 3795; Hudlicky, T.; Price, J. D. *Synlett*. 1990, 159.

¹⁸⁶⁶ Gibson, D. T.; Hensley, M.; Yoshioka, H.; Mabry, T. J. *Biochemistry*, 1970, 9, 1626.

¹⁸⁶⁷ Hudlicky, T.; Gonzalez, D.; Gibson, D. T. *Aldrichimica Acta* 1999, 32, 35; Ley, S. V.; Redgrave, A. J. *Synlett* 1990, 393. См. также Smith, M. B. *Organic Synthesis*, 3rd ed., Wavefunction Inc./Elsevier, Irvine, CA/London, England, 2010, pp. 303–306.

¹⁸⁶⁸ Список используемых для эпоксидирования реагентов, включающий пероксикислоты, приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 915–927.

¹⁸⁶⁹ См. Hudlicky, M. *Oxidations in Organic Chemistry*, American Chemical Society, Washington, 1990, pp. 60–64; Haines, A. H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*, Academic Press, NY, 1985, pp. 98–117, 295–303; Dryuk, V. G. *Russ. Chem. Rev.* 1985, 54, 986; Plesnicar, B. в Trahanovsky, W. S. *Oxidation in Organic Chemistry* pt. C, Academic Press, NY, 1978, pp. 211–252; Hiatt, R. в Augustine, R. L.; Trecker, D. J. *Oxidation*, Vol. 2, Marcel Dekker, NY, 1971; pp. 113–140.

¹⁸⁷⁰ Emmons, W. D.; Pagano, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 89.

¹⁸⁷¹ Rastetter, W. H.; Richard, T. J.; Lewis, M. D. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 3163.

¹⁸⁷² Foti, C. J.; Fields, J. D.; Kropp, P. J. *Org. Lett.* 1999, 1, 903.

¹⁸⁷³ Stack, T. D. P. *Org. Lett.* 2003, 5, 2469; Murphy, A.; Pace, A.; Stack, T. D. P. *Org. Lett.* 2004, 6, 3119.

Барлетом¹⁸⁷⁴ был предложен одностадийный механизм, включающий переходное состояние (например, 125)¹⁸⁷⁵. В пользу этого механизма свидетельствуют следующие факты¹⁸⁷⁶. (1) Реакция имеет второй порядок. Если бы лимитирующей стадией была ионизация, то реакция имела бы первый порядок по перекислоте. (2) Взаимодействие легко происходит в неполярных растворителях, которые не способствуют образованию ионов¹⁸⁷⁷. (3) Исследование влияния изменений в структуре субстрата на скорость реакции показывает, что переходное состояние не носит карбокатионного характера¹⁸⁷⁸. (4) Присоединение идет стереоспецифично (т. е. из *транс*-алкена получаются *транс*-эпоксиды, а из *цис*-алкена — *цис*-эпоксиды), даже в тех случаях, когда электронодонорные заместители могли бы стабилизировать гипотетический карбокатионный интермедиат¹⁸⁷⁹. Однако при наличии группы OH в алильном или гомоалильном положении стереоселективность уменьшается или исчезает вовсе; как *цис*-, так и *транс*-изомеры преимущественно или исключительно дают продукт *син*-присоединения вступающего по отношению к группе OH кислорода. Это, вероятно, указывает на наличие в переходном состоянии водородной связи между группой OH и кислотой¹⁸⁸⁰.

В целом пероксиды (HOOH¹⁸⁸¹ и ROOH) — плохие реагенты для эпексидирования простых алкенов, так как OH и OR — плохие уходящие группы в описанном выше согласованном механизме¹⁸⁸². Однако сообщалось о применении катализа переходными металлами¹⁸⁸³ для алкилгидропероксидов¹⁸⁸⁴. Эпексидирование идет при использовании катализа Fe¹⁸⁸⁵, Ti¹⁸⁸⁶

¹⁸⁷⁴ Bartlett, P. D. *Rec. Chem. Prog.* 1957, 18, 111. Предложены другие механизмы. См. Kwart, H.; Hoffman, D. M. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 419; Hanzlik, R. P.; Shearer, G. O. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 5231.

¹⁸⁷⁵ См. Finn, M. G.; Sharpless, K. B. в Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis* Vol. 5, Wiley, NY, 1985, pp. 247–308; Bach, R. D.; Canepa, C.; Winter, J. E.; Blanchette, P. E. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 5191; Freccero, M.; Gandolfi, R.; Sarzi-Amadé, M.; Rastelli, A. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 8519.

¹⁸⁷⁶ Freccero, M.; Gandolfi, R.; Sarzi-Amadé, M.; Rastelli, A. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 7479. См. также Vedejs, E.; Dent III, W. H.; Kendall, J. T.; Oliver, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 3556.

¹⁸⁷⁷ См. Gisdakis, P.; Rösch, N. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 719.

¹⁸⁷⁸ Schneider, H.; Becker, N.; Philipp, K. *Chem. Ber.* 1981, 114, 1562; Batog, A. E.; Savenko, T. V.; Batrak, T. A.; Kucher, R. V. *J. Org. Chem. USSR* 1981, 17, 1860.

¹⁸⁷⁹ См. Freccero, M.; Gandolfi, R.; Sarzi-Amadé, M.; Rastelli, A. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 8948.

¹⁸⁸⁰ См. Houk, K. N.; Liu, J.; DeMello, N. C.; Condroski, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 10147.

¹⁸⁸¹ Arends, I. W. C. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 6250.

¹⁸⁸² См. Deubel, D. V.; Frenking, G.; Gisdakis, P.; Herrmann, W. A.; Rösch, N.; Sundermeyer, J. *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 645.

¹⁸⁸³ La: Nemoto, T.; Kakei, H.; Gnanadesikan, V.; Tosaki, S.-y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 14544. Mn: Lane, B. S.; Vogt, M.; De Rose, V. T.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 11946. Ti: Lattanzi, A.; Iannace, P.; Scretti, A. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5629. Pd: Yu, J.-Q.; Corey, E. J. *Org. Lett.* 2002, 4, 2727. Ru: Adam, W.; Alsters, P. L.; Neumann, R.; Saha-Möller, C.; Sloboda-Rozner, D.; Zhang, R. *Synlett* 2002, 2011. V: Sharpless, K. B.; Verhoeven, T. R. *Aldrichimica Acta* 1979, 12, 63; Torres, G.; Torres, W.; Prieto, J. A. *Tetrahedron* 2004, 60, 10245.

¹⁸⁸⁴ См. Hiatt, R. в Augustine, R. L.; Trecker, D. J. *Oxidation*, Vol. 2, Marcel Dekker, NY, 1971, p. 124.

¹⁸⁸⁵ Anilkumar, G.; Bitterlich, B.; Gelalcha, F. G.; Tse, M. K.; Beller, M. *Chem. Commun.* 2007, 289; Bitterlich, B.; Schröder, K.; Tse, M. K.; Beller, M. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 4867.

¹⁸⁸⁶ Sawada, Y.; Matsumoto, K.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4559; Malkov, A. V.; Bourhani, Z.; Kočovský, P. *Org. Biomol. Chem.* 2005, 3, 3194; Matsumoto, K.; Sawada, Y.; Katsuki, T. *Pure Appl. Chem.* 2008, 80, 1071.

или V¹⁸⁸⁷. Хорошие выходы эпоксидов обеспечивают пероксиды в присутствии некоторых других реагентов¹⁸⁸⁸. К этим сореагентам относятся ДЦГК (N,N'-дипиклогексилкарбодимид)¹⁸⁸⁹, алюминат магния¹⁸⁹⁰, металлопорфирины¹⁸⁹¹, гидроталцит¹⁸⁹² ($[\text{Mg}_2\text{Al}_2\text{CO}_2(\text{OH})_{16} \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ — Прим. перев.), в условиях микроволнового облучения¹⁸⁹³ и арсины в присутствии фторированных растворителей¹⁸⁹⁴. Катализ MeReO_3 ¹⁸⁹⁵ применяли для эпоксидирования перкарбонатом натрия и пиразолом¹⁸⁹⁶, пероксидом водорода¹⁸⁹⁷ или смесью мочевины— H_2O_2 ¹⁸⁹⁸.

Эпоксидирование было проведено в ионной жидкости при использовании 10% H_2O_2 с MnSO_4 ¹⁸⁹⁹ или катализа Fe^{1900} . Действием гипервалентного иода [например, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$] в сочетании с Ru-катализатором в водной среде алкены превращают в эпоксиды¹⁹⁰¹. Сообщалось о применении этого реагента в ионной жидкости в комбинации с катализом Mn¹⁹⁰². Хлорит натрия (NaClO_2) в воде эпоксирует алканы¹⁹⁰³. Известно о проведении эпоксидирования с помощью H_2O_2 в условиях микроволнового облучения¹⁹⁰⁴. Было изучено эпоксидирование простых виниловых эфиров¹⁹⁰⁵.

Разработано несколько методов гомогенного и гетерогенного асимметрического эпоксидирования¹⁹⁰⁶. Описано ферментативное эпоксидирование¹⁹⁰⁷ и эпоксидирование при катализе антителами¹⁹⁰⁸. Сообщалось об использовании органических катализаторов (например, хиральных иминовых солей)¹⁹⁰⁹. Асимметрическое эпоксидирование по Вейцу—Шефферу

¹⁸⁸⁷ Zeng, W.; Ballard, T. E.; Melander, C. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 5923. См. Malkov, A. V.; Czemerys, L.; Malyshev, D. A. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 3350.

¹⁸⁸⁸ См. Adam, W.; Curci, R.; Edwards, J. O. *Acc. Chem. Res.* 1989, 22, 205.

¹⁸⁸⁹ Majetich, G.; Hicks, R.; Sun, G.-r.; McGill, P. J. *Org. Chem.* 1998, 63, 2564; Murray, R. W.; Iyanar, K. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 1730.

¹⁸⁹⁰ Yamaguchi, K.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2966.

¹⁸⁹¹ Chan, W.-K.; Liu, P.; Yu, W.-Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Org. Lett.* 2004, 6, 1597.

¹⁸⁹² Пример без микроволнового облучения см. в Pillai, U. R.; Sahle-Demessie, E.; Varma, R. S. *Synth. Commun.* 2003, 33, 2017.

¹⁸⁹³ Pillai, U. R.; Sahle-Demessie, E.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2909.

¹⁸⁹⁴ Van Vliet, M. C. A.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 5239.

¹⁸⁹⁵ Yamazaki, S. *Tetrahedron* 2008, 64, 9253; Yamazaki, S. *Org. Biomol. Chem.* 2007, 5, 2109–2113; Saladino, R.; Neri, V.; Pelliccia, A. R.; Caminiti, R.; Sadun, C. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1323.

¹⁸⁹⁶ Vaino, A. R. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 4210.

¹⁸⁹⁷ См. Iskra, J.; Bonnet-Delpon, D.; Bégue, J.-P. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1001.

¹⁸⁹⁸ Owens, G. S.; Abu-Omar, M. M. *Chem. Commun.* 2000, 1165.

¹⁸⁹⁹ Tong, K.-H.; Wong, K.-Y.; Chan, T. H. *Org. Lett.* 2003, 5, 3423.

¹⁹⁰⁰ Srinivas, K. A.; Kumar, A.; Chauhan, S. M. S. *Chem. Commun.* 2002, 2456.

¹⁹⁰¹ Tse, M. K.; Bhor, S.; Klawonn, M.; Döbler, C.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7479.

¹⁹⁰² Li, Z.; Xia, C.-G. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2069.

¹⁹⁰³ Geng, X.-L.; Wang, Z.; Li, X.-Q.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 9610.

¹⁹⁰⁴ Bogdal, D.; Lukasiewicz, M.; Pielichowski, J.; Bednars, S. *Synth. Commun.* 2005, 35, 2973.

¹⁹⁰⁵ Orendt, A. M.; Roberts, S. W.; Rainier, J. D. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 5565.

¹⁹⁰⁶ Xia, Q.-H.; Ge, H.-Q.; Ye, C.-P.; Liu, Z.-M.; Su, K.-X. *Chem. Rev.* 2005, 105, 1603.

¹⁹⁰⁷ Kubo, T.; Peters, M. W.; Meinhold, P.; Arnold, F. H. *Chemistry: European J.* 2006, 12, 1216. О методах электрохимической регенерации монооксигеназы см. Hollmann, F.; Hofstetter, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Schmid, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6540.

¹⁹⁰⁸ Chen, Y.; Raymond, J.-L. *Synthesis* 2001, 934.

¹⁹⁰⁹ Bulman Page, P. C.; Buckley, B. R.; Rassias, G. A.; Blacker, A. J. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 803.

(Weitz-Scheffer epoxidation)¹⁹¹⁰ (эпоксидование электронодефицитных алкенов при использовании H_2O_2 в сильно щелочных средах) уже является обычной практикой. Сейчас общепринято применять производные цинхонина в условиях межфазного катализа, впервые осуществленного Винбергом¹⁹¹¹. Можно эффективно управлять энантиоселективностью процесса изменением структуры катализатора и типа окислителя¹⁹¹². Использование комплекса Yb—BINOL с *t*-BuOOH обеспечивает эпоксидование сопряженных кетонов с высокой асимметрической индукцией¹⁹¹³ так же, как NaOCl с цинхониевыми алкалоидами¹⁹¹⁴. Обработка водным раствором NaOCl¹⁹¹⁵ или алкилгидропероксидами¹⁹¹⁶ с использованием хирального катализатора фазового переноса ведет к хиральным нерацемическим эпоксикетонам. Эпоксиды можно также получить при обработке алкенов кислородом или алкилпероксидами¹⁹¹⁷ при катализе комплексами переходных металлов (например, V, Mo, Ti, La¹⁹¹⁸, Y¹⁹¹⁹ или Co)¹⁹²⁰. К энантиоселективному эпоксиодированию приводит использование хиральных добавок¹⁹²¹, а также органических катализаторов¹⁹²². Для энантиоселективного эпоксиодирования применяют хиральные гидропероксиды¹⁹²³.

Доступны и другие методы эпоксиодирования. Важный класс эпоксидирующих агентов представляют собой диоксираны¹⁹²⁴ (например, ди-

¹⁹¹⁰ Weitz, E.; Scheffer, A. *Chem. Ber.* 1921, 54, 2327. См. Enders, D.; Zhu, J.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1996, 35, 1725.

¹⁹¹¹ Helder, R.; Hummelen, J. C.; Laane, R. W. P. M.; Wiering, J. S.; Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* 1976, 17, 1831; Wynberg, H.; Marsman, B. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 158; Pluim, H.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 2498.

¹⁹¹² Arai, S.; Shirai, Y.; Ishida, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron* 1999, 55, 6375; Corey, E. J.; Zhang, F.-Y. *Org. Lett.* 1999, 1, 1287; Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron* 1999, 55, 6289. См. Adam, W.; Rao, P. B.; Degen, H.-G.; Levai, A.; Patonay, T.; Saha-Möller, C. R. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 259.

¹⁹¹³ Watanabe, S.; Arai, T.; Sasai, H.; Bougauchi, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 8090.

¹⁹¹⁴ Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 1599.

¹⁹¹⁵ Lygo, B.; To, D. C. M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1343.

¹⁹¹⁶ Adam, W.; Rao, P. B.; Degen, H.-G.; Saha-Möller, C. R. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 121.

¹⁹¹⁷ См., например, Ledon, H. J.; Durbut, P.; Varescon, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 3601; Mimoun, H.; Mignard, M.; Brechot, P.; Saussine, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 3711; Laszlo, P.; Levart, M.; Singh, G. P. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 3167.

¹⁹¹⁸ Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9474.

¹⁹¹⁹ Kakei, H.; Tsuji, R.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8962.

¹⁹²⁰ См. Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* 1989, 89, 431.

¹⁹²¹ Wang, X.; Reisinger, C. M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 6070; Lu, X.; Liu, Y.; Sun, B.; Cindric, B.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 8134.

¹⁹²² Lu, J.; Xu, Y.-H.; Liu, F.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 6007.

¹⁹²³ Kośnik, W.; Bocian, W.; Kozerski, L.; Tvaroška, I.; Chmielewski, M. *Chemistry: European J.* 2008, 14, 6087.

¹⁹²⁴ Murray, R. W. *Chem. Rev.* 1989, 89, 1187; Adam, W.; Curci, R.; Edwards, J. O. *Acc. Chem. Res.* 1989, 22, 205; Curci, R.; Dinoli, A.; Rubino, M. E. *Pure Appl. Chem.* 1995, 67, 811; Clennan, E. L. *Trends in Organic Chemistry* 1995, 5, 231; Denmark, S. E.; Wu, Z. *Synlett* 1999, 847; Annese, C.; D'Accolti, L.; Dinoli, A.; Fusco, C.; Gandolfi, R.; Curci, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 1197.

метилдиоксиран, 126)¹⁹²⁵, выделенный или генерированный *in situ*¹⁹²⁶. С диметилдиоксираном внедрение преимущественно идет по связи C-H¹⁹²⁷. Реакция с алкенами проходит быстро, мягко, безопасно; были разработаны методы, использующие различные сореагенты и окислители. Для таких реакций изучены эффекты заместителей¹⁹²⁸ и вариации субстратов¹⁹²⁹. Наиболее распространенным сореагентом служит пероксомоносulfат калия (KHSO₅), обычным источником которого является оксон (2KHSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄). Оксон вступает во взаимодействие с кетонами¹⁹³⁰ и бикарбонатом натрия, превращая алкены в эпоксиды. Подобное превращение с применением оксона может происходить в присутствии определенных добавок (например, N,N-диалкилаллоксанов)¹⁹³¹. В превращении алкенов в хиральные нерацемические эпоксиды¹⁹³² оксон с хиральными кетонами¹⁹³³ или альдегидами может использоваться с пероксидом водорода или аналогичным окислителем. В ходе этой реакции алкены можно превратить в эпоксиды с хорошей энантиоселективностью при генерировании диоксирана *in situ*¹⁹³⁴. Имеется информация о том, что хиральные диоксираны дают нерацемические эпоксиды¹⁹³⁵. Такую трансформацию хиральных углеводородов иногда называют *эпоксидированием по Шю*¹⁹³⁶. Эпоксидирование этими реагентами дает низкие выходы в большинстве других растворителей; предполагается, что активным агентом, который генерирует диоксиран, служит пероксинимидная кислота

¹⁹²⁵ Механизм этого окисления обсуждается в Frohn, M.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 6425 и Angelis, Y.; Zhang, X.; Organopoulos, M. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 5991.

¹⁹²⁶ См. Denmark, S. E.; Wu, Z. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2810 и ссылки, приведенные в списке литературы там же; Yang, D.; Yip, Y.-C.; Tang, M.-W.; Wong, M.-K.; Cheung, K.-K. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 9888 и ссылки, приведенные в списке литературы там же; Masuyama, A.; Yamaguchi, T.; Abe, M.; Nojima, M. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 213.

¹⁹²⁷ Adam, W.; Precht, F.; Richter, M. J.; Smerz, A. K. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 8427.

¹⁹²⁸ Dufert, A.; Werz, D. B. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 5514.

¹⁹²⁹ Nieto, N.; Munslow, I. J.; Fernández-Perez, H.; Vidal-Ferran, A. *Synlett* 2008, 2856.

¹⁹³⁰ Sartori, G.; Armstrong, A.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Sartorio, R.; Bigi, F.; Dominguez-Fernandez, B. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 3232.

¹⁹³¹ Carnell, A. J.; Johnstone, R. A. W.; Parsy, C. C.; Sanderson, W. R. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 8029.

¹⁹³² См. Tian, H.; She, X.; Yu, H.; Shu, L.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2435; Denmark, S. E.; Matsubashi, H. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3479; Armstrong, A.; Ahmed, G.; Dominguez-Fernandez, B.; Hayter, B. R.; Wiles, J. S. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 8610; Wu, X.-Y.; She, X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 8792; Bez, G.; Zhao, C.-G. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7403; Chan, W.-K.; Yu, W.-y.; Che, C.-M.; Wong, M.-K. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6576.

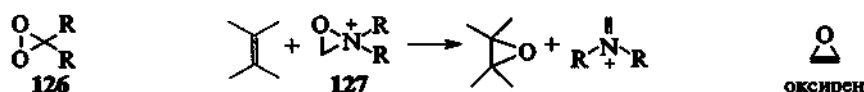
¹⁹³³ Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 488; Yang, D. *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 497; Goeddel, D.; Shu, L.; Yuan, Y.; Wong, O. A.; Wang, B.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1715; Crane, Z.; Goeddel, D.; Gan, Y.; Shi, Y. *Tetrahedron* 2005, 61, 6409; Armstrong, A.; Tsuchiya, T. *Tetrahedron* 2006, 62, 257; Boutureira, O.; McGouran, J. F.; Stafford, R. L.; Emmerson, D. P. G.; Davis, B. *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 4285; Armstrong, A.; Bettati, M.; White, A. J. P. *Tetrahedron* 2010, 66, 6309.

¹⁹³⁴ Shu, L.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 8721. Модельные расчеты по оценке величины энантиомерного остатка: Schneebeli, S. T.; Hall, M. L.; Breslow, R.; Friesner, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 3965.

¹⁹³⁵ Burke, C. P.; Shi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 4475.

¹⁹³⁶ Wang, Z.-X.; Tu, Y.; Frohn, M.; Zhang, J.-R.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 11224; Frohn, M.; Shi, Y. *Synthesis* 2000, 1979; Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 488; Hickey, M.; Goeddel, D.; Crane, Z.; Shi, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101, 5794.

[MeC(=NH)OON]¹⁹³⁷. Отметим, что превратить алкены в эпоксиды может также бензальдегид с хлорамином-M^{1938, 1939}.



Оксон окисляет иминиевую соль в оксазиридиновый интермедиат 127, который может переносить кислород к алкену с образованием эпоксида и регенерацией иминиевой соли¹⁹⁴⁰. Этот вариант был использован для асимметрического¹⁹⁴¹ эпоксицирования алкенов с участием хиральной иминиевой соли в качестве предшественника¹⁹⁴². В другой реакции асимметрического эпоксицирования хиральные кетоны и иминиевые соли применяются с органическими катализаторами¹⁹⁴³. Прямое эпоксицирование алкенов достигали с использованием оксазиридиновых солей¹⁹⁴⁴.

Цис-транс-изомеризация эпоксидов представляет собой потенциальный способ превращения алкенов в эпоксиды, но она не является предметом углубленного рассмотрения в этой главе. Разработано несколько катализаторов для этого процесса¹⁹⁴⁵.

Было бы полезно, если бы тройные связи при простом эпоксицировании давали оксирены (см. оксирены выше). Однако оксирены неустойчивы¹⁹⁴⁶. Два таких соединения удалось уловить в матрице твердого аргона при очень низких температурах, но они разлагаются при повышении температуры уже до 35 K¹⁹⁴⁷. Оксирены, вероятно, образуются в процессе реакции¹⁹⁴⁸, но реагируют дальше, поэтому их не удается выделить. Отметим, что оксирены находятся в том же отношении к циклобутadienu, в каком фуран находится к бензолу, поэтому можно предположить, что эти соединения будут антиароматичными (см. т. 1, разд. 2.2 и 2.11.2).

Сопряженные диены подвергаются эпоксицированию (1,2-присоединение), хотя реакция идет медленнее, чем для соответствующих алкенов,

¹⁹³⁷ Arias, L. A.; Adkins, S.; Nagel, C. J.; Bach, R. D. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 888.

¹⁹³⁸ См. Rudolph, J.; Sennhenn, P. C.; Vlaar, C. P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1996, 35, 2810.

¹⁹³⁹ Yang, D.; Zhang, C.; Wang, X.-C. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4039.

¹⁹⁴⁰ См. Bohé, L.; Kammoun, M. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 803; Bohé, L.; Kammoun, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 747.

¹⁹⁴¹ См. Washington, I.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 2948.

¹⁹⁴² См. Jacobson, E. N. в Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis* VCH, NY, 1993, pp. 159–203; Page, P. C. B.; Barros, D.; Buckley, B. R.; Ardakani, A.; Marples, B. A. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 3595; Page, P. C. B.; Buckley, B. R.; Blacker, A. J. *Org. Lett.* 2004, 6, 1543.

¹⁹⁴³ Wong, O. A.; Shi, Y. *Chem. Rev.* 2008, 108, 3958; Page, P. C. B.; Buckley, B. R.; Farah, M. M.; Blacker, A. J. *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 3413.

¹⁹⁴⁴ Biscoe, M. R.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10812.

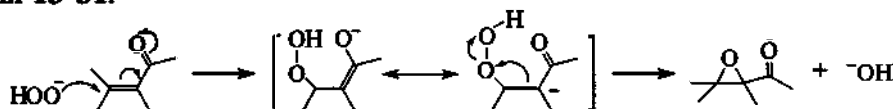
¹⁹⁴⁵ Lo, C.-Y.; Pal, S.; Odedra, A.; Liu, R.-S. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3143.

¹⁹⁴⁶ См. Lewars, E. G. *Chem. Rev.* 1983, 83, 519.

¹⁹⁴⁷ Torres, M.; Bourdelande, J. L.; Clement, A.; Strausz, O. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 1698. См. также Laganis, E. D.; Janik, D. S.; Curphey, T. J.; Lemal, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 7457.

¹⁹⁴⁸ Ibne-Rasa, K. M.; Pater, R. H.; Ciabattini, J.; Edwards, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 7894; Ogata, Y.; Sawaki, Y.; Inoue, H. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 1044.

однако α,β -непредельные кетоны при обработке пероксикислотами вообще эпоксируются¹⁹⁴⁹. Эпоксирирование α,β -ненасыщенных кетонов H_2O_2 в основных условиях, описанное в 1921 г., известно как *эпоксирирование по Вейцу—Шефферу*¹⁹⁵⁰. Эта фундаментальная реакция была распространена на α,β -ненасыщенные кетоны (включая хиноны), альдегиды и сульфоны¹⁹⁵¹ и относится к нуклеофильному присоединению по типу Михаэля, включающего атаку иона HO_2^- ¹⁹⁵². Данная реакция является еще одним примером 1,4-присоединения гетероатомных частиц, которое обсуждалось в реакции 15-31.



α,β -Ненасыщенные соединения можно эпоксирировать гидропероксидами и основаниями¹⁹⁵³; H_2O_2 и основаниями¹⁹⁵⁴; гетерополиоксикислотами¹⁹⁵⁵. Эту реакцию проводили с $LiOH$ и с нанесенными на полимер четвертичными аммониевыми солями¹⁹⁵⁶.

В другом важном варианте асимметрического эпоксирирования сопряженных систем алкены вводят во взаимодействие с полиглицином¹⁹⁵⁷, ДБУ и пероксидом мочевины, получая в результате эпоксикарбонильные соединения с высокой энантиоселективностью¹⁹⁵⁸. Эпоксирирование гидропероксид-анионом сопряженных карбонильных соединений с полиаминокислотами (например, поли-L-аланином или поли-L-лейцином) известно как *эпоксирирование по Джулиа—Колонну*¹⁹⁵⁹. Эпоксирирование сопряженных кетонов, дающее нерацемические эпоксикетоны, было проведено с водным раствором $NaOCl$ и производными цинхониевых алкалоидов в качестве катализатора¹⁹⁶⁰. Разработана методика межфазного

¹⁹⁴⁹ Известны исключения. См. Hart, H.; Verma, M.; Wang, I. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 3418. О бис-железном (diiron) катализаторе см. Marchi-Delapierre, C.; Jorge-Robin, A.; Thibon, A.; Ménage, S. *Chem. Commun.* 2007, 1166.

¹⁹⁵⁰ Weitz, E.; Scheffer, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1921, 54, 2327.

¹⁹⁵¹ Cm. Zwanenburg, B.; ter Wiel, J. *Tetrahedron Lett.* 1970, 935.

¹⁹⁵² Apeloig, Y.; Karni, M.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 2784. См. Patai, S.; Rappoport, Z. в Patai, S. *The Chemistry of Alkenes*, pt. 1, Wiley, NY, 1964, pp. 512–517.

¹⁹⁵³ Arai, S.; Tsuge, H.; Oku, M.; Miura, M.; Shioiri, T. *Tetrahedron* 2002, 58, 1623; Bortolini, O.; Fogagnolo, M.; Fantin, G.; Maletti, S.; Medici, A. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 1113.

¹⁹⁵⁴ Honma, T.; Nakajo, M.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 6229.

¹⁹⁵⁵ Cm. Marigo, M.; Franzén, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6964.

¹⁹⁵⁶ Oguchi, T.; Sakata, Y.; Takeuchi, N.; Kaneda, K.; Ishii, Y.; Ogawa, M. *Chem. Lett.* 1989, 2053.

¹⁹⁵⁷ Anand, R. V.; Singh, V. K. *Synlett* 2000, 807.

¹⁹⁵⁸ Обсуждение механизма полипептидного катализа эпоксирирования см. в Mathew, S. P.; Gunathilagan, S.; Roberts, S. M.; Blackmond, D. G. *Org. Lett.* 2005, 7, 4847.

¹⁹⁵⁹ Allen, J. V.; Drauz, K.-H.; Flood, R. W.; Roberts, S. M.; Skidmore, J. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 5417; Geller, T.; Roberts, S. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 1397; Bentley, P. A.; Bickley, J. F.; Roberts, S. M.; Steiner, A. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3741.

¹⁹⁶⁰ Banfi, S.; Colonna, S.; Molinari, H.; Juliá, S.; Guixé, J. *Tetrahedron*, 1984, 40, 5207. В целях ознакомления см. Lin, P. *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 1457; Ebrahim, S.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* 1997, 8, 3163.

¹⁹⁶⁰ Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron* 1999, 55, 6289.

катализа с участием трех фаз¹⁹⁶¹. Сообщалось об использовании в таких реакциях β -пептидов в качестве катализаторов¹⁹⁶².

Если карбонильная группа не сопряжена с двойной связью, то с реакцией эпоксидирования конкурирует реакция Байера–Виллигера (18-19). Под действием пероксикислот аллены¹⁹⁶³ превращаются в алленооксиды¹⁹⁶⁴ или спиродиоксиды, в некоторых случаях их можно выделить¹⁹⁶⁵, но чаще они оказываются неустойчивыми в условиях реакции и реагируют дальше, давая другие продукты¹⁹⁶⁶.

Аллиловые спирты можно превратить в эпокиспирты при действии трет-бутоксипероксида на молекулярных ситах¹⁹⁶⁷ или пероксикислот¹⁹⁶⁸. Добавление подходящего хирального лиганда в катализируемом металлами эпоксидировании гидропероксидами аллиловых спиртов обеспечивает высокую энантиоселективность процесса. Эта важная модификация известна как *асимметрическое эпоксидирование по Шарплессу*¹⁹⁶⁹, при котором аллиловые спирты превращаются в оптически активные эпоксиды с отличной энантиоселективностью при обработке t -BuOOH, тетраизопропоксилом титана и оптически активным диэтиловым эфиром винной кислоты¹⁹⁷⁰. В присутствии молекулярных сит диэтилтарtrat и $Ti(OCHMe_2)_4$ можно добавлять в каталитических количествах (15–10 мол. %) ¹⁹⁷¹. Сообщалось о применении нанесенных на полимеры катализаторов¹⁹⁷². Использование реагента тарtrat–полиэтиленгликоль (ПЭГ, PEG) (PEG₃₅₀ или PEG₇₅₀) позволяет получать оба энантиомера¹⁹⁷³. Поскольку как (+)-, так и (–)-диэтилтарtrаты легко доступны, можно получить оба энантиомера. Метод успешно применяется для разнообразных первичных аллиловых спиртов, включая субстраты с моно-, ди-, три- и тетразамещенными двойными связями¹⁹⁷⁴,

¹⁹⁶¹ Geller, T.; Krüger, C. M.; Militzer, H.-C. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 5069.

¹⁹⁶² Coffey, P. E.; Drauz, K.-H.; Roberts, S. M.; Skidmore, J.; Smith, J. A. *Chem. Commun.* 2001, 2330.

¹⁹⁶³ См. Jacobs, T. L. в Landor, S. R. *The Chemistry of Allenes* Vol. 2, Academic Press, NY, 1982, pp. 417–510, 483–491.

¹⁹⁶⁴ Обзор по оксидам алленов: Chan, T. H.; Ong, B. S. *Tetrahedron* 1980, 36, 2269.

¹⁹⁶⁵ Crandall, J. K.; Batal, D. J. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 1338.

¹⁹⁶⁶ См. Crandall, J. K.; Rambo, E. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5929.

¹⁹⁶⁷ Antoniolletti, R.; Bonadies, F.; Locati, L.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3205.

¹⁹⁶⁸ Fringuelli, F.; Germani, R.; Pizzo, F.; Santinelli, F.; Savelli, G. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1198.

¹⁹⁶⁹ См. Pfenniger, A. *Synthesis* 1986, 89; Rossiter, B. E. в Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis* Vol. 5, Academic Press, NY, 1985, pp. 193–246. История их открытия: Sharpless, K. B. *Chem. Br.* 1986, 38. См. также Smith, M. B. *Organic Synthesis*, 3rd ed., Wavefunction Inc./Elsevier, Irvine, CA/London, England, 2010, pp. 284–290.

¹⁹⁷⁰ Sharpless, K. B.; Woodward, S. S.; Finn, M. G. *Pure Appl. Chem.* 1983, 55, 1823 и ссылки, приведенные в списке литературы там же.

¹⁹⁷¹ Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 7765. См. Massa, A.; D'Ambrosi, A.; Proto, A.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1995. Другие усовершенствованные варианты см. в Wang, Z.; Zhou, W. *Tetrahedron* 1987, 43, 2935.

¹⁹⁷² Canali, L.; Karjalainen, J. K.; Sherrington, D. C.; Hormi, O. *Chem. Commun.* 1997, 123.

¹⁹⁷³ Reed, N. N.; Dickerson, T. J.; Boldt, G. E.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 1728.

¹⁹⁷⁴ См. перечень в Finn, M. G.; Sharpless, K. B. в Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis* Vol. 5, Academic Press, NY, 1985, pp. 249–250. См. также Schweiter, M. J.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 2543.

для синтеза полезных природных соединений. Полагают, что механизм эпоксидирования по Шарплессу включает атаку субстрата соединением¹⁹⁷⁵, получаемым из алкоксида титана и диэтилтарtrate, с образованием комплекса, который также содержит субстрат и *t*-BuOOH¹⁹⁷⁶.

Обычные алкены (без алильной группы OH) не дают оптически активные спирты по методу Шарплесса, так как для энантиоселективности необходимо связывание с катализатором. Гомоалилиловые спирты удалось превратить в эпоксиды при использовании V-катализатора в присутствии хирального бис(гидроксиамида)¹⁹⁷⁷. Простые алкены можно эпоксидировать энантиоселективно гипохлоритом натрия (NaOCl) в присутствии оптически активного комплексного марганцевого катализатора¹⁹⁷⁸. Кроме NaOCl применяют пероксид мочевины¹⁹⁷⁹.

При использовании марганец-селенового комплекса¹⁹⁸⁰ с различными окислителями метод эпоксидирования называют *реакцией Якобсена—Катсуки*¹⁹⁸¹. Простые алкены эпоксидируются с высокой энантиоселективностью¹⁹⁸². Также используют¹⁹⁸³ селеновые комплексы Cr¹⁹⁸⁴, Ti¹⁹⁸⁵ и Ru¹⁹⁸⁶. При изучении механизма этой реакции¹⁹⁸⁷ с участием реагентов, основанных на селеновых лигандах, были предложены радикаль-

¹⁹⁷⁵ См. Williams, I. D.; Pedersen, S. F.; Sharpless, K. B.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 6430.

¹⁹⁷⁶ См. Finn, M. G.; Sharpless, K. B. в Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis* Vol. 5, Academic Press, NY, 1985, p. 247. См. также Corey, E. J. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1693; Woodard, S. S.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 106; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 113; Takano, S.; Iwebuchi, Y.; Ogasawara, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 2786; Cui, M.; Adam, W.; Shen, J. H.; Luo, X. M.; Tan, X. J.; Chen, K. X.; Ji, R. Y.; Jiang, H. L. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1427.

¹⁹⁷⁷ Zhang, W.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 286.

¹⁹⁷⁸ Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 7063. См. также Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 1055; Halterman, R. L.; Jan, S. J. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 5253.

¹⁹⁷⁹ Kureshy, R. I.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Patel, S. T.; Jasra, R. V. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 433.

¹⁹⁸⁰ Wu, M.; Wang, B.; Wang, S.; Xia, C.; Sun, W. *Org. Lett.* 2009, 11, 3622. См. Adam, W.; Mock-Knoblauch, C.; Saha-Moller, C. R.; Herderich, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 9685.

¹⁹⁸¹ Brandes, B. D.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 5123; Nishikori, H.; Ohta, C.; Katsuki, T. *Synlett* 2000, 1557; Tangestaninejad, S.; Habibi, M. H.; Mirkhani, V.; Moghadam, M. *Synth. Commun.* 2002, 32, 3331. См. Fristrup, P.; Dideriksen, B. B.; Tanner, D.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 13672. Обсуждение причин энантиоселективности: Kürti, L.; Blewett, M. M.; Corey, E. J. *Org. Lett.* 2009, 11, 4592.

¹⁹⁸² См. Nishida, T.; Miyafuji, A.; Ito, Y. N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 7053.

¹⁹⁸³ Dady, A. M.; Renehan, M. F.; Gilheany, D. G. *Org. Lett.* 2001, 3, 663; O'Mahony, C. P.; McGarrigle, E. M.; Renehan, M. F.; Ryan, K. M.; Kerrigan, N. J.; Bousquet, C.; Gilheany, D. G. *Org. Lett.* 2001, 3, 3435 и ссылки, приведенные там же.

¹⁹⁸⁴ Matsumoto, K.; Oguma, T.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 7432.

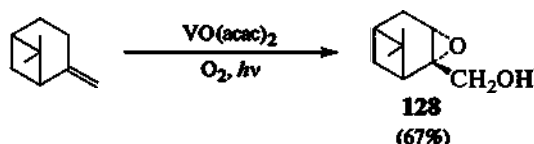
¹⁹⁸⁵ Nakata, K.; Takeda, T.; Mihara, J.; Hamada, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 3776.

¹⁹⁸⁶ McGarrigle, E. M.; Gilheany, D. G. *Chem. Rev.* 2005, 105, 1563.

¹⁹⁸⁷ См. Linker, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1997, 36, 2060; Adam, W.; Roschmann, K. J.; Saha-Möller, C. R. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 3519; Cavallo, L.; Jacobsen, H. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6202.

ные интермедиаты¹⁹⁸⁸. Для асимметрического эпоксицирования применяли связанный с полимером комплекс Mn(II)–сален в сочетании с NaOCl¹⁹⁸⁹, а также комплекс Mn с порфирином¹⁹⁹⁰. К аналогичным результатам приводит комплекс кобальта¹⁹⁹¹. Родственные реакции эпоксицирования используют комплексы железа, молекулярный кислород и изопропаналь¹⁹⁹². Нерацемические эпоксиды получали из рацемических эпоксидов с катализатором кобальт(II)–сален с последующим кинетическим расщеплением¹⁹⁹³.

В условиях фотоокисления (синглетным кислородом, см. реакцию 14-7) алкены в присутствии комплексов Ti, V или Mo претерпевают превращение в эпоксицирилы (например, 128). Формально реакция включает стадии аллильного гидроксирования и последующего эпоксицирования¹⁹⁹⁴. Модификация этой методики приводит к простому эпоксицированию¹⁹⁹⁵. Алкены реагируют с альдегидами и кислородом с образованием эпоксидов в присутствии Pd на силикагеле¹⁹⁹⁶ или Ru-катализатора¹⁹⁹⁷.



При использовании специальных реагентов¹⁹⁹⁸ тираны можно синтезировать непосредственно из алкенов, например обработкой тиомочевинной в присутствии Sn-катализатора¹⁹⁹⁹. В одном интересном превращении с участием S₂Cl₂ (моноклорид серы) из алкинов удалось получить 1,2-дихлортираны²⁰⁰⁰. Следует отметить превращение эпоксидов в тираны при действии тиоцианата алюминия и комплекса церия²⁰⁰¹. Реакция *транс*-тирирования протекает в присутствии Mo-катализатора:

¹⁹⁸⁸ Cavallo, L.; Jacobsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 589.

¹⁹⁸⁹ Song, C. E.; Roh, E. J.; Yu, B. M.; Chi, D. Y.; Kim, S. C.; Lee, K. J. *Chem. Commun.* 2000, 615; Ahn, K.-H.; Park, S. W.; Choi, S.; Kim, H.-J.; Moon, C. J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 2485.

¹⁹⁹⁰ Konishi, K.; Oda, K.; Nishida, K.; Aida, T.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 1313.

¹⁹⁹¹ Takai, T.; Hata, E.; Yorozu, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* 1992, 2077.

¹⁹⁹² Saalfrank, R. W.; Reihls, S.; Hug, M. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6033.

¹⁹⁹³ Savle, P. S.; Lamoreaux, M. J.; Berry, J. R.; Gandour, R. D. *Tetrahedron Asymmetry* 1998, 9, 1843.

¹⁹⁹⁴ Adam, W.; Braun, M.; Griesbeck, A.; Lucchini, V.; Staab, E.; Will, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 203.

¹⁹⁹⁵ См. Iwahama, T.; Hatta, G.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* 2000, 163.

¹⁹⁹⁶ Ragagnin, G.; Knochel, P. *Synlett* 2004, 951.

¹⁹⁹⁷ Srikanth, A.; Nagendrapa, G.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron* 2003, 59, 7761; Qi, J. Y.; Qiu, L. Q.; Lam, K. H.; Yip, C. W.; Zhou, Z. Y.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* 2003, 1058.

¹⁹⁹⁸ Adam, W.; Bargon, R. M. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 1959; См. Sugihara, Y.; Onda, K.; Sato, M.; Suzu, T. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 4110.

¹⁹⁹⁹ Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V. *Synth. Commun.* 1999, 29, 2079.

²⁰⁰⁰ Nakayama, J.; Takahashi, K.; Watanabe, T.; Sugihara, Y.; Ishii, A. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8349.

²⁰⁰¹ Iranpoor, N.; Tamami, B.; Shekarriz, M. *Synth. Commun.* 1999, 29, 3313.

алкен реагирует с тираном стирола, при этом образуется новый тиран²⁰⁰².

OS I, 494; IV, 552, 860; V, 191, 414, 467, 1007; VI, 39, 320, 679, 862; VII, 121, 126, 461; VIII, 546; IX, 288; X, 29; 80, 9.

15-51 Гидроксисульфенилирование (присоединение кислорода и серы)

Гидроксн-арилтио-присоединение (общее превращение)



Гидроксильную и арилтиогруппу можно присоединить к двойной связи при обработке арилдисульфидами и тетраацетатом свинца в присутствии трифторуксусной кислоты²⁰⁰³. Вместо Pb(OAc)_4 могут быть использованы ацетаты магния и меди²⁰⁰⁴. Присоединение групп OH и RSO осуществляли при обработке алкенов O_2 и тиолами (RSH)²⁰⁰⁵. Группы RS присоединяли к алкенам для образования вицинальных дитиолов при обработке алкена дисульфидом (RSSR) и эфиром BF_3 ²⁰⁰⁶. Эта реакция была проведена внутримолекулярно²⁰⁰⁷. Реакция алкенов с ГЦА и дифенилдиселенидом в метаноле ведет к образованию вицинальных замещенных фенилселенилметилловых эфиров²⁰⁰⁸. Диметилдиселениды присоединяются к алкенам с образованием вицинальных бис(метилселенидов) в присутствии тетра-хлорида олова²⁰⁰⁹.

Галогензамещенные простые эфиры можно получить по реакции алкенильных спиртов с различными реагентами. Например, реакция гепт-6-ен-1-ола с $(\text{коллиндин})_2\text{I}^+\text{PF}_6^-$ приводит к образованию 2-идометил-1-оксациклопептана²⁰¹⁰.

²⁰⁰² Adam, W.; Bargon, R. M.; Schenk, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3871.

²⁰⁰³ Trost, B. M.; Ochial, M.; McDougal, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 7103; См. Zefirov, N. S.; Zyk, N. V.; Kutateladze, A. G.; Kolbasenko, S. I.; Lapin, Yu. A. *J. Org. Chem. USSR* 1986, 22, 190.

²⁰⁰⁴ Bewick, A.; Mellor, J. M.; Owton, W. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 1039; Bewick, A.; Mellor, J. M.; Milano, D.; Owton, W. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 1045; Samii, Z. K. M. A. E.; Ashmawy, M. I. A.; Mellor, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 5289.

²⁰⁰⁵ Chung, M.; D'Souza, V. T.; Szmant, H. H. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 1741 и другие работы в этой серии.

²⁰⁰⁶ Inoue, H.; Murata, S. *Heterocycles* 1997, 45, 847.

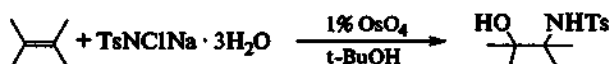
²⁰⁰⁷ Tuladhar, S. M.; Fallis, A. G. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 523. См. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 905-908.

²⁰⁰⁸ Bosman, C.; D'Annibale, A.; Resta, S.; Trogolo, C. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 6525. См. Ogawa, A.; Tanaka, H.; Yokoyama, H.; Obayashi, R.; Yokoyama, K.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 111.

²⁰⁰⁹ Hermans, B.; Colard, N.; Hevesi, L. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4629.

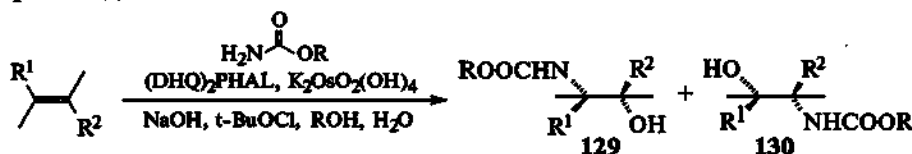
²⁰¹⁰ Brunel, Y.; Rousseau, G. *Synlett* 1995, 323.

15-52 Оксимиинирование (присоединение кислорода и азота) Тозиламино-гидроксиприсоединение



N-Тозилированные β-гидроксиприламины, которые легко гидролизуются до β-гидроксиаминов²⁰¹¹, были получены²⁰¹² при обработке алкенов тригидратом хлорамина-Т (натриевой солью N-хлор-*p*-толуолсульфон-амида)¹⁶⁹⁰ в присутствии каталитических количеств OsO_4 ²⁰¹³. В некоторых случаях выход можно повысить при использовании катализаторов фазового переноса²⁰¹⁴. Реакцию можно проводить энантиоселективно²⁰¹⁵. По модифицированной методике алкены энантиоселективно превращаются в амидоспирты. Асимметрическое амингидроксилирование по Шарплессу осуществляют с алкалоидами и стехиометрическими количествами источника азота, который также действует как окислитель²⁰¹⁶. Катализируемая Cu реакция алкенов с N-сульфоксазиридином ведет к образованию оксазолидинов²⁰¹⁷. N-Хлорсульфонилизоцианаты применяли для получения 1,2-аминоспиртов²⁰¹⁸. Описано катализируемое Cu гидроксиаминирование алкенов, использующее Вос-гидроксиламин²⁰¹⁹.

Реакция карбамата $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ (124) и соединений осмия с NaOH и *tert*-бутилгипохлоритом ведет к диастереомерной смеси амидоспиртов 129 и 130, которая образуется с высокой энантиоселективностью²⁰²⁰. Сообщалось об энантиоселективном амингидроксилировании акриламидов²⁰²¹.



Как правило, азот присоединяется к менее стерически затрудненному атому углерода алкена, давая основной продукт реакции. N-Бромамиды в присутствии каталитических количеств $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ и LiOH превращают сопряженные эфиры в β-амидо-α-гидроксиэфиры с хорошей энантиоселективностью²⁰²². Другая реакция оксимиинирования вклю-

²⁰¹¹ См. Bäckvall, J. E.; Oshima, K.; Palermo, R. E.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 1953.

²⁰¹² Sharpless, K. B.; Chong, A. O.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 177. См. Rudolph, J.; Sennhenn, P. C.; Vlaar, C. P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1996, 35, 2810.

²⁰¹³ См. Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 3455.

²⁰¹⁴ Herranz, E.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2544.

²⁰¹⁵ Hassine, B. B.; Gorsane, M.; Pecher, J.; Martin, R. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1985, 94, 759.

²⁰¹⁶ В целях ознакомления см. Bodkin, J. A.; McLeod, M. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2002, 2733.

²⁰¹⁷ Michaelis, D. J.; Shaffer, C. J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 1866.

²⁰¹⁸ Kim, J. D.; Kim, I. S.; Hua, J. C.; Zee, O. P.; Jung, Y. H. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 1079.

²⁰¹⁹ Kalita, B.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 1451.

²⁰²⁰ Li, G.; Chang, H.-T.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1996, 35, 451.

²⁰²¹ Streuff, J.; Osterath, B.; Nieger, M.; Mülliz, K. *Tetrahedron Asymmetry* 2005, 16, 3492.

²⁰²² Demko, Z. P.; Bartsch, M.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* 2000, 2, 2221.

часть взаимодействия алкенов со вторичными или первичными аминами в присутствии комплексов Pd с последующей обработкой тетраацетатом свинца или другим окислителем²⁰²³.

Сообщалось об осуществлении гидроксаминирования посредством катализа органическими производными лантаноидов²⁰²⁴. Этим методом аминоалкены (но не енамины) удастся превратить в циклические амины²⁰²⁵, а аминоалкины — в циклические имины²⁰²⁶. Использование C(1)-²⁰²⁷ и C(2)-симметричных²⁰²⁸ хиральных органических комплексов лантаноидов приводит к аминоспиртам с хорошей энантиоселективностью.

β -Аминоспирты можно синтезировать при обработке алкенов реагентом, полученным из HgO и HBF₄, совместно с анилином, что приводит к образованию аминомеркурированных соединений (PhHN—C—C—HgBF₄, см. реакцию 15-7), которые гидролизуются в PhHN—C—C—OH²⁰²⁹. Если вместо воды использовать спирт, то можно получить соответствующий аминоэфир. В результате реакции алкенов с Me₃SiOOSiMe₃, Me₃SiN₃ и 20% (Cl₂SnO)_n с последующей обработкой водной уксусной кислотой были получены β -азидоспирты²⁰³⁰.

OS VII, 223, 375.

15-53 Диаминирование (присоединение двух атомов азота)

Ди(алкилариламино)-присоединение



Первичные (R = H) и вторичные ароматические амины реагируют с алкенами в присутствии ацетата титана(II) с образованием вицинальных диаминов с хорошими выходами²⁰³¹. С первичными алифатическими аминами реакция не идет. Алкены также можно диаминировать обработкой их соединениями осмия R₃NOsO и R₂NOsO₂ (R = t-Bu)²⁰³², что аналогично методике с применением осмийсодержащих соединений, описанной в реакции 15-52²⁰³³. Вариант реакции 15-52, катализируемой

²⁰²³ Bäckvall, J. E.; Björkman, E. E. *Acta Chem. Scand. Ser. B* 1984, 38, 91; Bäckvall, J. E.; Byström, S. E. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 1126.

²⁰²⁴ Ryu, J.-S.; Li, G. Y.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 12584. В целях ознакомления см. Hong, S.; Marks, T. J. *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 673.

²⁰²⁵ Gagné, M. R.; Stern, C. L.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 275.

²⁰²⁶ Li, Y.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 1157.

²⁰²⁷ Douglass, M. R.; Ogasawara, M.; Hong, S.; Metz, M. V.; Marks, T. J. *Organometallics* 2002, 21, 283; Giardello, M. A.; Conticello, V. P.; Brard, L.; Gagné, M. R.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 10241; Giardello, M. A.; Conticello, V. P.; Brard, L.; Sabat, M.; Rheingold, A. L.; Stern, C. L.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 10212.

²⁰²⁸ Hong, S.; Tian, S.; Metz, M. V.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 14768.

²⁰²⁹ Barluenga, J.; Alonso-Cires, L.; Asensio, G. *Synthesis* 1981, 376.

²⁰³⁰ Sakurada, I.; Yamasaki, S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 2415.

²⁰³¹ Gómez Aranda, V.; Barluenga, J.; Aznar, F. *Synthesis* 1974, 504.

²⁰³² Chong, A. O.; Oshima, K.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 3420. См. также Sharpless, K. B.; Singer, S. P. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 2504.

²⁰³³ О структуре осмиевого интермедиата, по данным PCA, см. Mufiz, K.; Iesato, A.; Nieger, M. *Chem. Eur. J.* 2003, 9, 5581.

комплексами палладия, распространен на диаминирование²⁰³⁴. Алкены можно диаминировать²⁰³⁵ косвенным путем при обработке аминотугутного соединения, упоминавшегося при описании реакции 15-52, первичным или вторичным ароматическим амином²⁰³⁶. Реакция алкенов с N-арилсульфонилдихлорамином ($\text{ArSO}_2\text{NCl}_2$) с последующей обработкой водным раствором Na_2SO_3 дает *анти-виц*-диацетамиды²⁰³⁷. Катализируемое Pd присоединение сахараина и $\text{H}(\text{NTs})_2$ к алкенам в присутствии гипервалентного иода в качестве окислителя ведет к продуктам, которые можно превратить в 1,2-диамины²⁰³⁸.

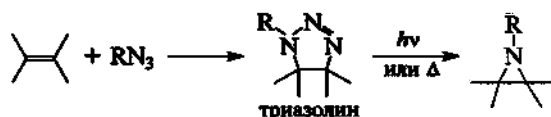
При действии азиды натрия и иодозобензола в уксусной кислоте к двойным связям можно присоединить две азидогруппы, $\text{C}=\text{C} + \text{NaN}_3 + \text{PhIO} \rightarrow \text{N}_3-\text{C}-\text{C}-\text{N}_3$ ²⁰³⁹.

В присутствии Pd-катализатора диены реагируют с мочевиной, образуя оксазолидиноны²⁰⁴⁰. Катализируемая Pd реакция диенов с ди-*трет*-бутилазиридином также ведет к оксазолидинонам²⁰⁴¹.

Алкины реагируют с бис(тозилат)этилендиамином в присутствии CuI в качестве катализатора с образованием дигидропиперазинов²⁰⁴².

15-54 Образование азиридинов (присоединение двух атомов азота)

эни-Арилимино-присоединение



Азиридины можно непосредственно получить из соединений, содержащих двойную связь, при фотолизе или термоллизе смеси субстрата с азидом²⁰⁴³. Превращение удастся провести с соединениями с $\text{R} =$ арил, цианогруппа, EtOOC и RSO_2 и др. Реакция может идти, по крайней мере, двумя путями.

По первому пути происходит 1,3-диполярное циклоприсоединение (реакция 15-58) с образованием триазилина, который был выделен, с последующей термической экстррузией азота (реакция 17-34). Доказательства нитренового пути больше подходят для $\text{R} =$ ацил. Для

²⁰³⁴ Bäckvall, J. *Tetrahedron Lett.* 1978, 163.

²⁰³⁵ См. Osowski-Pacowicka, K.; Zwierzak, A. *Synthesis* 1990, 505.

²⁰³⁶ Barluenga, J.; Alonso-Cires, L.; Asensio, G. *Synthesis* 1979, 962.

²⁰³⁷ Li, G.; Kim, S. H.; Wei, H.-X. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8699.

²⁰³⁸ Iglesias, Á.; Perez, E. G.; Mufiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 8109.

²⁰³⁹ Moriarty, R. M.; Khosrowshahi, J. S. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 2809. См. Fristad, W. E.; Brandvold, T. A.; Peterson, J. R.; Thompson, S. R. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3647.

²⁰⁴⁰ Bar, G. L. J.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 7308.

²⁰⁴¹ Du, H.; Zhao, B.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 7496; Du, H.; Yuan, W.; Zhao, B.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 11688.

²⁰⁴² Fukudome, Y.; Nakto, H.; Hata, T.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 1820.

²⁰⁴³ См. Dermer, O. C.; Ham, G. E. *Ethylenimine and Other Aziridines* Academic Press, NY, 1969, pp. 68–79; Muller, L. L.; Hamer, J. *1,2-Cycloaddition Reactions*, Wiley, NY, 1967. См. Singh, G. S.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *Chem. Rev.* 2007, 107, 2080.

этого азид нужно превратить в нитрен, который присоединяется по двойной связи аналогично карбену (реакция 15-64). Сульфилоксиамины (например, $\text{ArSO}_2\text{ONHCO}_2\text{Et}$) образуют азиридины при обработке CaO в присутствии сопряженных карбонильных соединений²⁰⁴⁴. Этилдиазоацетаты присоединяются к иминам с образованием азиридинов в присутствии комплексов Cu^{2045} , Co^{2046} или Rh^{2047} . Диазирины (см. т. 1, разд. 5.4.2) и *n*-бутиллитий превращают сопряженные амиды в α,β -азиридинамиды²⁰⁴⁸. Для синтеза нитренов²⁰⁴⁹ также можно использовать оксид кальция, включая образование нитреновых предшественников для присоединения к хиральным эфирам²⁰⁵⁰. Описано применение других специальных реагентов²⁰⁵¹. Было показано, что аминонитрены ($\text{R}_2\text{NN:}$) присоединяются к алкенам²⁰⁵², давая N-замещенные азиридины; реакция может идти и по тройной связи с образованием 1-азиринов, которые подвергаются перегруппировке в 2-азирины²⁰⁵³. В реакциях с электронодефицитными алкенами N-аминофталимид генерирует нитрен в присутствии Pd-катализатора, образуя N-фталимидоазиридины²⁰⁵⁴. Алкилазиды присоединяются к сопряженным алкенам в присутствии кислот²⁰⁵⁵. Известна внутримолекулярная реакция получения азиридинов (например, катализируемое Pd присоединение N-тозилоксикарбаматов к алкенам с образованием бициклических оксазиридинов)²⁰⁵⁶. Тозиламины реагируют с алкенами в присутствии Rh-катализатора²⁰⁵⁷ или системы иод/ $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ²⁰⁵⁸. Трихлорэтилсульфаматный эфир реагирует с $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ и Rh-катализатором с образованием соответствующих N-сульфонил-азиридинов²⁰⁵⁹.

²⁰⁴⁴ Fioravanti, S.; Morreale, A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Synthesis* 2001, 1975. Об энантиоселективном варианте см. Fioravanti, S.; Morreale, A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 4972.

²⁰⁴⁵ Sanders, C. J.; Gillespie, K. M.; Scott, P. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 1055; Ma, J.-A.; Wang, L.-X.; Zhang, W.; Zhou, W.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 2801.

²⁰⁴⁶ Ikeno, T.; Nishizuka, A.; Sato, M.; Yamada, T. *Synlett* 2001, 406.

²⁰⁴⁷ Mohan, J. M.; Uphade, T. S. S.; Choudhary, V. R.; Ravindranathan, T.; Sudalai, A. *Chem. Commun.* 1997, 1429; Moran, M.; Bernardinelli, G.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta* 1995, 78, 2048.

²⁰⁴⁸ Ishihara, H.; Ito, Y. N.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* 2001, 984.

²⁰⁴⁹ Carducci, M.; Fioravanti, S.; Loreta, M. A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 3777.

²⁰⁵⁰ Fioravanti, S.; Morreale, A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3031.

²⁰⁵¹ Aires-de-Sousa, J.; Labo, A. M.; Prabhakar, S. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 3183.

²⁰⁵² Siu, T.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 530.

²⁰⁵³ Anderson, D. J.; Gilchrist, T. L.; Rees, C. W. *Chem. Commun.* 1969, 147.

²⁰⁵⁴ Siu, T.; Picard, C. J.; Yudin, A. K. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 932.

²⁰⁵⁵ Mahoney, J. M.; Smith, C. R.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 1354.

²⁰⁵⁶ Lebel, H.; Huard, K.; Lécuyer, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14198.

²⁰⁵⁷ Catino, A. J.; Nichols, J. M.; Forslund, R. E.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* 2005, 7, 2787.

²⁰⁵⁸ Fan, R.; Pu, D.; Gan, J.; Wang, B. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 4925.

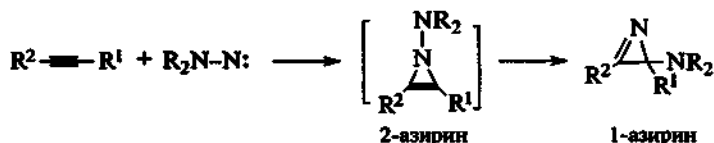
²⁰⁵⁹ Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 6935;

Wehn, P. M.; Lee, J.; Du Bois, J. *Org. Lett.* 2003, 5, 4823; Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15378; Guthikonda, K.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.*

2002, 124, 13672; Keaney, G. F.; Wood, J. L. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4031; Guthikonda, K.;

Wehn, P. M.; Caliendo, B. J.; Du Bois, J. *Tetrahedron* 2006, 62, 11331.

Подобно оксиранам (см. реакцию 15-50), 2-азирины нестабильны. 1-Азирины можно восстановить с образованием хиральных азиридинов²⁰⁶⁰.



Альтернативный путь получения азиридинов состоит в реакции алкенов с иодом и хлорамином-Т, продуктами в которой являются N-тозил-азиридины²⁰⁶¹. Хлорамином-Т и БСИ также приводят к N-тозилазиридинам²⁰⁶², как и бромамин-Т ($TsNBr^-Na^+$) или $TsNlK$ ^{2063, 2064}. Диазоалканы реагируют с имидами с образованием азиридинов²⁰⁶⁵. Другим реагентом служит $NsN=IPh$, который реагирует с алкенами в присутствии соединений Rh ²⁰⁶⁶ или комплекса Cu ²⁰⁶⁷, давая N-Ns-азиридины [Ns — (4-нитрофенил)сульфонил]. Сообщалось и о других сульфонамидных реагентах²⁰⁶⁸, в частности $PhI=NTs$ ²⁰⁶⁹. Если проводить эту реакцию с хиральными лигандами, то возможно осуществить энантиоселективное азиридилирование²⁰⁷⁰. Реагент на основе Ns применяли для реакций в ионных жидкостях в условиях катализа Cu ²⁰⁷¹. В качестве катализатора используют также палладий²⁰⁷², метилтриоксорений ($MeReO_3$)²⁰⁷³, селеновый марганец²⁰⁷⁴.

²⁰⁶⁰ Roth, P.; Andersson, P. G.; Somfai, P. *Chem. Commun.* 2002, 1752.

²⁰⁶¹ Wu, H.; Xu, L.-W.; Xia, C.-G.; Ge, J.; Yang, L. *Synth. Commun.* 2005, 35, 1413; Karabal, P. U.; Chouthaiwale, P. V.; Shaikh, T. M.; Suryavanshi, G.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 6460. См. также Chen, D.; Timmons, C.; Guo, L.; Xu, X.; Li, G. *Synthesis* 2004, 2479.

²⁰⁶² Thakur, V. V.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 989.

²⁰⁶³ Vyas, R.; Chanda, B. M.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 4715; Hayer, M. F.; Hossain, M. M. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 6839. См. Antunes, A. M. M.; Bonifácio, V. D. B.; Nascimento, S. C. C.; Lobo, A. M.; Branco, P. S.; Prabhakar, S. *Tetrahedron* 2007, 63, 7009.

²⁰⁶⁴ Jain, S. L.; Sain, B. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 575.

²⁰⁶⁵ Casarrubios, L.; Perez, J. A.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 8358.

²⁰⁶⁶ Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Tetrahedron* 1996, 52, 1543. См. также Södergren, M. J.; Alonso, D. A.; Bedekar, A. V.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6897.

²⁰⁶⁷ Knight, J. G.; Muldowney, M. P. *Synlett* 1995, 949. См. также Mohr, F.; Binfield, S. A.; Fettingler, J. C.; Vedernikov, A. N. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4833.

²⁰⁶⁸ См. GuthiKonda, K.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 13672. См. также Dichenna, P. H.; Robert-Peillard, F.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* 2004, 6, 4503; Kwong, H.-L.; Liu, D.; Chan, K.-Y.; Lee, C.-S.; Huang, K.-H.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3965.

²⁰⁶⁹ Vedernikov, A. N.; Caulton, K. G. *Org. Lett.* 2003, 5, 2591; Cui, Y.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 16202. См. Nishimura, M.; Minakata, S.; Takahashi, T.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2101.

²⁰⁷⁰ См. Gillespie, K. M.; Sanders, C. J.; O'Shaughnessy, P.; Westmoreland, I.; Thickitt, C. P.; Cott, P. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3450.

²⁰⁷¹ Kantam, M. L.; Neeraja, V.; Kavita, B.; Haritha, Y. *Synlett* 2004, 525.

²⁰⁷² Antunes, A. M. M.; Marto, S. J. L.; Branco, P. S.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M. *Chem. Commun.* 2001, 405.

²⁰⁷³ Jean, H.-J.; Nguyen, S. B. T. *Chem. Commun.* 2001, 235.

²⁰⁷⁴ Nishikori, H.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 9245.

Реакции с дитозилянтридом для превращения сопряженных диенов в аллильные N-тозилазиридины проводили с участием нитридометаллических комплексов с селеном²⁰⁷⁵. Арилсульфонамиды реагируют с алкенами через образование нитренов при катализе Au²⁰⁷⁶ и Cu²⁰⁷⁷.

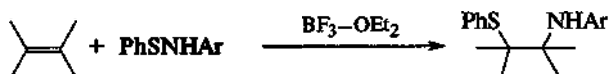
Для энантиоселективного азиридинования двойной углеродной связи сопряженных альдегидов использовали органические катализаторы²⁰⁷⁸.

В результате присоединения нитренов к ароматическим кольцам можно добиваться расширения цикла, как указано в реакции 15-62²⁰⁷⁹.

OS VI, 56.

15-55 Аминосульфенилирование (присоединение азота и серы)

Ариламино-арилтио-присоединение



Амино- и арилтиогруппы можно присоединить к двойной связи при действии сульфенанилидов (PhSNHAr) в присутствии эфирата BF₃²⁰⁸⁰. Реакция идет по пути *анти*-присоединения, включая образование тиранниевового иона²⁰⁸¹. В другом методе аминосульфенилирования субстрат обрабатывают борфторидом диметил(метилтио)сульфония (MeSSMe⁺BF₄⁻) и амином или аминами²⁰⁸², последние действуют как нуклеофилы. Реакцию распространяли и на другие нуклеофилы²⁰⁸³: N₃⁻²⁰⁸⁴, NO₂⁻, CN⁻, OH⁻ и OAc⁻, при этом образуется MeS-C-C-A, где A = N₃, NO₂, CN, OH и OAc соответственно. Группы RS (R = алкил или арил) и NHCOMe удалось присоединить в электрохимических условиях²⁰⁸⁵.

²⁰⁷⁵ Nishimura, M.; Minakata, S.; Thonchant, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 7089.

²⁰⁷⁶ Li, Z.; Ding, X.; He, C. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 5876.

²⁰⁷⁷ Jain, S. L.; Sharma, V. B.; Sain, B. *Synth. Commun.* 2005, 35, 9.

²⁰⁷⁸ Vesely, J.; Ibrahim, I.; Zhao, G.-L.; Rios, R.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 778.

²⁰⁷⁹ См. Lwowski, W.; Johnson, R. L. *Tetrahedron Lett.* 1967, 891.

²⁰⁸⁰ Benati, L.; Montavecchi, P. C.; Spagnolo, P. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2039. См. также Brownbridge, P. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3759.

²⁰⁸¹ См. ссылку 21.

²⁰⁸² Trost, B. M.; Shibata, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 3225; Caserio, M. C.; Kim, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 3231.

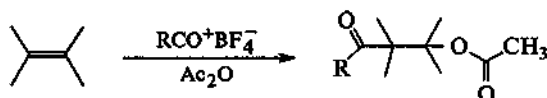
²⁰⁸³ Trost, B. M.; Shibata, T.; Martin, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 3228; Trost, B. M.; Shibata, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 3225. Варианты с A = C=CR см. в Trost, B. M.; Martin, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4263.

²⁰⁸⁴ Sreekumar, R.; Padmakumar, R.; Rugmini, P. *Chem. Commun.* 1997, 1133.

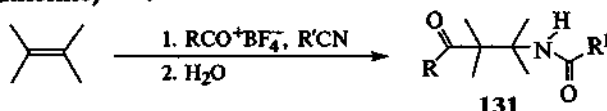
²⁰⁸⁵ Bewick, A.; Coe, D. E.; Mellor, J. M.; Owton, M. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 1033.

15-56 Ацилацилоксилирование и ациламидирование (присоединение кислорода и углерода или азота и углерода)

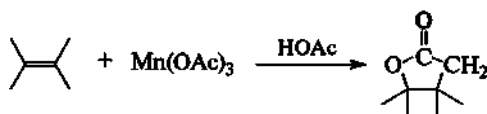
Ацил-ацилокси-присоединение



Ацильную и ацилокси группы можно присоединить к двойной связи при обработке фторборатом ацилия и уксусным ангидридом²⁰⁸⁶. Как и ожидалось, присоединение идет по правилу Марковникова с присоединением электрофильного Ac^+ к более гидрогенизированному атому углерода. В аналогичной реакции, заменив ангидрид на нитрил-, ацильную и амидную группы можно присоединить с образованием **131**. Известно аналогичное галогенацетоксилирование²⁰⁸⁷. Эта реакция была проведена также и для тройной связи с образованием ненасыщенного аналога **131** (*син*-присоединение)²⁰⁸⁸.



15-57 Превращение алкенов или алкинов в лактоны (присоединение кислорода и углерода)



Эти реакции тесно связаны с образованием эфиров и лактонов при взаимодействии карбоновых кислот с алкенами (реакция 15-6), но использование реагента на основе Mn вносит свои особенности в данное превращение. Алкены реагируют с ацетатом Mn(III) с образованием γ -лактонов²⁰⁸⁹. Реакция, вероятно, идет по свободнорадикальному механизму, включающему присоединение $^{\bullet}\text{CH}_2\text{COOH}$ к двойной связи. Ультразвуковое воздействие повышает результативность реакции²⁰⁹⁰. В похожей реакции циклогексен реагирует с $\text{MeO}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{K}$ и $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ с образованием α -метоксикарбонилзамещенного бициклического лактона²⁰⁹¹. Использование диметилмалоната и ультразвука в этой реакции приводит к тем же продуктам реакции²⁰⁹². Лактоны получают также обработкой алкенов α -бромзамещенными карбоновыми кислотами в присутствии пероксида бензоила в качестве катализатора²⁰⁹³ и алкилиденновыми комплексами

²⁰⁸⁶ Shastin, A. V.; Balenkova, E. S. *J. Org. Chem. USSR* 1984, 20, 870.

²⁰⁸⁷ Hashem, Md. A.; Jung, A.; Ries, M.; Kirschning, A. *Synlett* 1998, 195.

²⁰⁸⁸ Gridnev, I. D.; Balenkova, E. S. *J. Org. Chem. USSR* 1988, 24, 1447.

²⁰⁸⁹ Shundo, R.; Nishiguchi, I.; Matsubara, Y.; Hirashima, T. *Tetrahedron* 1991, 47, 831. См.

также Corey, E. J.; Gross, A. W. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 4291.

²⁰⁹⁰ D'Annibale, A.; Trogolo, C. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2083.

²⁰⁹¹ Lamarque, L.; Méou, A.; Brun, P. *Tetrahedron* 1998, 54, 6497.

²⁰⁹² Allegretti, M.; D'Annibale, A.; Trogolo, C. *Tetrahedron* 1993, 49, 10705.

²⁰⁹³ Nakano, T.; Kayama, M.; Nagai, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1987, 60, 1049. См. также Kraus, G. A.; Landgrebe, K. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3939.

$\text{Cr}(\text{CO})_5$,²⁰⁹⁴. Алкены можно превратить в γ -лактоны и косвенным путем²⁰⁹⁵. Комплексы карбенов хрома при использовании ультразвука присоединяются к алкенам, давая β -лактоны²⁰⁹⁶.

Циклические диены реагируют со сложными β -кетоефирами в присутствии Ga-катализатора²⁰⁹⁷ и воды с образованием α -ацилированных бициклических лактонов.

Алкенильные кислоты циклизуются в соответствующие лактоны при обработке гипохлоритом натрия и кислотами Льюиса²⁰⁹⁸. Алкинильные кислоты циклизуются при действии фенилиод(III)-бис(трифторацетата) с образованием ω -ациллактонов²⁰⁹⁹. В варианте этой реакции также был использован диселенид²¹⁰⁰. Обработка алкинильных кислот Au-катализатором²¹⁰¹ ведет к алкилиденлактонам.

Известен внутримолекулярный вариант реакции с участием амидов, приводящий к лактамам²¹⁰².

OS VII, 400.

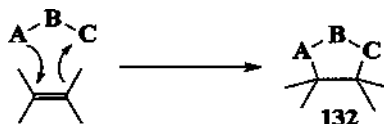
Родственные процессы галогенциклизации, включая иодоциклизацию, рассмотрены в реакции 15-41.

О присоединении альдегидов и кетонов см. реакцию Принса (16-54) и реакции 16-95 и 16-96.

15.3.4. Реакции циклоприсоединения

Реакции 15-58—15-64 представляют собой реакции циклоприсоединения²¹⁰³.

15-58 1,3-Дипольное присоединение (присоединение кислорода, азота и углерода)



Азиды присоединяются к двойным связям, давая триазилины. Это лишь один пример из большой группы реакций ([3 + 2]-циклоприсоединение),

²⁰⁹⁴ Wang, S. L. B.; Su, J.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 10665.

²⁰⁹⁵ См. Bäuml, E.; Tscheschlok, K.; Pock, R.; Mayr, H. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 6925.

²⁰⁹⁶ Caldwell, J. J.; Harrity, J. P. A.; Heron, N. M.; Kerr, W. J.; McKendry, S.; Middlemiss, D. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3481; Caldwell, J. J.; Kerr, W. J.; McKendry, S. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3485.

²⁰⁹⁷ Nguyen, R. V.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 17184.

²⁰⁹⁸ López-López, J. A.; Guerra, F. M.; Moreno-Dorado, F. J.; Jorge, Z. D.; Massanet, G. M. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 1749.

²⁰⁹⁹ Tellitu, I.; Serna, S.; Herrero, M. T.; Moreno, I.; Domínguez, E.; SanMartín, R. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 1526.

²¹⁰⁰ Browne, D. M.; Niyomura, O.; Wirth, T. *Org. Lett.* 2007, 9, 3169.

²¹⁰¹ Harkat, H.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 6273.

²¹⁰² Davies, D. T.; Kapur, N.; Parsons, A. F. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 4397.

²¹⁰³ Систему классификации реакций циклоприсоединения см. в Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1968, 7, 321. См. Posner, G. H. *Chem. Rev.* 1986, 86, 831. См. также серию *Advances in Cycloaddition*.

в результате которых пятичленные гетероциклические соединения получаются при присоединении 1,3-диполярных соединений к двойным связям. Эти реакции оказываются весьма полезными при получении алкалоидов²¹⁰⁴, в частности в асимметрическом синтезе²¹⁰⁵. В таких соединениях имеются три соединенных между собой атома А-В-С, из которых атом А обладает секстетом электронов на внешней электронной оболочке, а атом С — октетом, из которого по крайней мере одна пара не поделена (см. табл. 15.3)²¹⁰⁶. Реакцию можно представить, как показано на схеме получения 132. Отметим, что начальная реакция с перманганатом (реакция 15-48) идет по типу [3+2]-циклоприсоединения с образованием сложного эфира марганцевой кислоты (118)²¹⁰⁷. [3+2]-Циклоприсоединение происходит и в случае других оксидов металлов²¹⁰⁸, известны случаи с участием в этой реакции гидразонов²¹⁰⁹.

1,3-Диполярные соединения, приведенные в табл. 15.3 и имеющие атом с шестью электронами на внешней оболочке, обычно нестабильны. Такие соединения будут делокализовывать заряд за счет электронного окружения (резонансная стабилизация). Эти соединения можно разделить на два основных типа:

1. Соединения, в которых в диполярной канонической форме атом, обладающий секстетом электронов, содержит двойную связь, а в другой канонической форме у этого атома находится тройная связь:



²¹⁰⁴ См. Brogini, G.; Zecchi, G. *Synthesis* 1999, 905.

²¹⁰⁵ Karlsson, S.; Högberg, H.-E. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2001, 33, 103.

²¹⁰⁶ См. Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Elmsford, NY, 1990; Huisgen, R. *Helv. Chim. Acta* 1967, 50, 2421; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1963, 2, 565, 633; Torssell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis* VCH, NY, 1988; Scriven, E. F. V. *Azides and Nitrenes* Academic Press, NY, 1984; Stanovnik, B. *Tetrahedron* 1991, 47, 2925 (диазоалканы); Kanemasa, S.; Tsuge, O. *Heterocycles* 1990, 30, 719 (нитрилоксины); Paton, R. M. *Chem. Soc. Rev.* 1989, 18, 33 (нитрилсульфиды); Terao, Y.; Aono, M.; Achiwa, K. *Heterocycles* 1988, 27, 981; Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* 2005, 105, 2765 (азометинилиды); Vedejs, E. *Adv. Cycloaddit.* 1988, 1, 33 (азометинилиды); DeShong, P.; Lander, Jr., S. W.; Legius, J. M.; Dicken, C. M. *Adv. Cycloaddit.* 1988, 1, 87 (нитроны); Balasubramanian, N. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1985, 17, 23 (нитроны); Confalone, P. N.; Huie, E. M. *Org. React.* 1988, 36, 1 (нитроны); Padwa, A. в Horspool, W. M. *Synthetic Organic Photochemistry*, Plenum, NY, 1984, pp. 313–374 (нитрилиды); Bianchi, G.; Gandolfi, R.; Grünanger, P. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 1, Wiley, NY, 1983, pp. 752–784 (нитрилоксины); Stuckwisch, C. G. *Synthesis* 1973, 469 (азометинилиды, азометинимины). Обзоры по внутримолекулярным 1,3-диполярным реакциям присоединения: Padwa, A. в упомянутых выше работах, Vol. 2, pp. 277–406; Padwa, A.; Schoffstall, A. M. *Adv. Cycloaddit.* 1990, 2, 1; Tsuge, O.; Hatta, T.; Hisano, T. в Patai, S. *Supplement A: The Chemistry of Double-bonded Functional Groups*, Vol. 2, pt. 1, Wiley, NY, 1989, pp. 345–475; Padwa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, 15, 123. Обзор по азометинилидам: Tsuge, O.; Kanemasa, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1989, 45, 231. О 1,3-диполярном раскрытии цикла см. Bianchi, G.; De Micheli, C.; Gandolfi, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1979, 18, 721. Об использовании этих реакций для синтеза природных соединений см. статью Tufariello, H.; Meckler, K.; Pushpananda, and Senaratne, A. *Tetrahedron* 1985, 41, 3447.

²¹⁰⁷ Houk, K. N.; Strassner, T. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 800.

²¹⁰⁸ См. Gishakis, P.; Rösch, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 697.

²¹⁰⁹ Kobayashi, S.; Hirabayashi, R.; Shimizu, H.; Ishitani, H.; Yamashita, Y. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3351.

Таблица 15.3. Некоторые 1,3-дипольные соединения

Соединение	Реакции
<i>Тип 1</i>	
Азид	$R-\bar{N}=N=\overset{+}{N} \leftrightarrow R-\bar{N}-\overset{+}{N}\equiv N$
Диазоалкан ^a	$R_2\bar{C}-N=\overset{+}{N} \leftrightarrow R_2\bar{C}-\overset{+}{N}\equiv N$
Заись азота	$\bar{O}-N=\overset{+}{N} \leftrightarrow \bar{O}-\overset{+}{N}\equiv N$
Нитрилимин ^b	$R-\bar{N}=N=\overset{+}{C}R' \leftrightarrow R-\bar{N}-\overset{+}{N}\equiv CR'$
Нитрилид ^c	$R_2\bar{C}-N=\overset{+}{C}R' \leftrightarrow R_2\bar{C}-\overset{+}{N}\equiv CR'$
Нитрилоксид ^d	$\bar{O}-N=\overset{+}{C}R \leftrightarrow \bar{O}-\overset{+}{N}\equiv CR$
<i>Тип 2</i>	
Азометинимин ^e	$R_2\bar{C}-\underset{R^2}{N}-\overset{+}{N}R' \leftrightarrow R_2\bar{C}-\overset{+}{N}=\underset{R^2}{N}R'$
Азоксисоединения	$\bar{O}-\underset{R}{N}-\overset{+}{N}R' \leftrightarrow \bar{O}-\overset{+}{N}=\underset{R}{N}R'$
Азометирилид ^e	$R_2\bar{C}-\underset{R^2}{N}-\overset{+}{C}R'_2 \leftrightarrow R_2\bar{C}-\overset{+}{N}=\underset{R^2}{C}R'_2$
Нитрон	$\bar{O}-\underset{R'}{N}-\overset{+}{C}R_2 \leftrightarrow \bar{O}-\overset{+}{N}=\underset{R'}{C}R_2$
Карбониллоксид ^{ac}	$\bar{O}-O-\overset{+}{C}R_2 \leftrightarrow \bar{O}-O=\overset{+}{C}HR_2$
Озон	$\bar{O}-O-O^+ \leftrightarrow \bar{O}-O=\overset{+}{O}$
Карбонилилд ^e	$H_2\bar{C}-\overset{+}{O}=CR_2 \leftrightarrow H_2C=\overset{+}{O}-CR_2$

^a см. ссылку 2110.^b см. ссылку 2111.^c см. ссылку 2112.^d см. ссылку 2113.^e см. ссылку 2114.^f см. ссылку 2115.^{ac} см. ссылку 2116.^s см. ссылку 2117.²¹¹⁰ См. Baskaran, S.; Vasu, J.; Prasad, R.; Kodukulla, K.; Trivedi, G. K. *Tetrahedron* 1996, 52, 4515.²¹¹¹ Sibi, M. P.; Stanley, L. M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8276.²¹¹² Raposo, C.; Wilcox, C. S. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1285.²¹¹³ См. Nishiwaki, N.; Uehara, T.; Asaka, N.; Tohda, Y.; Ariga, M.; Kanemasa, S. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 4851; Jung, M. E.; Vu, B. T. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 451. См. Muri, D.; Bode, J. W.; Carneira, E. M. *Org. Lett.* 2000, 2, 539; Gissot, A.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 1191. Обсуждение промежуточных структур см. в Luft, J. A. R.; Meleson, K.; Houk, K. N. *Org. Lett.* 2007, 9, 555.²¹¹⁴ О реакциях, использующих хиральные кремниевые кислоты Льюиса, см. Shirakawa, S.; Lombardi, P. J.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 9974.²¹¹⁵ См. Cabrera, S.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 16394; Wang, C.-J.; Liang, G.; Xue, Z.-Y.; Gao, F. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 17250; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 6272.²¹¹⁶ См. Iesce, M. R.; Cermola, F.; Giordano, F.; Scarpati, R.; Graziano, M. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1994, 3295; McCullough, K. J.; Sugimoto, T.; Tanaka, S.; Kusabayashi, S.; Nojima, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1994, 643.²¹¹⁷ Kusama, H.; Funami, H.; Shido, M.; Hara, Y.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 2709; Diev, V. V.; Kostikov, R. R.; Gleiter, R.; Molchanov, A. P. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 4066.

Если ограничиться вторым периодом Периодической таблицы, то В может быть только азотом, А — углеродом или азотом, С — углеродом, кислородом или азотом. Следовательно, существует шесть типов таких соединений. Среди них присутствуют азиды ($A = B = C = N$) и диазоалканы.

2. Соединения, в которых в дипольной канонической форме у атома связь с секстетом электронов одинарная, а в другой канонической форме — двойная.



Здесь В может быть азотом или кислородом, А и С — азотом, кислородом или углеродом, но различных типов соединений всего 12, так как, например, соединение типа $N-N-C$ — это лишь иная форма соединения $C-N-N$. Примеры приведены в табл. 15.3.

Из всех 18 систем (некоторые из них неустойчивы, поэтому их необходимо генерировать *in situ*²¹¹⁸) реакцию проводили по крайней мере с 15. Однако присоединение осуществлялось не только к двойным углерод-углеродным связям, но и к двойным связям других типов²¹¹⁹. 1,3-Дипольное присоединение не для всех алкенов происходит одинаково успешно. Наилучшие результаты достигаются для тех алкенов, которые представляют собой хорошие диенофилы в реакции Дильса-Альдера (реакция 15-60).

В реакциях реализуется стереоселективное *син*-присоединение, вероятно, по одностадийному согласованному механизму²¹²⁰, как показано выше²¹²¹, в значительной степени определяемому взаимодействием граничных молекулярных орбиталей²¹²². Было показано, что реакционная способность коррелирует с энергией, необходимой для переориентации 1,3-диполей и дипольрофилов в переходном состоянии²¹²³. Для такого дипольного циклоприсоединения необходимо, чтобы переходное состояние обладало свойством ароматичности²¹²⁴. Как и следует ожидать для

²¹¹⁸ Обзор, касающийся некоторых аспектов: Grigg, R. *Chem. Soc. Rev.* 1987, 16, 89.

²¹¹⁹ См. Bianchi, G.; De Micheli, C.; Gandolfi, R. в Patai, S. *Supplement A: The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups*, pt. 1, Wiley, NY, 1977, pp. 369–532. См. также Dunn, A. D.; Rudorf, W. *Carbon Disulfide in Organic Chemistry*, Wiley, NY, 1989, pp. 97–119.

²¹²⁰ Di Valentin, C.; Freccero, M.; Gandolfi, R.; Rastelli, A. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 6112. Теоретическое изучение переходного состояния см. в Lu, X.; Xu, X.; Wang, N.; Zhang, Q. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 515; Di Valentin, C.; Freccero, M.; Gandolfi, R.; Rastelli, A. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 6112. Обсуждение несогласованности в реакциях азометинилидов: Vivanco, S.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Prieto, P.; Morao, I.; Linden, A.; Cossio, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 6078. См. Ess, D. H.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 10646.

²¹²¹ Huisgen, R. *Adv. Cycloaddit.* 1988, 1, 1; Al-Sader, B. H.; Kadri, M. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 4661; Houk, K. N.; Firestone, R. A.; Munchausen, L. L.; Mueller, P. H.; Arison, B. H.; Garcia, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 7227; Majchrzak, M. W.; Warkentin, J. *J. Phys. Org. Chem.* 1990, 3, 339.

²¹²² Caramella, P.; Gandour, R. W.; Hall, J. A.; Deville, C. G.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 385 и ссылки, приведенные там же.

²¹²³ Engels, B.; Christl, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 7968.

²¹²⁴ Cossio, F. P.; Marao, I.; Jiao, H.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 6737.

механизма данного типа, изменение природы растворителя не оказывает значительного влияния на скорость реакции²¹²⁵, хотя в ионных жидкостях наблюдалось увеличение скорости реакции²¹²⁶. Присоединение нитрилоксидов было осуществлено в сверхкритическом CO_2 ²¹²⁷. Общих правил ориентации для реакций 1,3-дипольного присоединения не существует. Сложную региоселективность можно объяснить на основании расчетов методом МО²¹²⁸, согласно которым перекрывание орбиталей атомов с большими орбитальными коэффициентами ведет к образованию новой связи и, следовательно, предсказать основной региоизомер. В случае когда в роли 1,3-диполя выступает тиокарбонилилид ($\text{R}_2\text{C}=\text{S}^+-\text{CH}_2$), была продемонстрирована нестереоспецифичность присоединения для одних субстратов и в то же время стереоспецифичность для других, что указывает на несинхронный механизм. В этих случаях был уловлен дионный интермедиат (см. механизм реакции 15-63, п. 4)²¹²⁹. При теоретическом изучении 1,3-дипольного циклоприсоединения (диазометан и этилен, гремучая кислота $[\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}-\text{O}]$ и ацетилен)²¹³⁰ расчеты, основанные на описании валентных связей, предполагают, что многие реакции следуют электронному гетеролитическому механизму, — вдоль всего пути от реагентов к продукту сохраняются подвижные и хорошо распознаваемые пары орбиталей²¹³¹.

Сообщалось о катализе [3+2]-циклоприсоединения антителями²¹³², а также о катализируемом металлами дипольном циклоприсоединении²¹³³. В другой катализируемой металлом реакции алкенильные карбеновые комплексы Фишера $\text{R}_2\text{C}=\text{M}(\text{CO})_x$ реагируют с алкинами в присутствии Ni-катализатора с образованием циклопентенонов²¹³⁴. В карбеновые комплексы Фишера²¹³⁵ входят металлы в низшей степени окисления: Fe, Mo, Cr или W. Лиганды содержат электроноакцепторы и π -донорные заместители при метиленовой группе (например, алкокси- или аминогруппы).

²¹²⁵ Обзор, посвященный роли растворителя в этой реакции, см. в Kadaba, P. K. *Synthesis* 1973, 71.

²¹²⁶ Dubreuil, J. F.; Bazureau, J. P. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 7351.

²¹²⁷ Lee, C. K. Y.; Holmes, A. B.; Al-Duri, B.; Lecke, G. A.; Santos, R. C. D.; Seville, J. P. K. *Chem. Commun.* 2004, 2622.

²¹²⁸ См. Houk, K. N.; Yamaguchi, K. в Padwa, A. 1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Vol. 2, Wiley, NY, 1984, pp. 407–450. См. также Burdisso, M.; Gandolfi, R.; Quartieri, S.; Rastelli, A. *Tetrahedron* 1987, 43, 159.

²¹²⁹ Mloston, G.; Langhals, E.; Huisgen, R. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5373; Huisgen, R.; Mloston, G. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 7041.

²¹³⁰ Karadakov, P. B.; Cooper, D. L.; Gerratt, J. *Theor. Chem. Acc.* 1998, 100, 222.

²¹³¹ Blavins, J. J.; Karadakov, P. B.; Cooper, D. L. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4285.

²¹³² Toker, J. D.; Wentworth, Jr., P.; Hu, Y.; Houk, K. N.; Janda, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 3244.

²¹³³ Kanemasa, S. *Synlett* 2002, 1371.

²¹³⁴ Barluenga, J.; Barrio, P.; Riesgo, L.; López, L. A.; Tomás, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 14422.

²¹³⁵ См. Fischer, H. *Chem. Ber.* 1980, 113, 193.

Многие циклоаддукты, образованные из диполярных соединений, перечисленных в табл. 15.3, нестабильны, поэтому из них могут образовываться другие продукты. В ходе реакции алкилазидов с алкенами получают триазилины (реакция 15-54), экструзия азота ($N \equiv N$) из которых приводит к азиридидам²¹³⁶. При катализе переходными металлами алкилазиды присоединяются к алкинам, давая триазолы²¹³⁷. Известна ретро-реакция [3+2]-циклоприсоединения²¹³⁸. Путем циклоприсоединения азидов к алленам получали пирролидины²¹³⁹.

Внутримолекулярные реакции [3+2]-циклоприсоединения приводят к полициклическим соединениям²¹⁴⁰. Например, внутримолекулярное циклоприсоединение азометиниминов дает бициклические пиразолидины²¹⁴¹. При реакции диазоалканов (включая этилдиазоацетат, $N_2CH_2CO_2Et$) с алкенами в присутствии Sr -катализатора первоначально образующийся продукт представляет собой пятичленный цикл — пиразолин²¹⁴². Пиразолины обычно неустойчивы; в результате экструзии азота образуется циклопропан²¹⁴³. Катализируемое родием циклоприсоединение с использованием хиральных лигандов ведет к образованию циклопропанов с хорошей энантиоселективностью²¹⁴⁴.

Известно много примеров, когда [3+2]-циклоприсоединение, приводящее к циклоаддуктам, можно провести с высокой энантиоселективностью²¹⁴⁵. Так, реакцией циклоприсоединения диазоэфиров в присутствии Co -катализатора, имеющего хиральные лиганды, получали производные циклопропана с хорошей энантиоселективностью²¹⁴⁶. Циклоприсоединение нитронов и пиразолинонов в присутствии Cu -катализатора с хиральными лигандами ведет к производным пирролидина с хорошей энантиоселективностью²¹⁴⁷. В присутствии Ni -катализатора и хиральных лигандов нитроны

²¹³⁶ Обсуждение реакционной способности и региоселективности в реакциях пространственно затрудненных алкенов и алкинов см. в Schoenebeck, F.; Ess, D. H.; Jones, G. O.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 8121.

²¹³⁷ Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 15998; Kamata, K.; Nakagawa, Y.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 15304.

²¹³⁸ da Silva, G.; Bozzelli, J. W. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 1343.

²¹³⁹ Feldman, K. S.; Iyer, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4590.

²¹⁴⁰ См. Padwa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, 15, 123; Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1977, 16, 10 (pp. 18–22).

²¹⁴¹ Dolle, R. E.; Barden, M. C.; Brennan, P. E.; Ahmed, G.; Tran, V.; Ho, D. M. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2907.

²¹⁴² Об энантиоселективных реакциях см. Kano, T.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2174.

²¹⁴³ Jan, D.; Simal, F.; Demonceau, A.; Noels, A. F.; Ruffanov, K. A.; Ustynyuk, N. A.; Gourevitch, D. N. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 5695.

²¹⁴⁴ Обсуждение механизма и природы энантиоселективности см. Nowlan, III, D. T.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6190. См. также Jiao, L.; Ye, S.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 7178.

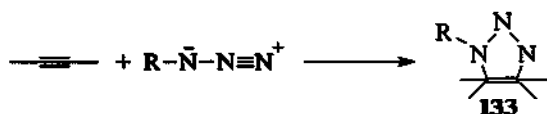
²¹⁴⁵ Stanley, L. M.; Sibi, M. P. *Chem. Rev.* 2008, 108, 2887. См. Bădoiu, A.; Brinkmann, Y.; Viton, F.; Kündig, E. P. *Pure Appl. Chem.* 2008, 80, 1013.

²¹⁴⁶ Niimi, T.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3647.

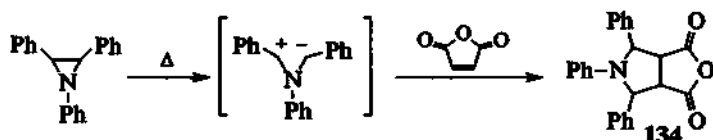
²¹⁴⁷ Sibi, M. P.; Ma, Z.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 718.

вступают в реакцию с активированными циклопропанами с образованием тетрагидро-1,2-оксазинов с высокой энантиоселективностью²¹⁴⁸. С сопряженными карбонильными соединениями нитроны реагируют в присутствии комплексов переходных металлов (например, комплексов Ti), при этом образуются 1,2-оксазолины²¹⁴⁹.

Сопряженные диены, как правило, реагируют исключительно по типу 1,2-присоединения, хотя известны случаи и 1,4-присоединения ([3+4]-циклоприсоединение)²¹⁵⁰. Тройная связь углерод-углерод также подвергается 1,3-диполярному присоединению²¹⁵¹. Например, ази́ды реагируют с образованием триазолов (133).



Реагенты 1,3-диполярного присоединения можно в некоторых случаях генерировать *in situ* путем раскрытия подходящей трехчленной циклической системы. Например, раскрытие азиридина дает цвиттер-ион (например, 134), который может присоединиться к активированной двойной связи с образованием пирролидина²¹⁵².



Азиридины присоединяются также к тройным связям $\text{C}\equiv\text{C}$ и к другим ненасыщенным связям, в частности $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$ и $\text{C}\equiv\text{N}$ ²¹⁵³. В некоторых из этих реакций происходит разрыв связи $\text{C}-\text{N}$ азиридина, а не $\text{C}-\text{C}$.

Другие реакции [3+2]-циклоприсоединения освещаются при обсуждении реакции 15-59.

OS V, 957, 1124; VI, 592, 670; VIII, 231. Также см. OS IV, 380.

²¹⁴⁸ Sibi, M. P.; Ma, Z.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5764.

²¹⁴⁹ Kano, T.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11926.

²¹⁵⁰ Baran, J.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 6519.

²¹⁵¹ См. Bastide, J.; Hamelin, J.; Texier, F.; Quang, Y. V. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, 2555, 2871;

Fuks, R.; Viehe, H. G. в Viehe, H. G. *Acetylenes* Marcel Dekker, NY, 1969, p. 460-477.

²¹⁵² Lown, J. W. в Padwa, A. 1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, vol 1. Wiley, NY, 1984, pp. 683-732.

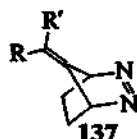
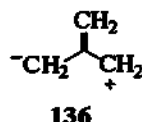
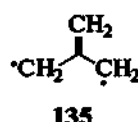
²¹⁵³ См. Lown, J. W. *Rec. Chem. Prog.* 1971, 32, 51; Gladysheva, F. N.; Sineokov, A. P.; Etlis, V. S. *Russ. Chem. Rev.* 1970, 39, 118.

А. Присоединение углерода к обоим атомам углерода двойной связи

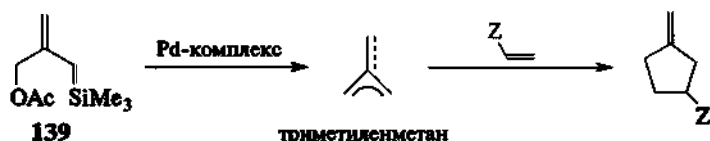
15-59

[3+2]-Циклоприсоединение по углеродным атомам²¹⁵⁴

Описано несколько методов получения циклопентанов по реакции [3+2]-циклоприсоединения²¹⁵⁵. При нагревании сопряженных кетонов с триалкилфосфинами образуется интермедиат, который присоединяется к сопряженным алкенам²¹⁵⁶. В одном из методов из реагентов генерируются интермедиаты 135 или 136²¹⁵⁷. В качестве примера²¹⁵⁸ можно привести синтез с использованием коммерчески доступного 2-[(триметилсилил)метил]-2-пропен-1-илацетата (139), в ходе которого при катализе Pd или другим переходным металлом генерируется 135 или 136, присоединяющийся к двойной связи с образованием циклопентана с экзоциклической двойной связью.



Реакция с участием 139 используется для генерирования *in situ* триметиленметана, который реагирует с алкенами с образованием производных метиленциклопентана²¹⁵⁹. В аналогичной реакции с иминами получают метиленпирролидины²¹⁶⁰. Палладий катализирует реакцию с CO₂, приводящую к бутенолидам²¹⁶¹.



Отметим, что 136 реагирует с N-тозилазиридинами, 20% *n*-бутиллитием и 10% Pd(OAc)₂ с образованием производных винилиденпиперидина²¹⁶². Аналогичные или идентичные интермедиаты, генерируемые из азосоединений 137 (реакция 17-34) или метиленциклопропана (138)²¹⁶³,

²¹⁵⁴ См. Smith, M. B. *Organic Synthesis*, 3rd ed., Wavefunction Inc./Elsevier, Irvine, CA / London, England, 2010, pp. 1101–1116.

²¹⁵⁵ См. Trost, B. M.; Seoane, P.; Mignani, S.; Acemoglu, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 7487.

²¹⁵⁶ Wang, J.-C.; Ng, S.-S.; Krusche, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3682.

²¹⁵⁷ См. Trost, B. M. *Pure Appl. Chem.* 1988, 60, 1615; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1986, 25, 1.

²¹⁵⁸ См. Trost, B. M.; Lynch, J.; Renaut, P.; Steinman, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 284.

²¹⁵⁹ Trost, B. M.; MacPherson, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 3483; Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1986, 25, 1; Trost, B. M.; Stambuli, J. P.; Silverman, S. M.; Schwörer, U. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 13328; Trost, B. M.; Cramer, N.; Silverman, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12396.

²¹⁶⁰ Trost, B. M.; Silverman, S. M.; Stambuli, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12398.

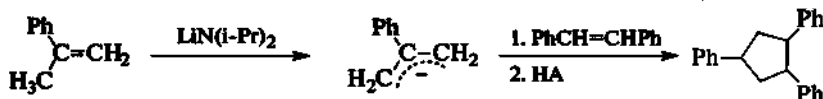
²¹⁶¹ Greco, G. E.; Gleason, B. L.; Lowery, T. A.; Kler, M. J.; Hollander, L. B.; Gibbs, S. A.; Worthy, A. D. *Org. Lett.* 2007, 9, 3817.

²¹⁶² Hedley, S. J.; Moran, W. J.; Price, D. A.; Harrity, J. P. A. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4286.

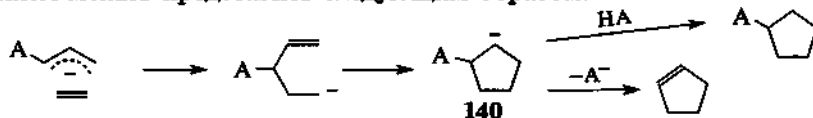
²¹⁶³ См. Yamago, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 7285.

также присоединяются к активированным двойным связям. С подходящими субстратами присоединение может быть энантиоселективным²¹⁶⁴.

В другом методе [3 + 2]-циклоприсоединение осуществляют с помощью аллильного аниона. Такие реакции называются *анионным 1,3-циклоприсоединением*²¹⁶⁵. Например, α -метилстирол присоединяется к стилибену при действии сильного основания — диизопропиламида лития (ЛДА)²¹⁶⁶.



Механизм можно представить следующим образом:



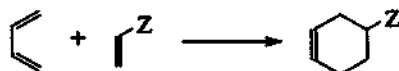
Анион 140 протонируется на последней стадии кислотой HA; если же вместо кислоты присутствует подходящий нуклеофуг, то может образовываться циклопентен (в этом случае реагентом служит аллильный анион)²¹⁶⁷. Отметим, что известны аналогичные реакции [3 + 2]-циклоприсоединения с аллильным катионом²¹⁶⁸.

OS VIII, 173, 347.

15-60 Реакция Дильса–Альдера

[4 + 2]-Цикло-этилен-1/4/присоединение или

[4 + 2]-цикло-(бут-2-ен-1,4-диил)-1/2/присоединение и т. п.



По реакции Дильса–Альдера происходит 1,4-присоединение алкена к сопряженному диену ([4 + 2]-циклоприсоединение)²¹⁶⁹, поэтому в результате всегда образуется шестичленный цикл. Циклоприсоединение не ограничивается алкенами и диенами (см. реакцию 15-61), а соединение, содержащее двойную связь, называется *диенофилом*. Реакция очень широко применяется²¹⁷⁰. Реакционную способность диенов и диенофилов

²¹⁶⁴ См. Chaigne, F.; Gotteland, J.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1803.

²¹⁶⁵ Kauffmann, T. *Top. Curr. Chem.* 1980, 92, 109, pp. 111–116; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1974, 13, 627.

²¹⁶⁶ Eidenschink, R.; Kauffmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1972, 11, 292.

²¹⁶⁷ См. Beak, P.; Burg, D. A. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1647.

²¹⁶⁸ См. Noyori, R.; Hayakawa, Y. *Tetrahedron* 1985, 41, 5879.

²¹⁶⁹ Wasserman, A. *Diels–Alder Reactions* Elsevier, NY, 1965; Roush, W. R. *Adv. Cycloaddit.* 1990, 2, 91; Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Elmsford, NY, 1990; Brieger, G.; Bennett, J. N. *Chem. Rev.* 1980, 80, 63; Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1977, 16, 10; Sauer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1966, 5, 211; 1967, 6, 16; Taber, D. F. *Intramolecular Diels–Alder and Alder Ene Reactions*, Springer, NY, 1984; Deslongchamps, P. *Aldrichimica Acta* 1991, 24, 43; Craig, D. *Chem. Soc. Rev.* 1987, 16, 187. Полный список ссылок по различным аспектам реакции Дильса–Альдера см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley–VCH, NY, 1999, pp. 523–544.

²¹⁷⁰ См. Konovalov, A. I. *Russ. Chem. Rev.* 1983, 52, 1064.

можно предсказать на основе анализа ВЗМО²¹⁷¹ и НСМО этих частиц (метод граничных МО)²¹⁷². Этилен и простые алкены — плохие диенофилы без использования повышенной температуры и давления. Большинство диенофилов представляют собой соединения типа $-C=C-Z$ или $Z-C=C-Z'$, где Z и Z' — электроноакцепторные группы²¹⁷³ (например, CHO , COR ²¹⁷⁴, $COOH$, $COOR$, $COCl$, $COAg$, CN ²¹⁷⁵, NO_2 ²¹⁷⁶, Ag , CH_2OH , CH_2Cl , CH_2NH_2 , CH_2CN , CH_2COOH , галогены, $PO(OEt)_2$ ²¹⁷⁷ или $C=C$). В последнем случае диенофил сам является диеном²¹⁷⁸.

Как было сказано выше, проблему низкой реакционной способности простых алкенов в реакциях циклоприсоединения удается преодолеть введением электроноакцепторных групп. Электроноакцепторные группы можно ввести для облегчения реакции Дильса-Альдера, а после циклоприсоединения удалить. Например, вместо этилена можно использовать фенилвинилсульфон ($PhSO_2CH=CH_2$)²¹⁷⁹; группа $PhSO_2$ легко удаляется при действии амальгамы натрия после проведения циклизации. Аналогично фенилвинилсульфоксид ($PhSOCH=CH_2$) можно использовать как синтон для ацетилен²¹⁸⁰. В этом случае из продукта реакции — сульфоксида — уходит $PhSOH$ (реакция 17-12).

Электронодонорные заместители в диене способствуют ускорению реакции, тогда как электроноакцепторные — ее замедлению²¹⁸¹. Для диенофила справедливо обратное: донорные группы уменьшают скорость, а акцепторные группы увеличивают. Для циклоприсоединения требуется цисоидная (*s-цис*) конформация²¹⁸². Ациклические диены конформационно мобильны, так что могут принимать нужную форму²¹⁸³. Циклические диены, в которых двойные связи фиксированы в цисоидной конформации²¹⁸², обычно реагируют быстрее, чем соответствующие соединения с открытой цепью, которые приобретают цисоидную конформацию

²¹⁷¹ См. Nelson, D. J.; Li, R.; Brammer, C. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2422.

²¹⁷² Spino, C.; Rezaei, H.; Dory, Y. L. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 757. Таблицы НСМО и ВЗМО для диенов и диенофилов приведены в Smith, M. B. *Organic Synthesis*, 3rd ed., Wavefunction Inc. /Elsevier, Irvine, CA/London, England, 2010, pp. 999–1032, в первую очередь pp. 1003–1004 и 1008–1009.

²¹⁷³ См. Domingo, L. R. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 4788.

²¹⁷⁴ Fringuelli, F.; Taticchi, A.; Wenkert, E. *Org. Prep. Proced. Int.* 1990, 22, 131.

²¹⁷⁵ См. Butskus, P. F. *Russ. Chem. Rev.* 1962, 31, 283; См. также Ciganek, E.; Linn, W. J.; Webster, O. W. в Rappoport, Z. *The Chemistry of the Cyano Group*, Wiley, NY, 1970, pp. 449–453.

²¹⁷⁶ См. Novikov, S. S.; Shuekhgeimer, G. A.; Dudinskaya, A. A. *Russ. Chem. Rev.* 1960, 29, 79.

²¹⁷⁷ McClure, C. K.; Herzog, K. J.; Bruch, M. D. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 2153.

²¹⁷⁸ Johnstone, R. A. W.; Quan, P. M. *J. Chem. Soc.* 1963, 935.

²¹⁷⁹ Carr, R. V. C.; Williams, R. V.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4976; Kinney, W. A.; Crouse, G. D.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4986.

²¹⁸⁰ De Lucchi, O.; Lucchini, V.; Pasquato, L.; Modena, G. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 596; Hermeling, D.; Schäfer, H. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* 1984, 23, 233; De Lucchi, O.; Pasquato, L. *Tetrahedron* 1988, 44, 6755.

²¹⁸¹ См. Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Perez, P.; Contreras, R. *Tetrahedron* 2002, 58, 4417.

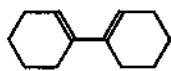
²¹⁸² О конформациях основного состояния см. Bur, S. K.; Lynch, S. M.; Padwa, A. *Org. Lett.* 2002, 4, 473.

²¹⁸³ Обсуждение конформационных термодинамических и кинетических параметров метил-1,3-бутадиенов см. в Squillacote, M. E.; Liang, F. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 6564.

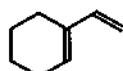
в результате вращения²¹⁸⁴. В реакцию вступают диены ациклические, внутрициклические (например, циклогексадиен), эндоциклические (например, 141)²¹⁸⁵, диены, двойные связи которых находятся в соседних циклах (например, 142), а также диены, одна двойная связь которых расположена в цикле, а другая — в боковой цепи, или экзо-эндо-циклические (например, 143), за исключением тех, которые не могут быть зафиксированы в трансoidной (*s-trans*) конформации (см. п. 3). При этом не требуется каких-либо особых активирующих групп и почти все сопряженные диены вступают в реакцию с подходящими диенофилами²¹⁸⁶.



141



142



143

Реакция не требует катализатора, хотя известно, что кислоты Льюиса катализируют обычно те реакции Дильса–Альдера²¹⁸⁷, в которых Z в диенофиле — это группы C=O или C=N²¹⁸⁸. От выбора катализатора — кислоты Льюиса или Брэнстеда — зависит хемоселективность реакции²¹⁸⁹. Катализ кислотами Льюиса обычно увеличивает не только региоселективность реакции (в указанном выше смысле), но и степень эндо-присоединения²¹⁹⁰ и, в случае энантиоселективных реакций, также степень энантиоселективности. Сообщалось о катализе медью²¹⁹¹ и кислотами Брэнстеда²¹⁹². Реакцию Дильса–Альдера проводили в ионных жидкостях (см. т. 1, разд. 9.4.3)²¹⁹³. Известно о применении трифлата лантана [La(OTf)₃] в качестве многократного катализатора²¹⁹⁴, кислоты

²¹⁸⁴ Sauer, J.; Lang, D.; Mielert, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1962, 1, 268; Sauer, J.; Wiest, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1962, 1, 269. См., однако, Scharf, H.; Plum, H.; Fleischhauer, J.; Schleker, W. *Chem. Ber.* 1979, 112, 862.

²¹⁸⁵ См. Charlton, J. L.; Alauddin, M. M. *Tetrahedron* 1987, 43, 2873; Oppolzer, W. *Synthesis* 1978, 793.

²¹⁸⁶ См. монографии по диенам с подробными большими таблицами: Fringuelli, F.; Taticchi, A. *Dienes in the Diels–Alder Reaction*, Wiley, NY, 1990; Danishefsky, S. *Chemtracts: Org. Chem.* 1989, 2, 273; Petržilka, M.; Grayson, J. I. *Synthesis* 1981, 753; Smith, M. B. *Org. Prep. Proced. Int.* 1990, 22, 315; Robiette, R.; Cheboub-Benchaba, K.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9809; Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 122, 5950.

²¹⁸⁷ Avalos, M.; Babiano, R.; Bravo, J. L.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Silva, M. A. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 6613; Kiselev, V. D.; Konovalov, A. I. *Russ. Chem. Rev.* 1989, 58, 230; Zheng, M.; Zhang, M.-H.; Shao, J.-G.; Zhong, Q. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1996, 28, 117; Yamabe, S.; Minato, T. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1830; Mathieu, B.; de Fays, L.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 9561.

²¹⁸⁸ Обсуждение влияния кислот Льюиса см. в Celebi-Olcum, N.; Ess, D. H.; Aviyente, V.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7472.

²¹⁸⁹ Nakashima, D.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* 2005, 7, 1251; Shen, J.; Tan, C.-H. *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6, 3229.

²¹⁹⁰ См. Alston, P. V.; Ottenbrite, R. M. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 1111.

²¹⁹¹ Reymond, S.; Cossy, J. *Chem. Rev.* 2008, 108, 5359.

²¹⁹² Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 3049.

²¹⁹³ Изучение влияния кислот Льюиса в ионных жидкостях проведено в Silvero, G.; Arévalo, M. J.; Bravo, J. L.; Avalos, M.; Jiménez, J. L.; López, I. *Tetrahedron* 2005, 61, 7105. См. López, I.; Silvero, G.; Arévalo, M. J.; Babiano, R.; Palacios, J. C.; Bravo, J. L. *Tetrahedron* 2007, 63, 2901.

²¹⁹⁴ Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Takahori, T.; Araki, M.; Ishitani, H. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6815.

Льюиса $\text{Me}_3\text{SiNTf}_2$ — катализатора в зеленой химии, исключающей применение вредных веществ²¹⁹⁵. Разработаны катионные катализаторы для реакции Дильса—Альдера (например, оксаборполиденные катализаторы)²¹⁹⁶. Некоторые реакции Дильса—Альдера можно катализировать добавлением стабильных катион-радикалов²¹⁹⁷, например гексахлорантимонатом трис(4-бромфенил)аминия ($\text{Ar}_3\text{N}^+ \text{SbCl}_6^-$)²¹⁹⁸. Сообщалось о катализируемых циркононом катионных реакциях Дильса—Альдера²¹⁹⁹. Было обнаружено, что некоторые антитела могут катализировать реакции Дильса—Альдера²²⁰⁰. Известна также иницируемая фотохимическим путем реакция Дильса—Альдера²²⁰¹.

Описан ряд других методов ускорения реакции Дильса—Альдера²²⁰², включая микроволновое облучение²²⁰³, воздействие ультразвуком²²⁰⁴, адсорбцию реагентов на хроматографических носителях²²⁰⁵, инкапсулирование²²⁰⁶ и ультрацентрифугирование²²⁰⁷ (есть несколько путей осуществления реакций при высоких давлениях)²²⁰⁸. Известны твердофазные реакции Дильса—Альдера²²⁰⁹. Один самых обычных методов — применение воды в качестве растворителя или соразтворителя (гидрофильный эффект)²²¹⁰. Были разработаны специальные катализаторы²²¹¹ для ионных

²¹⁹⁵ Mathieu, B.; Ghosez, L. *Tetrahedron* 2002, 58, 8219.

²¹⁹⁶ См. Sprott, K. T.; Corey, E. J. *Org. Lett.* 2003, 5, 2465; Corey, E. J.; Shibata, T.; Lee, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 3808; Ryu, D. H.; Lee, T. W.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9992.

²¹⁹⁷ Gao, D.; Bauld, N. L. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 6276. См. Sacttel, N. J.; Osgaard, J.; Wiest, O. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 1429.

²¹⁹⁸ В целях ознакомления см. Bauld, N. L. *Tetrahedron* 1989, 45, 5307.

²¹⁹⁹ Wipf, P.; Xu, W. *Tetrahedron* 1995, 51, 4551.

²²⁰⁰ Zhang, X.; Deng, Q.; Yoo, S. H.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 9043.

²²⁰¹ Pandey, B.; Dalvi, P. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1993, 32, 1612.

²²⁰² См. Smith, M. B. *Organic Synthesis*, 3rd ed., Wavefunction Inc./Elsevier, Irvine, CA/London, England, 2010, pp. 1037–1049.

²²⁰³ Jankowski, C. K.; LeClair, G.; Bélanger, J. M. R.; Paré, J. R. J.; Van Calsteren, M.-R. *Can. J. Chem.* 2001, 79, 1906. В целях ознакомления см. de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; Langa, F. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 3659; Kaval, N.; Dehaen, W.; Kappe, C. O.; van der Eycken, E. *Org. Biomol. Chem.* 2004, 2, 154.

²²⁰⁴ Raj, C. P.; Dhas, N. A.; Cherkinski, M.; Gedanken, A.; Braverman, S. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5413.

²²⁰⁵ Veselovsky, V. V.; Gybin, A. S.; Lozanova, A. V.; Moiseenkov, A. M.; Smit, W. A.; Caple, R. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 175.

²²⁰⁶ Kang, J.; Hilmersson, G.; Sartamaria, J.; Rebeck, Jr., J. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 3650; Diego-Castro, M. J.; Hailes, H. C. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2211.

²²⁰⁷ Dolata, D. P.; Bergman, R. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 707.

²²⁰⁸ В целях ознакомления см. Isaacs, N. S.; George, A. V. *Chem. Br.* 1987, 47–54; Asano, T.; le Noble, W. J. *Chem. Rev.* 1978, 78, 407. См. также Firestone, R. A.; Smith, G. M. *Chem. Ber.* 1989, 122, 1089.

²²⁰⁹ Kim, J. H.; Hubig, S. M.; Lindeman, S. V.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 87.

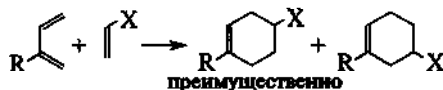
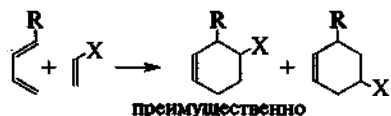
²²¹⁰ Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* 1991, 24, 159; Breslow, R.; Rizzo, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 4340; Engberts, J. B. F. N. *Pure Appl. Chem.* 1995, 67, 823; Pindur, U.; Lutz, G.; Otto, C. *Chem. Rev.* 1993, 93, 741; Otto, S.; Blokzijl, W.; Otto, S.; Egberts, J. B. F. N. *Pure Appl. Chem.* 2000, 72, 1365; Deshpande, S. S.; Kumar, A. *Tetrahedron* 2005, 61, 8025; Hayashi, Y.; Takeda, M.; Shoji, M.; Morita, M. *Chem. Lett.* 2007, 36, 68.

²²¹¹ См. Fringuelli, F.; Piematti, O.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 439; Otto, S.; Engberts, J. B. F. N. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 2645.

реакций Дильса—Альдера²²¹². Сообщалось о случаях ускорения реакции за счет образования водородных связей²²¹³. Исследовано влияние гидрофобности реагентов²²¹⁴ и мицеллярного эффекта²²¹⁵ на реакцию. Среди альтернативных реакционных сред известно использование в качестве растворителей 5 М раствора LiClO_4 в Et_2O ²²¹⁶, трифлата лития в ацетонитриле²²¹⁷. Было показано, что добавление HPO_4^- к водно-этанольному раствору приводит к небольшому увеличению скорости²²¹⁸. Это единственный случай, когда анион ответственен за ускорение реакции. Ретро-реакция Дильса—Альдера была проведена в воде²²¹⁹.

Реакцию Дильса—Альдера проводили также в сверхкритическом CO_2 ²²²⁰ и сверхкритической воде²²²¹ в качестве растворителей. Описаны реакции Дильса—Альдера на твердых носителях²²²² и цеолитах с каталитическими агентами²²²³. Сообщалось об использовании оксида алюминия для катализа реакций Дильса—Альдера²²²⁴. Реакции Дильса—Альдера можно также проводить в ионных жидкостях²²²⁵, включая асимметрические реакции Дильса—Альдера²²²⁶. Было замечено, что скорость реакции Дильса—Альдера в воде больше, чем в ионных жидкостях²²²⁷.

При присоединении несимметричных диенов к несимметричным диенофилам возможно образование двух продуктов (не считая стереоизомерных). В некоторых случаях наблюдаются перегруппировки²²²⁸. Обычно 1-замещенные диены образуют циклогексены с 1,2- и 1,3-замещением; 2-замещенные — продукты 1,4- и 1,3-замещения.



²²¹² Chavan, S. P.; Sharma, P.; Krishna, G. R.; Thakkar, M. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3001.

²²¹³ Pearson, R. J.; Kassianidis, E.; Philip, D. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4777.

²²¹⁴ Meijer, A.; Otto, S.; Engberts, J. B. F. N. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 8989.

²²¹⁵ Jaeger, D. A.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6415.

²²¹⁶ Grieco, P. A.; Handy, S. T.; Beck, J. P. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2663. См. Handy, S. T.;

Grieco, P. A.; Mineur, C.; Ghosez, L. *Synlett* 1995, 565.

²²¹⁷ Augé, J.; Gil, R.; Kalsey, S.; Lubin-Germain, N. *Synlett* 2000, 877.

²²¹⁸ Pai, C. K.; Smith, M. B. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 3731.

²²¹⁹ Wijnen, J. W.; Engberts, J. B. F. N. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 2039.

²²²⁰ Oakes, R. S.; Heppenstall, T. J.; Shezad, N.; Clifford, A. A.; Rayner, C. M. *Chem. Commun.* 1999, 1459. Об асимметрическом циклоприсоединении см. Fukuzawa, S.-i.; Metoki, K.; Esumi, S.-i. *Tetrahedron* 2003, 59, 10445.

²²²¹ Harano, Y.; Sato, H.; Hirata, F. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 2289.

²²²² Yli-Kauhaluoma, J. *Tetrahedron* 2001, 57, 7053.

²²²³ Eklund, L.; Axelsson, A.-K.; Nordahl, Å.; Carlson, R. *Acta Chem. Scand.* 1993, 47, 581.

²²²⁴ Pagni, R. M.; Kabalka, G. W.; Hondrogiannis, G.; Bains, S.; Anosike, P.; Kurt, R. *Tetrahedron* 1993, 49, 6743.

²²²⁵ Bini, R.; Chiappe, C.; Mestre, V. L.; Pomelli, C. S.; Welton, T. *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6, 2522. Реакции в низкоплавких смесях сахар—мочевина—соль, см. в Imperato, G.; Eibler, E.; Niedermaier, J.; König, B. *Chem. Commun.* 2005, 1170.

²²²⁶ Meracz, I.; Oh, T. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6465.

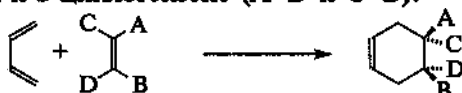
²²²⁷ Tiwari, S.; Kumar, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 4824.

²²²⁸ Murali, R.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3029.

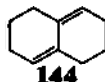
В образующейся смеси региоизомеров один обычно преобладает. Селективность процесса зависит от природы заместителей — как в диене, так и в алкене. Такая региоселективность, при которой «орто»- или «пара»-соединения преобладают над «мета»-соединениями объясняют на основании расчетов МО²²²⁹. В случае когда $X = NO_2$, региоселективность образования «орто»- или «пара»-изомеров при комнатной температуре очень высока. Этот способ с последующим удалением NO_2 (см. реакцию 19-67) был использован для осуществления региоселективной реакции Дильса-Альдера²²³⁰. Конкурентными процессами могут быть полимеризация диена или диенофила или обе реакции одновременно, а также 1,2-циклоприсоединение (реакция 15-63).

В отношении стереохимии реакций Дильса-Альдера можно сделать ряд обобщающих заключений²²³¹:

1. По отношению к диенофилу реакция обычно идет как стереоспецифичное *син*-присоединение; известно очень мало исключений²²³². Это означает, что группы, которые находились в *цис*-положении в алкене, будут находиться в *цис*-положении в циклогексене (A-B и C-D), а группы которые были в *транс*-положении в алкене, будут *транс*-группам и в циклогексене (A-D и C-B).



2. Реакции 1,4-дизамещенных диенов изучены в меньшей степени, но и здесь реакция происходит как стереоспецифичное *син*-присоединение. Так, *транс,транс*-1,4-дифенилбутadiен дает производные *цис*-1,4-дифенилциклогексена. Такая селективность была предсказана на основе дисротаторного вращения заместителя в переходном состоянии реакции²²³³ (см. реакцию 18-27).
3. Диен либо должен быть заморожен в *цис*оидной конформации, как, например, в субстрате 144, либо должен иметь возможность принимать ее во время реакции. Если он заморожен в *транс*оидной конформации, реакция не происходит.



4. Для циклических диенов существуют две возможности присоединения несимметричных диенофилов. Под кольцом может оказаться либо

²²²⁹ Alston, P. V.; Gordon, M. D.; Ottenbrite, R. M.; Cohen, T. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 5051; Kahn, S. D.; Pau, C. F.; Overman, L. E.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 7381.

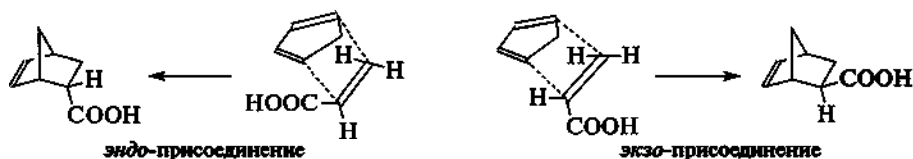
²²³⁰ Ono, N.; Miyake, H.; Kamimura, A.; Kaji, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1987, 1929. О других методах контроля региоселективности см. Kraus, G. A.; Liras, S. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1907.

²²³¹ См. Smith, M. B. *Organic Synthesis*, 3rd ed., Wavefunction Inc./Elsevier, Irvine, CA/London, England, 2010, pp. 1023–1032, 1066–1075; Bakalova, S. M.; Santos, A. G. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8475.

²²³² Есть исключения. См. Meier, H.; Eckes, H.; Niedermann, H.; Kolshorn, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1987, 26, 1046.

²²³³ Robiette, R.; Marchand-Brynaert, J.; Peeters, D. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6823.

более объемистая сторона диенофила, тогда это будет *эндо*-присоединением, либо менее объемистая его часть (*экзо*-присоединение).



В большинстве случаев происходит преимущественное *эндо*-присоединение, т. е. под кольцом оказывается та сторона алкена, которая имеет больший стерический объем; это утверждение, по-видимому, верно также для алкенов с открытой цепью²²³⁴. Однако известны исключения, и во многих случаях получаются смеси продуктов *экзо*- и *эндо*-присоединения²²³⁵. В реакции сопряженных альдегидов и цикlopentadiена при использовании катализа имидазолидоном получается смесь 1:1,3 с преобладанием *экзо*-изомера²²³⁶. Для объяснения предпринимались попытки учета вторичного орбитального взаимодействия²²³⁷. Правомерность подхода с использованием оценок такого взаимодействия²²³⁸ остается под вопросом²²³⁹. Было доказано отсутствие взаимосвязи между лицевой селективностью и расширением торсионных углов²²⁴⁰. Высказано предположение, что на соотношение продуктов *экзо/эндо*-присоединения может влиять природа растворителя²²⁴¹.

5. Как было сказано, реакция Дильса–Альдера может протекать как стереоселективно, так и региоселективно²²⁴². В некоторых случаях реакцию Дильса–Альдера можно сделать энантиоселективной²²⁴³, как описано выше. В таких реакциях существенно влияние растворителя²²⁴⁴. Была исследована роль полярности реагентов на течение реакции²²⁴⁵. Большинство энантиоселективных реакций Дильса–Альдера проводят

²²³⁴ См. Baldwin, J. E.; Reddy, V. P. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5264. Теоретическое изучение *эндо*-селективности см. в Imade, M.; Hirao, H.; Omoto, K.; Fujimoto, H. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 6697.

²²³⁵ См. Mülle, P.; Bernardinelli, G.; Rodriguez, D.; Pfyffer, J.; Schaller, J. *Chimia* 1987, 41, 244.

²²³⁶ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4243.

²²³⁷ Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 4388, 4389.

²²³⁸ Arrieta, A.; Cossio, F. P.; Lecea, B. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 6178.

²²³⁹ García, J. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 658; García, J.-I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 85.

²²⁴⁰ Hickey, E. R.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2309, 2313.

²²⁴¹ Cainelli, G.; Galletti, P.; Giacomini, D.; Quintavalla, A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 93.

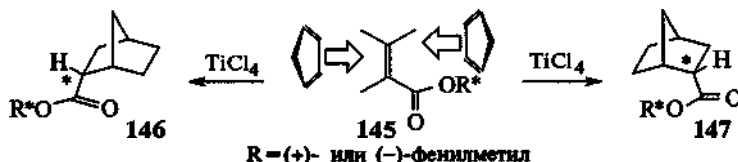
²²⁴² Domingo, L. R.; Picher, M. T.; Andrés, J.; Safont, V. S. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1775. См. также Smith, M. B. *Organic Synthesis*, 3rd ed., Wavefunction Inc./Elsevier, Irvine, CA/London, England, 2010, pp. 1023–1032, 1066–1075; Mörschel, P.; Janikowski, J.; Hilt, G.; Frenking, G. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 8952.

²²⁴³ См. Corey, E. J.; Sarshar, S.; Lee, D.-H. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 12089; Taschner, M. J. *Org. Synth. Theory Appl.* 1989, 1, 1; Helmchen, G.; Karge, R.; Weetman, J. *Mod. Synth. Methods* 1986, 4, 261; Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1984, 23, 876. См. также Macaulay, J. B.; Fallis, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 1136.

²²⁴⁴ Ruiz-López, M. F.; Assfeld, X.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 8780.

²²⁴⁵ Sustmann, R.; Sicking, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 12562.

с участием хиральных диенофилов (например, **145**) и ахиральных диенов²²⁴⁶ при катализе кислотами Льюиса (см. ниже). В этом случае присоединение диена к двум сторонам²²⁴⁷ соединения **145** происходит с разной скоростью, и поэтому соединения **146** и **147** образуются в различных количествах²²⁴⁸.



Ахиральные соединения можно превратить в хиральные посредством химической реакции с энантимерно чистыми соединениями. После реакции образующиеся диастереомеры разделяют и получают энантимерно чистые соединения, в каждом из которых содержатся интересующие структуры и хиральное соединение (хиральная вспомогательная группа). Обычные хиральные вспомогательные вещества — это карбоновые кислоты, спирты или сульфамы. В проиллюстрированном примере гидролиз продукта реакции приводит к удалению группы R, что делает ее хиральной вспомогательной группой в этой реакции. Асимметрические реакции Дильса—Альдера можно также проводить с ахиральными диенами и диенофилами в присутствии оптически активных катализаторов²²⁴⁹. Разработаны специальные хиральные катализаторы²²⁵⁰. Во многих случаях асимметричные кислоты Льюиса образуют с диенофилами хиральные комплексы²²⁵¹. Хиральные органические катализаторы в последнее время становятся очень востребованными²²⁵².

²²⁴⁶ Об использовании хиральных диенов см. Tripathy, R.; Carroll, P. J.; Thornton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 6743; 1991, 113, 7630; Rieger, R.; Breitmaier, E. *Synthesis* 1990, 697.

²²⁴⁷ См. Xidos, J. D.; Poirier, R. A.; Pye, C. C.; Burnell, D. J. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 105.

²²⁴⁸ Tomioka, K.; Hamada, N.; Suenaga, T.; Koga, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1990, 426; Cativiela, C.; López, P.; Mayoral, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* 1990, 1, 61.

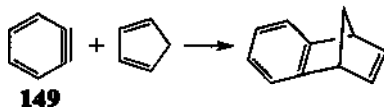
²²⁴⁹ Narasaka, K. *Synthesis* 1991, 1; Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 728; Narasaka, K.; Tanaka, H.; Kanai, F. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1991, 64, 387; Hawkins, J. M.; Loren, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 7794; Evans, D. A.; Barnes, D. M.; Johnson, J. S.; Lectka, T.; von Matt, P.; Miller, S. J.; Murry, J. A.; Norcross, R. D.; Shaughnessy, E. A.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 7582.

²²⁵⁰ См. Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1651; Doyle, M. P.; Phillips, I. M.; Hu, W. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 5366; Owens, T. D.; Hollander, F. J.; Oliver, A. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 1539; Falck, J. W.; Grimmond, B. J.; D'Allesio, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 2525; Bolm, C.; Simic, O. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3830; Fukuzawa, S.; Komuro, Y.; Nakano, N.; Obara, S. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3671.

²²⁵¹ Hawkins, J. M.; Loren, S.; Nambu, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 1657. См. Sibi, M. P.; Venkatraman, L.; Liu, M.; Jaspersé, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8444.

²²⁵² Ishihara, K.; Nakano, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10504; Liu, D.; Canales, E.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 1498; Wang, Y.; Li, H.; Wang, Y.-Q.; Liu, Y.; Foxman, B. M.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 6364; Payette, J. N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 9536; Singh, R. P.; Bartelson, K.; Wang, Y.; Su, H.; Lu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 2422; Futatsugi, K.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 1484; Paddon-Row, M. N.; Kwan, L. C. H.; Willis, A. C.; Sherburn, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 7013.

Диенофилами могут быть также соединения с тройными связями ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Z}$ или $\text{Z}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Z}'$)²²⁵³; из них получают несопряженные циклогексадиены (148). Эту реакцию катализируют соединениями переходных металлов²²⁵⁴. При циклоприсоединении арилалкинов можно синтезировать ароматическое кольцо²²⁵⁵. Аллены могут вступать в реакции с диенофилами, но без активирующих групп эта реакция не всегда идет²²⁵⁶. Кетены в реакцию Дильса–Альдера не вступают²²⁵⁷.



Путем проведения реакции Дильса–Альдера было синтезировано много интересных соединений²²⁵⁸, ряд из которых трудно получить иным путем. Свойства диенов могут проявлять и ароматические соединения²²⁵⁹. Бензол чрезвычайно малореакционноспособен по отношению к диенофилам²²⁶⁰; сообщается лишь об очень небольшом числе диенофилов (один из них — дегидробензол), дающих с бензолом аддукты Дильса–Альдера²²⁶¹. Дегидробензол (149), хотя и не может быть выделен, ведет себя как диенофил и его можно уловить диенами²²⁶². Весьма интересное соединение — триптицен — можно синтезировать по реакции Дильса–Альдера между антраценом и дегидробензолом²²⁶³. Нафталин и фенантрен — плохие «партнеры» в этой реакции, хотя нафталин вступает в реакцию присоединения по Дильсу–Альдеру при высоком давлении²²⁶⁴. Однако антрацен и другие

²²⁵³ См. Bastide, J.; Henri-Rousseau, O. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*, pt. 1, Wiley, NY, 1978, pp. 447–522; Fuks, R.; Viehe, H. G. в Viehe, H. G. *Acetylenes*, Marcel Dekker, NY, 1969, pp. 477–508.

²²⁵⁴ С. M. Paik, S.-J.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Org. Lett.* 1999, 1, 2045.

²²⁵⁵ Этот вариант реакции Дильса–Альдера называют дегидратированием по Дильсу–Альдеру. См. Wessig, P.; Gunnar Müller, G. *Chem. Rev.* 2008, 108, 2051; Dunetz, J. R.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5776; Dai, M.; Sarlah, D.; Yu, M.; Danishefsky, S. J.; Jones, G. O.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 645.

²²⁵⁶ См. Hopf, H. в Landor, S. R. *The Chemistry of Allenes*, Vol. 2, Academic Press, NY, 1982, pp. 563–577. См. Nendel, M.; Tolbert, L. M.; Herring, L. E.; Islam, Md. N.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 976.

²²⁵⁷ Кетены реагируют с сопряженными диенами по типу 1,2-присоединения (см. реакцию 15–49).

²²⁵⁸ См. Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1669.

²²⁵⁹ В целях ознакомления см. Wagner-Jauregg, T. *Synthesis* 1980, 165, 769. См. также Balaban, A. T.; Biermann, D.; Schmidt, W. *Nouv. J. Chim.* 1985, 9, 443.

²²⁶⁰ См., однако, Chordia, M. D.; Smith, P. L.; Meiere, S. H.; Sabat, M.; Harman, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 10756.

²²⁶¹ Friedman, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 3071; Liu, R. S. H.; Krespan, C. G. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 1271.

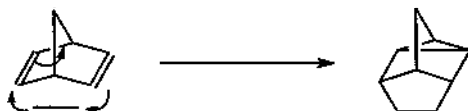
²²⁶² См. Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*; Academic Press, NY, 1967, pp. 200–239; Bryce, M. R.; Vernon, J. M. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1981, 28, 183–229; Liu, W.; You, F.; Mocella, C. J.; Harman, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 1426.

²²⁶³ Wittig, G.; Niethammer, K. *Chem. Ber.* 1960, 93, 944; Wittig, G.; Härtle, H.; Knauss, E.; Niethammer, K. *Chem. Ber.* 1960, 93, 951.

²²⁶⁴ Pfeninger, H.; Wild, D.; Westphal, J. *Tetrahedron* 1969, 25, 5561.

соединения, содержащие по крайней мере три линейно конденсированных бензольных кольца, легко вступают в реакцию Дильса-Альдера.

В случае как углеродных систем, так и систем с гетероатомами диен может представлять собой сопряженный енин. При подходящей геометрии молекулы диен может и не быть сопряженным, например²²⁶⁵:



Последняя реакция известна как *гомореакция Дильса-Альдера*. Аналогичные реакции описаны для алкинов с использованием комплекса Co с ZnI_2 и боргидридом тетрабутиламмония²²⁶⁶.

Хорошо известный внутримолекулярный вариант реакции Дильса-Альдера²²⁶⁷ — эффективный способ получения моно- и полициклических соединений²²⁶⁸. Разработано много методик, использующих кислоты Льюиса в качестве катализаторов²²⁶⁹. Предпринимались попытки объяснения причин *цис/транс*-стереоизомерии с привлечением теории функционала плотности²²⁷⁰. Внутримолекулярную реакцию Дильса-Альдера можно рассматривать как метод связывания диена и алкена цепочкой, обычно из атомов углерода. На скорость циклоприсоединения влияют степень скрученности диенофила и эффект заместителя²²⁷¹. Наличие функциональной группы в углеводородной цепочке-связке обеспечивает селективность процесса, присущей внутримолекулярному циклоприсоединению, а последующее расщепление аддуктов представляет удобный способ получения новых продуктов и все чаще используется в органическом синтезе. После циклоприсоединения цепочку можно расщепить с образованием функционализированных производных циклогексена. Такие реакции со связывающими цепочками позволяют повысить стереоселективность²²⁷², а иногда и реакционную способность реагентов. Фрагментами цепи-связки могут быть $\text{C}-\text{O}-\text{SiR}_2-\text{C}$ ²²⁷³ $\text{C}-\text{O}-\text{SiR}_2-\text{O}-\text{C}$ ²²⁷⁴ или гидроксимины²²⁷⁵, от природы связки зависит *цис/транс*-селективность таких реакций²²⁷⁶. Связки могут быть временными, как в реакции диенов, имеющих в качестве

²²⁶⁵ См. Paquette, L. A.; Kesselmayr, M. A.; Künzer, H. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 5183.

²²⁶⁶ Hilt, G.; du Mesnil, F.-X. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 6757.

²²⁶⁷ Обзор, посвященный синтезу природных соединений с использованием реакции Дильса-Альдера: в Takao, K.-i.; Munakata, R.; Tadano, K.-i. *Chem. Rev.* 2005, 105, 4779.

²²⁶⁸ Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1977, 16, 1; Brieger, G.; Bennett, J. N. *Chem. Rev.* 1980, 80, 63, 67; Fallis, A. G. *Can. J. Chem.* 1984, 62, 183; Smith, M. B. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1990, 22, 315.

²²⁶⁹ Au-катализ: Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6178.

²²⁷⁰ Paddon-Row, M. N.; Moran, D.; Jones, G. A.; Sherburn, M. S. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10841.

²²⁷¹ Khuong, K. S.; Beaudry, C. M.; Trauner, D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3688.

²²⁷² Cm. Tantillo, D. J.; Houk, K. N.; Jung, M. E. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 1938.

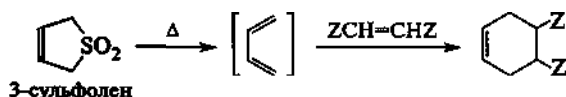
²²⁷³ Stork, G.; Chan, T. Y.; Breault, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 7578.

²²⁷⁴ Craig, D.; Reader, J. C. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6165.

²²⁷⁵ Ishikawa, T.; Senzaki, M.; Kadoya, R.; Morimoto, T.; Miyake, N.; Izawa, M.; Saito, S.; Kobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 4607.

²²⁷⁶ Paddon-Row, M. N.; Longshaw, A. I.; Willis, A. C.; Sherburn, M. S. *Chemistry: Asian J.* 2009, 4, 126.

заместителя аллилового спирта, и аллилового спирта с AlMe_3 , приводящей к образованию циклоаддукта с хорошей селективностью²²⁷⁷.



Реакции Дильса–Альдера в основном обратимы, хотя обычно ретро-реакции идут при значительно более высоких температурах, чем прямые. Обратимость²²⁷⁸ реакции можно выгодно использовать. Вместо бутадиена в реакции Дильса–Альдера удобнее использовать 3-сульфолен (последний представляет собой твердое вещество, тогда как бутадиен — газ)²²⁷⁹. Бутадиен генерируется *in situ* по ретро-реакции Дильса–Альдера (см. реакцию 17-20).

Для реакции Дильса–Альдера рассматриваются обычно три механизма²²⁸⁰. В механизме *a* образуется циклическое переходное состояние и реакция идет без образования интермедиата. Это согласованная реакция, протекающая в одну стадию. Согласно механизму *b*, один конец диена присоединяется к одному из положений диенофила, что приводит сначала к бирадикалу²²⁸¹; на второй стадии происходит рекомбинация с циклизацией. Образующийся таким образом бирадикал должен быть синглетным, т. е. два неспаренных электрона должны иметь антипараллельные спины (обоснование аналогично приведенному в т. 1, разд. 5.3.1). Третий механизм (*c*, здесь не приведен) похож на механизм *b*, но акты образования первой и второй связи происходят в результате перемещения электронных пар, а интермедиат этого механизма представляет собой дион²²⁸².



Исследованию механизма реакции Дильса–Альдера посвящено много работ. Большая часть данных свидетельствует, что реакции Дильса–Альдера в основном идут по одностадийному механизму *a* с циклическим переходным состоянием²²⁸³, хотя в некоторых случаях возможна реали-

²²⁷⁷ Bertozzi, F.; Olsson, R.; Frejd, T. *Org. Lett.* 2000, 2, 1283.

²²⁷⁸ См. Ichihara, A. *Synthesis* 1987, 207; Lasne, M.; Ripoll, J. L. *Synthesis* 1985, 121; Kwart, H.; King, K. *Chem. Rev.* 1968, 68, 415.

²²⁷⁹ Sample, Jr., T. E.; Hatch, L. F. *Org. Synth.* VI, 454. В целях ознакомления см. Chou, T.; Tso, H. *Org. Prep. Proced. Int.* 1989, 21, 257.

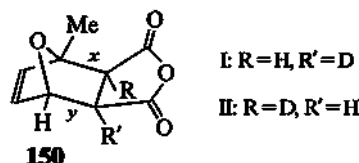
²²⁸⁰ См. Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1980, 19, 779; Houk, K. N. *Top. Curr. Chem.* 1979, 79, 1; Babichev, S. S.; Kovtunenkov, V. A.; Voitenko, Z. V.; Tytlin, A. K. *Russ. Chem. Rev.* 1988, 57, 397. Обсуждение синхронных и несинхронных механизмов см. в Beno, B. R.; Houk, K. N.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 9984; Singleton, D. A.; Schulmeier, B. E.; Hang, C.; Thomas, A. A.; Leung, S.-W.; Merrigan, S. R. *Tetrahedron* 2001, 57, 5149. См. также Li, Y.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 7478.

²²⁸¹ См. Orlova, G.; Goddard, J. D. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4026.

²²⁸² Domingo, L. R.; Sáez, J. A. *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 3576. См. также Soto-Delegado, J.; Domingo, L. R.; Contreras, R. *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 3678.

²²⁸³ Противоположная точка зрения: Dewar, M. J. S.; Olivella, S.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5771. Аргументы против: Houk, K. N.; Lin, Y.; Brown, F. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 554; Gajewski, J. J.; Peterson, K. B.; Kagel, J. R.; Huang, Y. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 9078.

зация механизма с образованием бирадикала²²⁸⁴ и даже диона²²⁸⁵. Была рассмотрена катион-радикальная реакция Дильса—Альдера²²⁸⁶. Главные свидетельства в пользу механизма *a* заключаются в следующем. 1. Реакция стереоспецифична по отношению как к диену, так и к диенофилу. Свободные дирадикал или дион, по-видимому, не способны сохранить конфигурацию. 2. Как правило, скорость реакций Дильса—Альдера очень мало зависит от природы растворителя. Это исключает возможность образования дионного интермедиата, так как полярные растворители способствуют ускорению реакций, в переходных состояниях которых возникают заряды. 3. Показано, что при распаде соединения **150** изотопный эффект k_I/k_{II} равен 1,00 в пределах ошибки опыта²²⁸⁷.



Если перед тем, как рвется связь *y*, разрывается связь *x*, то обязательно должен быть вторичный изотопный эффект. Этот результат убедительно показывает, что разрыв связей *x* и *y* происходит одновременно. Эта реакция обратна реакции Дильса—Альдера, а согласно принципу микроскопической обратимости механизм прямой реакции должен тогда включать одновременное образование связей *x* и *y*. Впоследствии аналогичный эксперимент был проведен и для прямой реакции²²⁸⁸, для которой был получен такой же результат. В пользу реализации механизма *a* имеются и другие доказательства²²⁸⁹. Однако тот факт, что механизм согласованный, не обязательно означает, что он синхронный²²⁹⁰. В переходном состоянии синхронных реакций образование обеих новых σ -связей происходит в одинаковой степени, но реакции Дильса—Альдера с несимметричными компонентами очень даже могут быть несинхронными²²⁹¹. Вполне возможно, что процесс образования связи для одной связи происходит в большей степени, чем для другой^{2291, 2292}. Для некоторых реакций Дильса—Альдера был предложен бирадикальный механизм²²⁹³.

Рассмотрение влияния электронодонорных и электроноакцепторных заместителей (см. выше) показывает, что диен выступает в качестве

²²⁸⁴ См. Van Mele, B.; Huybrechts, G. *Int. J. Chem. Kinet.* 1987, 19, 363; 1989, 21, 967.

²²⁸⁵ См. Gassman, P. G.; Gorman, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8624.

²²⁸⁶ Haberl, U.; Wiest, O.; Steckhan, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 6730.

²²⁸⁷ Seltzer, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 1534; Gajewski, J. J. *Isot. Org. Chem.* 1987, 7, 115–176.

²²⁸⁸ Van Sickle, D. E.; Rodin, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 3091.

²²⁸⁹ См. Rücker, C.; Lang, D.; Sauer, J.; Friege, H.; Sustmann, R. *Chem. Ber.* 1980, 113, 1663; Tolbert, L. M.; Ali, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 2104.

²²⁹⁰ Пример согласованной, но асинхронной реакции см. в Avalos, M.; Babiano, R.; Clemente, F. R.; Cintas, P.; Gordillo, R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 8251.

²²⁹¹ Houk, K. N.; Loncharich, R. J.; Blake, J. F.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 9172; Lehd, M.; Jensen, F. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1034.

²²⁹² См. Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Perez, P.; Contreras, R. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 3884.

²²⁹³ de Echaglen, C. O.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 749. См. Li, Y.; Padias, A. B.; Hall, Jr., H. K. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 7049 о бирадикалах в согласованных реакциях Дильса—Альдера.

нуклеофила, а диенофил — как электрофил. Однако может быть и наоборот. Перхлорциклопентадиен с цикlopентеном взаимодействует лучше, чем с малеиновым ангидридом, а с тетрацианэтиленом реакция вообще не идет, хотя последнее соединение известно как наиболее реакционноспособное из известных диенофилов. Ясно, что указанный диен в реакции Дильса—Альдера выступает в роли электрофила²²⁹⁴. Реакции такого типа называются *реакциями с обратными электронными требованиями*²²⁹⁵. Известно, что алкилборонаты принимают участие в этих реакциях циклоприсоединения²²⁹⁶.

Как уже говорилось, реакции Дильса—Альдера протекают быстро, и для их осуществления разработаны удобные методики. Однако внешняя похожая на реакцию Дильса—Альдера димеризация алкенов, приводящая к циклобутанам (реакция 15-63) за исключением случаев фотохимического инициирования дает очень плохие результаты. Вудворд и Гофман²²⁹⁷ объяснили эти резко контрастирующие результаты в терминах концепции *принципа сохранения орбитальной симметрии*, согласно которому одни реакции оказываются разрешенными, а другие — запрещенными. Правила орбитальной симметрии (называемые также правилами Вудворда—Гофмана)²²⁹⁸ применимы только к согласованным реакциям, например к механизму *a*, и основываются на том, что реакции протекают таким образом, чтобы в течение всего процесса поддерживалось максимальное связывание. В отдельной работе Фукуи использовал теорию МО для объяснения этих реакций. Известен ряд приемов применения принципа сохранения орбитальной симметрии к реакциям циклоприсоединения, три из которых используются чаще всего²²⁹⁹. Мы обсудим только два из них: метод граничных МО и метод Мёбиуса—Хюккеля. Третий метод, называемый методом корреляционных диаграмм²³⁰⁰, менее удобен в применении, чем два других.

²²⁹⁴ Sauer, J.; Wiest, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1962, 1, 269.

²²⁹⁵ Boger, D. L.; Patel, M. *Prog. Heterocycl. Chem.* 1989, 1, 30. См. также Pugnault, S.; Masure, D.; Hallé, J.-C.; Chaquin, P. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 8687; Wan, Z.-K.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2487.

²²⁹⁶ Об изучении механизмов см. Gomez-Bengoa, E.; Helm, M. D.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 2691.

²²⁹⁷ Fleming, I. *Pericyclic Reactions*, Oxford University Press, Oxford, 1999, pp. 31–56; Gilchrist, T. L.; Storr, R. C. *Organic Reactions and Orbital Symmetry* 2nd ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1979; Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, NY, 1976; Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*, Academic Press, NY, 1970 [фрагмент из этой книги также приводится в *Angew. Chem. Int. Ed.* 1969, 8, 781]; Simonetta, M. *Top. Curr. Chem.* 1973, 42, 1; Houk, K. N. *Surv. Prog. Chem.* 1973, 6, 113; Gill, G. B. *Q. Rev. Chem. Soc.* 1968, 22, 338; Miller, S. I. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1968, 6, 185; Miller, S. I. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1966, 4031.

²²⁹⁸ Chattaraj, P. K.; Fuentealba, P.; Gómez, B.; Contreras, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 348.

²²⁹⁹ См. Epiotis, N. D. *Theory of Organic Reactions*, Springer, NY, 1978; Ponec, R. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1984, 49, 455; 1985, 50, 1121; Hua-ming, Z.; De-xiang, W. *Tetrahedron* 1986, 42, 515; Bernardi, F.; Olivucci, M.; Robb, M. A. *Res. Chem. Intermed.* 1989, 12, 217; *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 405.

²³⁰⁰ См. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*, Academic Press, NY, 1970; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1969, 8, 781; Jones, R. A. Y. *Physical and Mechanistic Organic Chemistry*, 2nd ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1984, pp. 352–366; Klumpp, G. W. *Reactivity in Organic Chemistry*, Wiley, NY, 1982, pp. 378–389; Yates, K. *Hückel Molecular Orbital Theory*, Academic Press, NY, 1978, pp. 263–276.

Метод граничных орбиталей²³⁰¹

В применении к реакциям циклоприсоединения правило можно сформулировать следующим образом: реакции *разрешены*, если при взаимодействии высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) одного реагента с низшей свободной молекулярной орбиталью (НСМО) другого реагента перекрываются только доли одного знака: положительные — с положительными, а отрицательные — с отрицательными²³⁰². Напомним, что у моноалкенов имеются две π -молекулярные орбитали (т. 1, разд. 1.4), а у сопряженных диенов — четыре (т. 1, разд. 2.3), как показано на рис. 15.2. Согласованная циклизация двух моноалкенов ([2 + 2]-реакция) запрещена, так как при этом положительная доля орбитали должна перекрываться с отрицательной (рис. 15.3).

Реакция Дильса–Альдера ([4 + 2]-присоединение) оказывается разрешенной при рассмотрении как ВЗМО диена и НСМО алкена, так и наоборот — НСМО диена и ВЗМО алкена (рис. 15.4). Для фотохимических реакций циклизации все наоборот, поскольку в этих случаях, прежде чем произойдет взаимодействие, электрон переносится на вакантную орбиталь и тогда [2 + 2]-реакция оказывается разрешенной

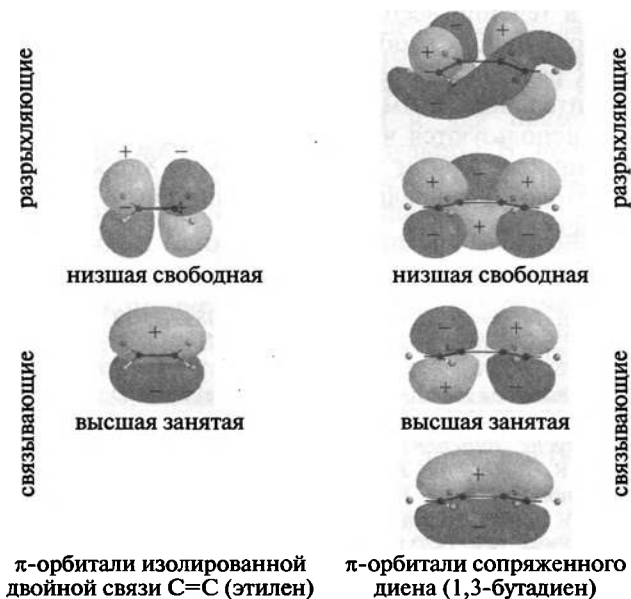


Рис. 15.2. Схематическое изображение π -орбиталей изолированной связи C=C и сопряженного диена

²³⁰¹ Fukui, K.; Fujimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1967, 40, 2018; 1969, 42, 3399; Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* 1971, 4, 57; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* 1975, 8, 361. См. Chu, S. *Tetrahedron* 1978, 34, 645; Fleming, I. *Pericyclic Reactions*, Oxford University Press, Oxford, 1999; Fukui, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1982, 21, 801.

²³⁰² Обсуждение молекул с маленькой разницей ВЗМО–НСМО см. в Perepichka, D. F.; Bryce, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 5370.

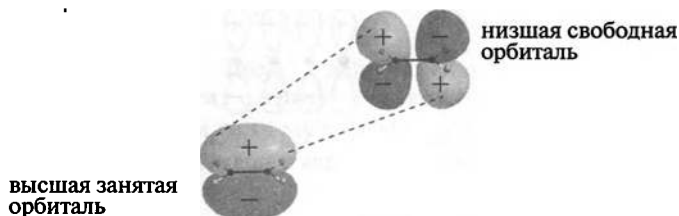


Рис. 15.3. Перекрывание орбиталей при термическом $[2 + 2]$ -циклоприсоединении

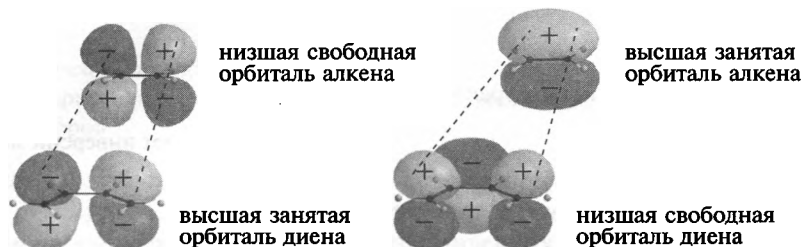


Рис. 15.4. Два пути перекрывания орбиталей при термическом $[4 + 2]$ -циклоприсоединении

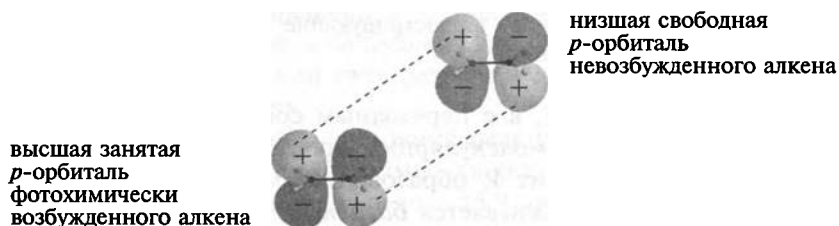


Рис. 15.5. Перекрывание орбиталей при фотохимическом $[2 + 2]$ -циклоприсоединении

(рис. 15.5), а $[4 + 2]$ -реакция — запрещенной. Обратные реакции следуют тем же самым правилам в соответствии с принципом микроскопической обратимости. Действительно, *аддукты Дильса—Альдера* обычно расщепляются достаточно легко, тогда как расщепление циклобутанов, несмотря на дополнительное напряжение, требует более жестких условий.

Метод Мёбиуса—Хюккеля²³⁰³

В этом методе правила орбитальной симметрии связываются с правилом Хюккеля относительно ароматичности, которое обсуждалось в гл. 2 (т. 1)²³⁰⁴. Правило Хюккеля, согласно которому циклическая электронная система, содержащая $4n + 2$ электронов, является ароматической (а следовательно, стабильной), применимо, конечно, к молекулам в основных состояниях. При использовании принципа орбитальной симметрии мы

²³⁰³ Zimmerman, H. E. в Marchand, A. P.; Lehr, R. E. *Pericyclic Reactions*, Vol. 2, Academic Press, NY, 1977, pp. 53—107; Acc. Chem. Res. 1971, 4, 272; Dewar, M. J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1971, 10, 761; Jefford, C. W.; Burger, U. *Chimia*, 1971, 25, 297; Herndon, W. C. *J. Chem. Educ.* 1981, 58, 371.

²³⁰⁴ См. Morao, I.; Cossío, F. P. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1868.

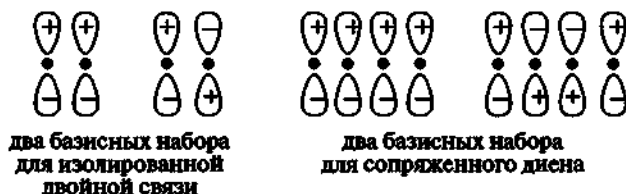


Рис. 15.6. Некоторые базисные наборы



Рис. 15.7. Переходные состояния, иллюстрирующие правило Мёбиуса–Хюккеля для реакций циклоприсоединения

имеем дело не с основным, а с переходным состоянием. В этом методе рассматриваются не сами молекулярные орбитали, а p -орбитали до их перекрывания, что приводит к образованию молекулярных орбиталей. Такой набор p -орбиталей называется *базисным набором* (рис. 15.6). При рассмотрении возможности согласованной реакции орбитали базисного набора необходимо расположить в соответствии с положением, которое они займут в переходном состоянии. На рис. 15.7 это изображено для процессов [2 + 2]- и [4 + 2]-циклоприсоединения. Затем следует обратить внимание на *обращение знака*. Из рис. 15.7 очевидно, что ни в одном из случаев обращения знака не происходит. Пунктирная линия на этом рисунке соединяет только отрицательные доли орбиталей. Системы без обращения знака или с четным числом таких обращений называются *системами Хюккеля*. Системы с нечетным числом инверсий знака называются *системами Мёбиуса* (по аналогии с лентой Мёбиуса, которая представляет собой математическую поверхность, изображенную на рис. 15.8)²³⁰⁵. Мёбиусовские системы не вступают ни в одну из этих реакций, и примеры таких систем приведены в т. 4 (см. описание реакции 18–28). Двойное скручивание в отношении ароматичности Мёбиуса наблюдается в переходном состоянии реакции Дильса–Альдера 5,6-ди-*трет*-бутилдескапентаена²³⁰⁶.

В применении к реакциям циклоприсоединения правило можно сформулировать следующим образом: *термическая перициклическая реакция хюккелевской системы разрешена только в том случае, если*

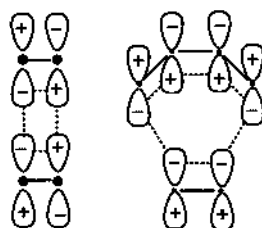
²³⁰⁵ См. Hennigar, K. H. R.; Langer, R. F. *Austr. J. Chem.* 2010, 63, 490.

²³⁰⁶ Rzepa, H. S. *Chem. Commun.* 2005, 5220.

Рис. 15.8. Лента Мёбиуса. Таковую ленту легко изготовить из полоски бумаги, свернув ее в кольцо и повернув перед склеиванием один конец полоски на 180° относительно другого



Рис. 15.9. Переходное состояние для реакций $[2+2]$ - и $[4+2]$ -циклоприсоединения, с использованием других базисных наборов



общее число электронов равно $4n + 2$; термическая перициклическая реакция мёбиусовской системы разрешена в том случае, если общее число электронов равно $4n$. Для фотохимических реакций все наоборот. Поскольку реакции как $[4+2]$ -, так и $[2+2]$ -циклоприсоединения включают хюккелевские системы, то, согласно методу Мёбиуса—Хюккеля, термическая реакция разрешена в случае $[4+2]$ -циклоприсоединения, включающего 6 электронов, и запрещена для $[2+2]$ -циклоприсоединения. И наоборот, фотохимический путь разрешен для $[2+2]$ - и запрещен для $[4+2]$ -циклоприсоединения.

Отметим, что переходные состояния реакций $[2+2]$ - и $[4+2]$ -циклоприсоединения являются системами Хюккеля независимо от выбора базисного набора. Например, на рис. 15.9 показан другой возможный базисный набор, но и в этом случае число инверсий знака либо равно нулю, либо четное.

Таким образом, методы граничных орбиталей и Мёбиуса—Хюккеля (а также и метод корреляционных диаграмм) приводят к одинаковым выводам: разрешенными являются термическое $[2+4]$ -циклоприсоединение и фотохимическое $[2+2]$ -циклоприсоединение (и соответствующие обратные реакции раскрытия циклов), тогда как фотохимическое $[2+4]$ - и термическое $[2+2]$ -циклоприсоединение (и раскрытие цикла) запрещены. Применение тех же методов к другим реакциям показывает, что $[4+4]$ - и $[6+2]$ -циклизации и раскрытия цикла могут происходить только по фотохимическому пути, тогда как реакции типа $[6+4]$ и $[8+2]$ осуществимы только термически (см. реакцию 15-53). Как правило, термически разрешенными оказываются реакции циклоприсоединения, включающие $4n + 2$ электронов, тогда как фотохимические процессы разрешены для систем с $4n$ электронами.

Еще раз следует подчеркнуть, что эти правила применимы только к реакциям циклоприсоединения, протекающим по механизму с циклическим переходным состоянием, т. е. к тем реакциям, в которых образование (или разрыв) двух σ -связей происходит примерно одновременно²³⁰⁷. Это

²³⁰⁷ См. Lehr, R. E.; Marchand, A. P. в Marchand, A. P.; Lehr, R. E. *Pericyclic Reactions*, Vol. 1, Academic Press, NY, 1977, pp. 1–51.

правило не относится к тем случаям, когда один акт образования (или разрыва) связи завершается до начала другого. Кроме того, подчеркнем, что факт разрешенности термической реакции Дильса—Альдера (механизм а, с. 273) согласно принципу сохранения орбитальной симметрии, не является доказательством того, что любая реакция Дильса—Альдера идет по этому механизму. Принцип указывает только, что такой путь реакции разрешен, но совсем не означает, что реакция обязательно следует по этому пути. Однако из этого принципа следует, что термическое $[2 + 2]$ -циклоприсоединение, при котором молекулы реагентов располагаются друг против друга²³⁰⁸, не может протекать через образование циклического переходного состояния, поскольку энергия активации таких процессов слишком высока (см., однако, ниже). Далее мы увидим (реакция 15-62), что такие реакции протекают в основном по двухстадийным механизмам. Аналогично известно фотохимическое $[4 + 2]$ -циклоприсоединение, но тот факт, что оно нестереоспецифично, также указывает на осуществление двухстадийного механизма с образованием бирадикала (механизм б)²³⁰⁹.

В основе всех приведенных рассуждений лежало допущение, что образование обеих новых σ -связей молекулы происходит с одной и той же стороны плоскости π -системы. Такой способ образования связи, называемый *супраповерхностным*, является наиболее естественным и почти всегда реализуется. Для обозначения такой геометрии используется подстрочный индекс *s*, и тогда обычная реакция Дильса—Альдера будет называться $[\pi 2_s + \pi 4_s]$ -циклоприсоединением (подстрочный индекс π указывает, что в реакции участвуют π -электроны). Однако можно представить себе другую ситуацию, когда вновь образующиеся связи диена оказываются по разные стороны от плоскости π -системы, т. е. они направлены в противоположные стороны. Такой тип ориентации образующихся связей называют *антраповерхностным*, а реакцию обозначают как $[\pi 2_a + \pi 4_s]$ -циклоприсоединение (индекс *a* — от «антраповерхностный»).

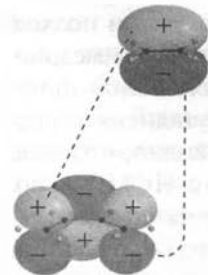


Методом граничных орбиталей легко показать, что для такого процесса (а следовательно, и для обратной реакции раскрытия цикла) термический путь запрещен, а фотохимический разрешен. Так, для того чтобы прошла реакция $[\pi 2_s + \pi 4_a]$ -циклоприсоединения, необходимо, чтобы при взаимодействии высшей занятой π -орбитали алкена с низшей свободной π -орбиталью диена происходило перекрывание долей разного знака, как показано на рис. 15.10, с перекрыванием (+)-доли и (–)-доли.

²³⁰⁸ См. Baldwin, J. E.; Andrist, A. H.; Pinschmidt, Jr., R. K. *Acc. Chem. Res.* 1972, 5, 402; Berson, J. A. *Acc. Chem. Res.* 1972, 5, 406; Baldwin, J. E. в Marchand, A. P.; Lehr, R. E. *Pericyclic Reactions*, Vol. 2, Academic Press, NY, 1977, pp. 273–302.

²³⁰⁹ См. Sieber, W.; Helmgartner, H.; Hansen, H.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* 1972, 55, 3005; Bartlett, P. D.; Helgeson, R.; Wersel, O. A. *Pure Appl. Chem.* 1968, 16, 187; Seeley, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 4378; Kaupp, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1972, 11, 313, 718.

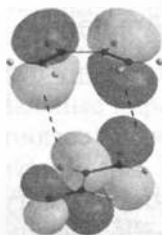
высшая занятая π -орбиталь алкена



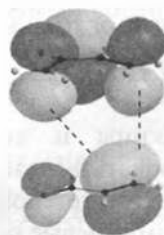
низшая свободная π -орбиталь диена

Рис. 15.10. Перекрывание орбиталей при антраповерхностном термическом $[4+2]$ -циклоприсоединении

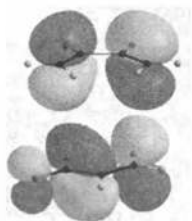
Поскольку при этом доли орбиталей одноименного знака не перекрываются, термическая реакция запрещена. Аналогично запрещенными будут термические реакции $[\pi 4_s + \pi 2_a]$ - и $[\pi 2_s + \pi 4_a]$ -циклизации, тогда как термические циклоприсоединения типа $[\pi 4_a + \pi 2_a]$ и $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ разрешены. Обратное верно для соответствующих фотохимических процессов. Конечно, антраповерхностный тип ориентации чрезвычайно маловероятен для $[2+4]$ -циклизации²³¹⁰, но образование циклов большего размера может следовать по этому пути; кроме того, в некоторых случаях такой механизм может реализовываться для термического $[2+2]$ -циклоприсоединения, для которого запрещен $[\pi 2_s + \pi 2_s]$ -путь (см. реакцию 15-63). Следовательно,



эндо, ВЗМО диена (сверху)
перекрывается с НСМО
акролеина (внизу)



эндо, НСМО диена (сверху)
перекрывается с ВЗМО
акролеина (внизу)



экзо, ВЗМО диена (сверху);
показано плохое перекрывание
с НСМО акролеина



экзо, НСМО диена (сверху);
показано плохое перекрывание
с ВЗМО акролеина

Рис. 15.11. Перекрывание орбиталей при $[4+2]$ -циклоприсоединении бутадиена и акролеина

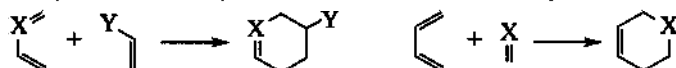
²³¹⁰ Описано возможное $[2+4]$ -циклоприсоединение: Hart, H.; Miyashi, T.; Buchanan, D. N.; Sasson, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 4857.

запрещенность или разрешенность того или иного циклоприсоединения зависит от геометрии подхода реагирующих молекул друг к другу.

Соображения симметрии использовались также и для объяснения преимущественного *эндо*-присоединения²³¹¹ (рис. 15.11). [4 + 2]-Циклоприсоединение бутадиена к акролеину может происходить с *экзо*- или *эндо*-стороны. Очевидно, что независимо от того, происходит ли перекрывание ВЗМО диена с НСМО акролеина или наоборот, *эндо*-ориентация стабилизируется дополнительным вторичным перекрыванием орбиталей²³¹² одноименного знака (пунктирные линии между долями). В случае *экзо*-присоединения такая стабилизация отсутствует. Доказательством того, что вторичное перекрывание орбиталей служит причиной преимущественной *эндо*-ориентации, по крайней мере в некоторых случаях, служит следующее: применение аналогичных рассуждений к [6 + 4]-циклоприсоединению свидетельствует о том, что оно должно идти с преимущественной *экзо*-ориентацией, что и наблюдается в действительности²³¹³. Однако это объяснение нельзя применить к *эндо*-ориентации, когда диенофил не имеет дополнительных π -орбиталей, поэтому предложен ряд альтернативных объяснений²³¹⁴.

OS II, 102; III, 310, 807; IV, 238, 738, 964; V, 414, 424, 604, 985, 1037; VI, 82, 196, 422, 427, 445, 454; VII, 4, 312, 485; VIII, 31, 38, 298, 353, 444, 597; IX, 186, 722; 75, 201; 81, 171. О ретро-реакции Дильса-Альдера см. OS VII, 339.

15-61 Гетероатомные реакции Дильса-Альдера



Алкены, алкины и диены — не единственные соединения, которые могут участвовать в реакции Дильса-Альдера. Среди других диенофилов при построении гетероциклических соединений²³¹⁵ могут быть $\text{N}\equiv\text{C}$ -, $-\text{N}=\text{C}$ -²³¹⁶, иминиевые соли²³¹⁷, $-\text{N}=\text{N}-$, $\text{O}=\text{N}$ -²³¹⁸, соединения с $-\text{C}=\text{O}$ ²³¹⁹ и даже молекулярный кислород (реакция 15-62). Для реакций используют катализатор, тип которого определяется природой гетероатома, включен-

²³¹¹ Hoffman, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 4388.

²³¹² См. Ginsburg, D. *Tetrahedron* 1983, 39, 2095; Gleiter, R.; Paquette, L. A. *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 328. См. Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 6563.

²³¹³ См. Apeloig, Y.; Matzner, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 5375.

²³¹⁴ См. Fox, M. A.; Cardona, R.; Kiwi, N. J. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 1469.

²³¹⁵ См. McCarrick, M. A.; Wu, Y.-D.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 3330.

²³¹⁶ Anniyappan, M.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3653. В целях ознакомления см. Buonora, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T. *Tetrahedron* 2001, 57, 6099.

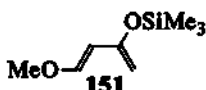
²³¹⁷ Domingo, L. R. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 3211; Chou, S.-S. P.; Hung, C.-C. *Synth. Commun.* 2001, 31, 1097.

²³¹⁸ Martin, S. F.; Hartmann, M.; Josey, J. A. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3583.

²³¹⁹ Boger, D. L.; Weinreb, S. M. *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Academic Press, NY, 1987; Weinreb, S. M.; Scola, P. M. *Chem. Rev.* 1989, 89, 1525; Kametani, T.; Hibino, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1987, 42, 245; Boger, D. L. *Tetrahedron* 1983, 39, 2869; Weinreb, S. M.; Staib, R. R. *Tetrahedron* 1982, 38, 3087; Desimoni, G.; Tacconi, G. *Chem. Rev.* 1975, 75, 651; Katritzky, A. R.; Dennis, N. *Chem. Rev.* 1989, 89, 827; Schmidt, R. R. *Acc. Chem. Res.* 1986, 19, 250; Boger, D. L. *Chem. Rev.* 1986, 86, 781.

ного в алкен или диен²³²⁰. Внутримолекулярная циклизация диен-иминных субстратов приводит к пирролидинам²³²¹.

Альдегиды реагируют с определенным образом замещенными диенами, такими как, например, 151, известный как *диен Данишевского*²³²², при этом реакция обычно требует катализа кислотами Льюиса (например, соединениями лантаноидов)²³²³. Реакцию с диенами можно катализировать также переходными металлами, включая катализаторы на основе Co²³²⁴ и In²³²⁵. Альдегиды реагируют в присутствии хиральных катализаторов Ti²³²⁶ и Zr²³²⁷, давая дигидропираны с хорошей энантиоселективностью²³²⁸. Отметим, что реакция диена Данишевского с иминами²³²⁹, получаемыми *in situ* по реакции ариальдегидов с аминами, идет без кислот Льюиса²³³⁰. Кетоны также реагируют с подходящими функционализированными диенами²³³¹. Трихлорид индия (InCl₃) — хороший катализатор имино-реакции Дильса-Альдера²³³². Сообщалось о проведении гетеро-реакции Дильса-Альдера с участием карбонила в воде²³³³. Ультразвук способствует протеканию реакций Дильса-Альдера с 1-азадиенами²³³⁴. Известны реакции с диенами, нанесенными на полимерную подложку²³³⁵.



Гетеро-реакции Дильса-Альдера идут с хорошей, а в некоторых случаях даже отличной асимметрической индукцией²³³⁶. Асимметрические реакции Дильса-Альдера проводили с карбонильными соединениями²³³⁷. В качестве субстратов применяли хиральные 1-азадиены²³³⁸. Азадиены реагируют также с хиральными диенофилами²³³⁹. Для таких реакций разработаны специальные хиральные катализаторы²³⁴⁰.

²³²⁰ См. Molander, G. A.; Rzaia, R. M. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1215.

²³²¹ Amos, D. T.; Renslo, A. R.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4970.

²³²² См. Danishefsky, S.; Schuda, P. F.; Kitahara, T. Etheredge, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 6066; Sudo, Y.; Shirasaki, D.; Harada, S.; Nishida, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 12588.

²³²³ Cm. Zhang, X.; Du, H.; Wang, Z.; Wu, Y.-D.; Ding, K. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 2862.

²³²⁴ Kezuka, S.; Mita, T.; Ohtsuki, N.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2001, 74, 1333.

²³²⁵ Ali, T.; Chauhan, K. K.; Frost, C. G. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 5621.

²³²⁶ Wang, B.; Feng, X.; Huang, Y.; Liu, H.; Cui, X.; Jiang, Y. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2175.

²³²⁷ Yamashita, Y.; Saito, S.; Ishitani, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3793.

²³²⁸ Chen, I.-H.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* 2008, 10, 5151.

²³²⁹ В ионных жидкостях см. Pégot, B.; Vo-Thanh, G. *Synlett* 2005, 1409.

²³³⁰ Yuan, Y.; Li, X.; Ding, K. *Org. Lett.* 2002, 4, 3309.

²³³¹ См. Jørgensen, K. A. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 2093.

²³³² Babu, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* 1998, 54, 1627.

²³³³ Lubineau, A.; Augé, J.; Grand, E.; Lubin, N. *Tetrahedron* 1994, 50, 10265.

²³³⁴ Villacampa, M.; Perez, J. M.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron* 1994, 50, 10047.

²³³⁵ Pierres, C.; George, P.; van Hijfte, L.; Ducep, J.-B.; Hibert, M.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3645.

²³³⁶ Yao, S.; Johannsen, M.; Audrain, H.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 8599.

²³³⁷ Pellissier, H. *Tetrahedron* 2009, 65, 2839.

²³³⁸ Beaudagnies, R.; Ghosez, L. *Tetrahedron Asymmetry* 1994, 5, 557.

²³³⁹ Wurz, R. P.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 12234.

²³⁴⁰ См. He, M.; Struble, J. R.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8418.

Была исследована реакционная способность других диенов, похожих по строению на 151. Аминозамещенные диены вступают в так называемые «реакции, катализируемые водородными связями»²³⁴¹. Имины вступают во взаимодействие с другими субстратами (например, алленами) в присутствии хиральных лигандов, давая производные тетрагидропиридина с хорошей энантиоселективностью²³⁴². Азосоединения ($-N=N-$) реагируют в качестве диенофилов в присутствии Ag-катализаторов²³⁴³. В реакции циклоприсоединения Дильса-Альдера вступают иминиевые ионы²³⁴⁴.

Азадиены образуют по реакции Дильса-Альдера производные пиридинов, дигидро- и тетрагидропиридинов²³⁴⁵. Аза-реакцию Дильса-Альдера проводили в ионных жидкостях²³⁴⁶. Ацилиминиевые соли $[C=N(R)-C=O]$ реагируют с алкенами по типу циклоприсоединения²³⁴⁷. Эфиры N-винилилактамов вступают в реакцию Дильса-Альдера лишь с некоторыми диенофилами²³⁴⁸. Кислоты Брёнстеда могут катализировать аза-реакции Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями²³⁴⁹.

Тиокетоны реагируют с диенами с образованием циклоаддуктов Дильса-Альдера²³⁵⁰. Было показано, что в качестве диенофила может выступать карбонильная группа лактамов²³⁵¹. Некоторые ароматические гетероциклы (например, фуран) в реакциях Дильса-Альдера могут вести себя также как диены. В реакцию вступают такие диены, как $-C=C-C=O$, $O=C-C=O$ и $N=C-C=N$ ²³⁵². Нитрозосоединения типа $t-BuO_2C-N=O$ реагируют с диенами с образованием соответствующих 2-азадигидропиранов²³⁵³. Сопряженные альдегиды реагируют с виниловыми эфирами в присутствии хирального Cr-катализатора по реакции присоединения с обратными электронными требованиями с хорошей энантиоселективностью²³⁵⁴. Сообщалось о проведении хиральных реакций Дильса-Альдера с винилсульфилиминами²³⁵⁵.

OS IV, 311; V, 60, 96; 80, 133. См. также OS VII, 326.

²³⁴¹ Jensen, K. H.; Sigman, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 4748.

²³⁴² Wurz, R. P.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 12234.

²³⁴³ Kawasaki, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 16482.

²³⁴⁴ См. Sarkar, N.; Banerjee, A.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 9222.

²³⁴⁵ Jayakumar, S.; Ishar, M. P. S.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* 2002, 58, 379.

²³⁴⁶ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, J. S. S.; Rao, R. S. *Tetrahedron* 2003, 59, 1599.

²³⁴⁷ Suga, S.; Nagaki, A.; Tsutsui, Y.; Yoshida, J.-i. *Org. Lett.* 2003, 5, 945.

²³⁴⁸ Sheu, J.; Smith, M. B.; Matsumoto, K. *Synth. Commun.* 1993, 23, 253.

²³⁴⁹ Akiyama, T.; Morita, H.; Fuchibe, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 13070; Esquivias, J.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 1480.

²³⁵⁰ Schatz, J.; Sauer, J. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 4767.

²³⁵¹ Degnan, A. P.; Kim, C. S.; Stout, C. W.; Kalivretanos, A. G. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7724.

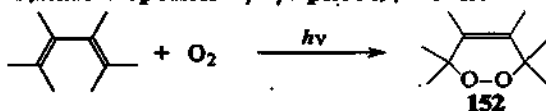
²³⁵² Katritzky, A. R.; Dennis, N. *Chem. Rev.* 1989, 89, 827; Schmidt, R. R. *Acc. Chem. Res.* 1986, 19, 250; Boger, D. L. *Chem. Rev.* 1986, 86, 781. См. Hayashi, Y.; Nakamura, M.; Nakao, S.; Inoue, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 4079.

²³⁵³ Bach, P.; Bols, M. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3461.

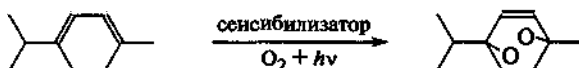
²³⁵⁴ Gademann, K.; Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 3059.

²³⁵⁵ Ruano, J. L. G.; Clemente, F. R.; Gutiérrez, L. G.; Gordillo, R.; Castro, A. M. M.; Ramos, J. H. R. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2926.

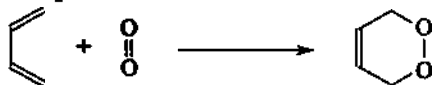
15-62 Фотоокисление диенов
(присоединение двух атомов кислорода)
[4 + 2] ОС, ОС-цикло-перокси-1/4/присоединение



Сопряженные диены взаимодействуют с кислородом при облучении светом, давая внутренние пероксиды (152)²³⁵⁶. Реакция в основном²³⁵⁷ применима к циклическим диенам²³⁵⁸. Было описано циклоприсоединение к фурану при использовании синглетного кислорода²³⁵⁹. В реакции могут принимать участие и определенные ароматические соединения (например, фенантрен)²³⁶⁰. Помимо диенов и ароматических соединений, которые подвергаются прямому фотоокислению, имеется большая группа веществ, присоединение к которым происходит в присутствии фотосенсибилизатора (см. т. 1, разд. 7.1.4, п. 5, например эозин, красный ксантеновый краситель). Среди таких соединений отметим α -терпинен, который превращается в аскаридол:



Как и в случае реакции 14-7, в реакцию вступает кислород не в основном состоянии (триплет), а в возбужденном синглетном состоянии^{2361, 2362}, поэтому в действительности взаимодействие представляет собой реакцию Дильса—Альдера (см. реакцию 15-60), причем синглетный кислород выступает в роли диенофила²³⁶³.



²³⁵⁶ См. Clennan, E. L. *Tetrahedron* 1991, 47, 1343; *Adv. Oxygenated Processes* 1988, 1, 85; Wasserman, H. H.; Ives, J. L. *Tetrahedron* 1981, 37, 1825; Denny, R. W.; Nickon, A. *Org. React.* 1973, 20, 133; Schönberg, A. *Preparative Organic Photochemistry*, Springer, NY, 1968, pp. 382–397; Gollnick, K.; Schenck, G. O. в Hamer, J. *1,4-Cycloaddition Reactions*, Academic Press, NY, 1967, pp. 255–344.

²³⁵⁷ Matsumoto, M.; Dobashi, S.; Kuroda, K.; Kondo, K. *Tetrahedron* 1985, 41, 2147.

²³⁵⁸ См. Saito, I.; Nittala, S. S. в Patai, S. *The Chemistry of Peroxides*, Wiley, NY, 1983, pp. 311–374; Balci, M. *Chem. Rev.* 1981, 81, 91; Adam, W.; Bloodworth, A. J. *Top. Curr. Chem.* 1981, 97, 121. ²³⁵⁹ Onitsuka, S.; Nishino, H.; Kurosawa, K. *Tetrahedron* 2001, 57, 6003.

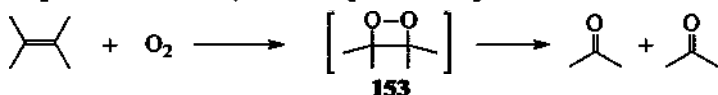
²³⁶⁰ См. в Wasserman, H. H.; Murray, R. W. *Singlet Oxygen*, Academic Press, NY, 1979 статьи Wasserman, H. H.; Lipshutz, B. H. pp. 429–509 и Saito, I.; Matsuura, T. pp. 511–574; Rigaudy, J. *Pure Appl. Chem.* 1968, 16, 169.

²³⁶¹ Frimer, A. A. *Singlet O₂*, 4 Vols., CRC Press, Boca Raton, FL, 1985; Wasserman, H. H.; Murray, R. W. *Singlet Oxygen*, Academic Press, NY, 1979. См. Frimer, A. A. в Patai, S. *The Chemistry of Peroxides*, Wiley, NY, 1983, pp. 201–234; Gorman, A. A.; Rodgers, M. A. J. *Chem. Soc. Rev.* 1981, 10, 205; Ohloff, G. *Pure Appl. Chem.* 1975, 43, 481; Kearns, D. R. *Chem. Rev.* 1971, 71, 395; Wayne, R. P. *Adv. Photochem.* 1969, 7, 311.

²³⁶² Turro, N. J.; Ramamurthy, V. в de Mayo, P. *Rearrangements in Ground and Excited States*, Vol. 3, Academic Press, NY, 1980, pp. 1–23; Murray, R. W. в Wasserman, H. H.; Murray, R. W. *Singlet Oxygen*, Academic Press, NY, 1979, pp. 59–114; Adam, W.; Cilento, G. *Chemical and Biological Generation of Excited States*, Academic Press, NY, 1982.

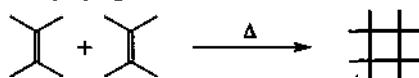
²³⁶³ Monroe, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 7253. См. также Hathaway, S. J.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.* 1985, 41, 2037; O'Shea, K. E.; Foote, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 7167.

Как и в реакции 15-60, такой процесс обратим.



Выше уже говорилось, что реакция синглетного кислорода с алкенами приводит к гидропероксидам (реакция 14-7). Однако синглетный кислород может взаимодействовать с двойными связями и другим путем — с образованием диоксетаанового интермедиата 153²³⁶⁴, который хотя и расщепляется на альдегиды или кетоны²³⁶⁵, но все-таки удалось выделить²³⁶⁶. При окислении без участия синглетного кислорода могут образоваться как шестичленные циклические пероксиды²³⁶⁷, так и четырехчленные 153²³⁶⁸. Лучшими реагентами²³⁶⁹ для получения циклических пероксидов (например, 153) являются трифенилфосфитозонид $[(\text{PhO})_3\text{PO}]$ и триэтилсилилгидротриоксид $(\text{Et}_3\text{SiOOOH})$, однако выходы не бывают высокими²³⁷⁰.

15-63 [2+2]-Циклоприсоединение [2+2]-цикло-этилен-1/2-присоединение



Реакция двух молекул алкена при нагревании с образованием производных циклобутана известна как [2+2]-циклоприсоединение. В реакциях циклоприсоединения могут участвовать одинаковые или разные алкены, но такое превращение не является общим для алкенов²³⁷¹. Катализировать циклоприсоединение могут комплексы некоторых переходных металлов²³⁷². Дегидробензолы вступают в реакции циклоприсоединения с образованием

²³⁶⁴ Adam, W.; Cilento, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1983, 22, 529; Schaap, A.; Zaklika, K. A. в Wasserman, H. H.; Murray, R. W. *Singlet Oxygen*, Academic Press, NY, 1979, pp. 173–242; Bartlett, P. D. *Chem. Soc. Rev.* 1976, 5, 149. Обсуждение механизмов см. в Frimer, A. A. *Chem. Rev.* 1979, 79, 359; Clennan, E. L.; Nagraba, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4312.

²³⁶⁵ Kearns, D. R. *Chem. Rev.* 1971, 71, 395, pp. 422–424; Foote, C. S. *Pure Appl. Chem.* 1971, 27, 635.

²³⁶⁶ Adam, W. в Patai, S. *The Chemistry of Peroxides*, Wiley, NY, 1983, pp. 829–920; Bartlett, P. D.; Landis, M. E. в Wasserman, H. H.; Murray, R. W. *Singlet Oxygen*, Academic Press, NY, 1979, pp. 243–286; Adam, W. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1977, 21, 437. См. также Adam, W.; Encarnación, L. A. A. *Chem. Ber.* 1982, 115, 2592; Adam, W.; Baader, W. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1984, 23, 166.

²³⁶⁷ См. Nelson, S. F.; Teasley, M. F.; Kapp, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5503.

²³⁶⁸ См. Nelson, S. F. *Acc. Chem. Res.* 1987, 20, 269.

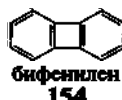
²³⁶⁹ См. Curci, R.; Lopez, L.; Troisi, L.; Rashid, S. M. K.; Schaap, A. P. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 5319.

²³⁷⁰ Posner, G. H.; Weitzberg, M.; Nelson, W. M.; Murr, B. L.; Seliger, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 278.

²³⁷¹ Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Elmsford, NY, 1990; Reinhoudt, D. N. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1977, 21, 253; Roberts, J. D.; Sharts, C. M. *Org. React.* 1962, 12, 1; Gilchrist, T. L.; Storr, R. C. *Organic Reactions and Orbital Symmetry*, 2nd ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1979, pp. 173–212; Dilling, W. L. *Chem. Rev.* 1983, 83, 1. Перечень ссылок приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 546–647, 1341–1344.

²³⁷² См. Takasu, K.; Ueno, M.; Inanaga, K.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 517.

производных дифенилена (154)²³⁷³ с активированными алкенами (например, стиролом, акрилонитрилом, бутадиеном) и некоторыми метиленициклопропанами²³⁷⁴. Алкены реагируют с алкинами²³⁷⁵ или активированными алкинами при катализе Ru с образованием циклобутенов²³⁷⁶. Димеризация алленов ведет к бис(алкилиден)циклобутанам²³⁷⁷. Замещенные кетены могут димеризоваться с образованием циклобутановых производных, однако сам кетен димеризуется другим способом, при этом образуется ненасыщенный β -лактон (реакция 16-95)²³⁷⁸.



Обычно при внутримолекулярном [2+2]-циклоприсоединении диен превращается в бициклическое соединение с четырехчленным циклом, аннелированным с другим циклом. Такие реакции могут катализироваться переходными металлами, в частности комплексами железа²³⁷⁹. В результате нагревания N-винилиминов, в которых винильная функциональная группа представляет собой силиловый эфир енола, получаются β -лактамы²³⁸⁰. Помимо фотохимического инициирования таких реакций (см. ниже) внутримолекулярное циклоприсоединение двух сопряженных кетонов в присутствии PhMeSiH_2 можно обеспечить катализом соединениями Co, при этом образуются бициклические соединения с двумя кетоновыми заместителями²³⁸¹. Разновидность этой реакции состоит в обработке диина $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4/2i\text{PrMgCl}$ с образованием бициклического циклобутена с двумя винилиденовыми заместителями²³⁸².

Кетены реагируют со многими алкенами с образованием производных циклобутанона²³⁸³, известно также межмолекулярное циклоприсоединение²³⁸⁴. В типичной реакции диметилкетена и этилена получается 2,2-диметилциклобутанон²³⁸⁵. Кетены реагируют с иминами по реакции [2+2]-циклоприсоединения с образованием β -лактамов²³⁸⁶. Эти же про-

²³⁷³ См. Mariet, N.; Ibrahim-Ouali, M.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5789.

²³⁷⁴ Dolbier, Jr., W. R.; Lomas, D.; Garza, T.; Harmon, C.; Tarrant, P. *Tetrahedron* 1972, 28, 3185.

²³⁷⁵ López-Carrillo, V.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 9292.

²³⁷⁶ Jordan, R. W.; Tam, W. *Org. Lett.* 2000, 2, 3031.

²³⁷⁷ Saito, S.; Hirayama, K.; Kabuto, C.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 10776.

²³⁷⁸ Dehmlow, E. V.; Pickardt, J.; Slopianka, M.; Fastabend, U.; Drechsler, K.; Soufi, J. *Liebigs Ann. Chem.* 1987, 377.

²³⁷⁹ Bouwkamp, M. W.; Bowman, A. C.; Lobkovsky, E.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 13340.

²³⁸⁰ Bandini, E.; Favi, G.; Martelli, G.; Panunzio, M.; Piersanti, G. *Org. Lett.* 2000, 2, 1077.

²³⁸¹ Baik, T.-G.; Luis, A. L.; Wang, L.-C.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 6716.

²³⁸² Delas, C.; Urabe, H.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4147.

²³⁸³ См. de Faria, A. R.; Matos, C. R.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 27.

²³⁸⁴ Martin, P.; Greuter, H.; Bellus, D. *Helv. Chim. Acta.* 1984, 64, 64.

²³⁸⁵ Sustmann, R.; Ansmann, A.; Vahrenholt, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 8099; Desimoni, G.; Tacconi, G.; Barco, A.; Pollini, G. P. *Natural Product Synthesis Through Pericyclic Reactions*, American Chemical Society Washington, DC, 1983, pp. 119–254, p. 39.

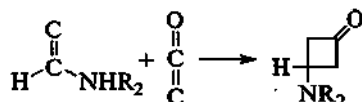
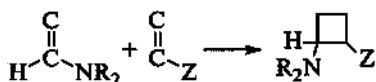
²³⁸⁶ Brown, M. J. *Heterocycles* 1989, 29, 2225; Isaacs, N. S. *Chem. Soc. Rev.* 1976, 5, 181; Mukerjee, A. K.; Srivastava, R. C. *Syntheses* 1973, 327; Sandhu, J. S.; Sain, B. *Heterocycles* 1987, 26, 777; Wack, H.; France, S.; Hafez, A. M.; Drury, III, W. J.; Weatherwax, A.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4531.

дукты образуются в результате циклоприсоединения иминов и сопряженных эфиров в присутствии PhMeSiH_2 и катализе Ir^{2387} . Обзор других реакций, приводящих к β -лактамам, приведен при обсуждении реакции 19–66.



В зависимости от типа участвующих в димеризации алкенов получают разные продукты:

1. $\text{F}_2\text{C}=\text{CX}_2$ ($\text{X} = \text{F}$ или Cl) и особенно $\text{F}_2\text{C}=\text{CF}_2$ образуют циклобутаны со многими алкенами. Соединения этого типа реагируют даже с сопряженными диенами, давая четырехчленные циклы, вместо того чтобы вступать в обычные реакции Дильса–Альдера²³⁸⁸.
2. Аллены²³⁸⁹ и кетены²³⁹⁰ реагируют с активированными алкенами и алкинами. Кетены приводят к продуктам 1,2-циклоприсоединения даже с сопряженными диенами²³⁹¹. Кетены могут присоединяться и к неактивированным алкенам, если реакция проводится достаточно долго²³⁹². Аллены и кетены также присоединяются друг к другу²³⁹³.
3. Енамины²³⁹⁴ образуют четырехчленные циклы с алкенами михаэлевского типа²³⁹⁵ и с кетенами²³⁹⁶. В обоих случаях устойчивые четырехчленные циклы получают только из енаминов, синтезированных из альдегидов:



Реакции енаминов с кетенами удобно проводить генерируя кетены *in situ* из ацилгалогенидов и третичных аминов.

²³⁸⁷ Townes, J. A.; Evans, M. A.; Queffelec, J.; Taylor, S. J.; Morken, J. P. *Org. Lett.* 2002, 4, 2537.

²³⁸⁸ De Cock, C.; Piettre, S.; Lahousse, F.; Janousek, Z.; Merényi, R.; Viehe, H. G. *Tetrahedron* 1985, 41, 4183.

²³⁸⁹ Schuster, H. F.; Coppola, G. M. *Allenenes in Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1984, pp. 286–317; Hopf, H. в Landor, S. R. *The Chemistry of Allenes*, Vol. 2, Academic Press, NY, 1982, pp. 525–562; Ghosez, L.; O'Donnell, M. J. в Marchand, A. P.; Lehr, R. E. *Pericyclic Reactions* Vol. 2, Academic Press, NY, 1977, pp. 79–140; Luzung, M. R.; Mauleón, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12402.

²³⁹⁰ Ghosez, L.; O'Donnell, M. J. в Marchand, A. P.; Lehr, R. E. *Pericyclic Reaction*, Vol. 2, Academic Press, NY, 1977; Brady, W. T. *Syntheses* 1971, 415; Snider, B. B. *Chem. Rev.* 1988, 88, 793. См. Ussing, B. R.; Hang, C.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7594.

²³⁹¹ См. Huisgen, R.; Feiler, L. A.; Otto, P. *Tetrahedron Lett.* 1968, 4491; *Chem. Ber.* 1969, 102, 3475; Corey, E. J.; Ravindranathan, T.; Terashima, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 4326. Обзор, посвященный эквивалентам кетенов: Ranganathan, S.; Ranganathan, D.; Mehrotra, A. K. *Synthesis* 1977, 289.

²³⁹² Bak, D. A.; Brady, W. T. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 107.

²³⁹³ Gras, J.; Bertrand, M. *Nouv. J. Chim.* 1981, 5, 521.

²³⁹⁴ Cook, A. G. в Cook, A. G. *Enamines*, 2nd ed.; Marcel Dekker, NY, 1988, pp. 347–440.

²³⁹⁵ Brannock, K. C.; Bell, A.; Goodlett, V. W.; Thweatt, J. G. *J. Org. Chem.* 1964, 29, 813.

²³⁹⁶ Hasek, R. H.; Gott, P. G.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 1931.

4. Алкены, содержащие электроноакцепторные группы, могут образовывать циклобутаны с алкенами, содержащими электронодонорные группы²³⁹⁷. Примерами этому могут служить перечисленные выше реакции енаминов, но реакцию можно осуществить и с тетрацианэтиленом и другими подобными молекулами, которые дают замещенные циклобутаны при обработке алкенами типа $C=C-A$, где $A = OR$ ²³⁹⁸, SR (простые эфиры енолов и тиоенолов)²³⁹⁹, циклопропильная²⁴⁰⁰ или некоторые арильные группы²⁴⁰¹.

Известно энантиоселективное $[2+2]$ -циклоприсоединение. В реакции с участием хиральных органических катализаторов получают хиральные циклобутаны²⁴⁰².

Для реакций $[2+2]$ -циклоприсоединения не обязательно нужен растворитель. Обычно их проводят при температуре 100–250 °C под давлением, хотя реакция, описанная в п. 4, проходит в более мягких условиях. Однако выбором растворителя можно регулировать распределение продуктов в фотохимической реакции $[2+2]$ -циклоприсоединения²⁴⁰³.

Было найдено, что некоторые реакции $[2+2]$ -циклоприсоединения, которые не идут в термических условиях, можно проводить без использования фотохимических инициаторов в присутствии некоторых катализаторов (обычно соединений переходных металлов)²⁴⁰⁴. Среди применяемых катализаторов — кислоты Льюиса²⁴⁰⁵ и комплексы фосфин-Ni²⁴⁰⁶. Роль катализатора точно не определена и может быть различной в каждом случае. Согласно одной точки зрения, присутствие катализатора способствует осуществлению запрещенных реакций за счет координационного связывания катализатора по π - или σ -связям субстрата²⁴⁰⁷, тогда, естественно, реакция будет протекать по согласованному $[2_s+2_s]$ -механизму²⁴⁰⁸. Однако факты свидетельствуют скорее о несогласованном механизме, включающем интермедиат с σ -связью металл-углерод²⁴⁰⁹. Такой интермедиат был выделен, например, при димеризации норборнадиена в присутствии комплекса Ir как катализатора²⁴¹⁰. Было описано также

²³⁹⁷ См. Inanaga, K.; Takasu, K.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3668.

²³⁹⁸ Schceeren, J. W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1986, 105, 71–84.

²³⁹⁹ Williams, J. K.; Wiley, D. W.; McKusick, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 2210.

²⁴⁰⁰ Nishida, S.; Moritani, I.; Teraji, T. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 1878.

²⁴⁰¹ Nagata, J.; Shiota, Y.; Nogami, T.; Mikawa, H. *Chem. Lett.* 1973, 1087; Shiota, Y.; Yoshida, K.; Nogami, T.; Mikawa, H. *Chem. Lett.* 1973, 1271.

²⁴⁰² Canales, E.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12686; Butenschön, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 3492; Ishihara, K.; Fushimi, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 7532.

²⁴⁰³ Ng, S. M.; Bader, S. J.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7315.

²⁴⁰⁴ Treutwein, J.; Hilt, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 6811.

²⁴⁰⁵ Yamazaki, S.; Fujitsuka, H.; Yamabe, S.; Tamura, H. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 5610.

²⁴⁰⁶ Yoshikawa, S.; Aoki, K.; Kiji, J.; Furukawa, J. *Tetrahedron* 1974, 30, 405.

²⁴⁰⁷ См. Mango, F. D. *Top. Curr. Chem.* 1974, 45, 39; *Tetrahedron Lett.* 1973, 1509.

²⁴⁰⁸ См. Bachrach, S. M.; Gilbert, J. C. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6357; Ozkan, I.; Kinal, A. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5390.

²⁴⁰⁹ См. Grubbs, R. H.; Miyashita, A.; Liu, M. M.; Burk, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 3863.

²⁴¹⁰ Fraser, A. R.; Bird, P. H.; Bezman, S. A.; Shapley, J. R.; White, R.; Osborn, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 597.

каталитическое $[\pi 2 + \pi 2]$ -циклоприсоединение²⁴¹¹. Видимый свет содействует циклоприсоединению в присутствии Rh-катализатора²⁴¹². Каталитическим путем можно осуществить также некоторые варианты обратного раскрытия циклобутанов (реакция 18-38).

Термическое циклоприсоединение, ведущее к четырехчленным циклам, можно провести с циклопропаном и алкеном или алкином²⁴¹³, содержащим электроноакцепторные группы²⁴¹⁴. Реакция пойдет по пути $[\pi 2 + \pi 2]$ -циклоприсоединения. Простые циклопропаны не вступают в реакцию, но реакция осуществима для случая напряженных систем (например, бицикло[1.1.0]бутанов²⁴¹⁵ и бицикло[2.1.0]пентанов). Так, бицикло[2.1.0]пентан реагирует с малеинонитрилом (или фумаровым нитрилом), давая все три изомера 2,3-дицианонорборнанов, а также четыре других продукта реакции²⁴¹⁶. Отсутствие стереоселективности и незначительное влияние растворителя указывают на бирадикальный механизм.

Реакция димеризации аналогична реакции Дильса-Альдера (по механизму, но не по диапазону применимости), и если в нее вводят диены, то реакция Дильса-Альдера может быть конкурентной, хотя взаимодействие большинства алкенов с диенами идет либо только как 1,2-, либо только как 1,4-присоединение. Для $[2 + 2]$ -циклоприсоединения были предложены следующие механизмы²⁴¹⁷.

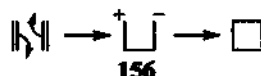
Механизм а:



Механизм б:



Механизм в:



Механизм а представляет собой согласованный перициклический процесс, механизмы б и в — это двухстадийные процессы, включающие соответственно образование бирадикала 155 или диона 156 в качестве интермедиата. Как и в реакции 15-60, бирадикальный интермедиат должен быть синглетным. Рассматривая возможность реализации того или иного механизма в каждом конкретном случае, следует ожидать, что механизм в будет чувствителен к изменению полярности растворителя, чего нельзя ожидать для механизмов а и б. Можно предположить также, что реакция, протекающая по механизму а, будет стереоспецифичной, а реакции, идущие по механизмам б и в, по-видимому, нестереоспецифичны, хотя если вторая стадия этих процессов идет очень быстро, так что интермедиаты 155 или 156 не успевают совершить вращения вокруг вновь образовавшейся простой связи, то стереоспецифичность может наблюдаться. По энтро-

²⁴¹¹ См. Prinzbach, H.; Sedelmeier, G.; Martin, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1977, 16, 103.

²⁴¹² Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 12886.

²⁴¹³ Gassman, P. G.; Mansfield, K. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 1517, 1524.

²⁴¹⁴ В целях ознакомления см. Gassman, P. G. *Acc. Chem. Res.* 1971, 4, 128.

²⁴¹⁵ Cairncross, A.; Blanchard, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 496.

²⁴¹⁶ Gassman, P. G.; Mansfield, K. T.; Murphy, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 1684.

²⁴¹⁷ В целях ознакомления см. Bartlett, P. D. *Q. Rev. Chem. Soc.* 1970, 24, 473. См. Check, C. E.; Gilbert, T. M. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 9828.



Рис. 15.12. Стерическое взаимодействие при $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ -циклоприсоединении между двумя алкенами (а) и алкеном и кетеном (б)

пийным соображениям такой быстрый процесс циклизации здесь более вероятен, чем в реакциях $[4 + 2]$ -циклоприсоединения.

Имеются доказательства того, что реакция может протекать по любому из этих трех механизмов в зависимости от структуры реагентов. Для большинства субстратов термический механизм $[\pi 2_s + \pi 2_s]$ -циклоприсоединения запрещен по правилам симметрии, а механизм $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ -циклоприсоединения разрешен (см. выше), и имеется много данных в пользу того, что кетены и некоторые другие линейные молекулы²⁴¹⁸ с минимальным стерическим препятствием для такого подхода могут и часто действительно реагируют по этому механизму. При $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ -циклоприсоединении молекулы должны приближаться друг к другу так (рис. 15.12, а), чтобы положительная доля ВЗМО одной молекулы перекрывалась с обеими положительными долями НСМО другой молекулы. Для обычных алкенов этого не обнаружено²⁴¹⁹, но если одна из молекул представляет собой кетен (рис. 15.12, б), то заместитель при группе $C=C$ (относительно алкена) отсутствует, поэтому может наблюдаться $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ -присоединение.

Среди доказательств²⁴²⁰ этого механизма²⁴²¹ следующие: (1) реакции стереоспецифичны²⁴²²; (2) образующийся изомер более пространственно затруднен. Так, при взаимодействии метилкетена с циклопентадиеном образуется только *эндо*-продукт (157)²⁴²³.



²⁴¹⁸ См. Gilbert, J. C.; Baze, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 1885.

²⁴¹⁹ См. Bartlett, P. D.; Cohen, G. M.; Elliott, S. P.; Hummel, K.; Minns, R. A.; Sharts, C. M.; Fukunaga, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 2899.

²⁴²⁰ См. также Gheorghiu, M. D.; Părvulescu, L.; Drăghici, C.; Elian, M. *Tetrahedron* 1981, 37 Suppl., 143. См., однако, Holder, R. W.; Graf, N. A.; Duesler, E.; Moss, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 2929.

²⁴²¹ См., однако, Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 1754; Bernardi, F.; Bottoni, A.; Robb, M. A.; Venturini, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 2106; Valenti, E.; Pericás, M. A.; Moyano, A. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3582.

²⁴²² Bertrand, M.; Gras, J. L.; Goré, J. *Tetrahedron* 1975, 31, 857; Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 2870; Huisgen, R.; Mayr, H. *Tetrahedron Lett.* 1975, 2965, 2969.

²⁴²³ Rey, M.; Roberts, S.; Dieffenbacher, A.; Dreiding, A. S. *Helv. Chim. Acta* 1970, 53, 417. См. Rey, M.; Roberts, S. M.; Dreiding, A. S.; Roussel, A.; Vanlierde, H.; Toppet, S.; Ghosez, L. *Helv. Chim. Acta* 1982, 65, 703.

саметилентриамин—Br₂ с CHCl₃—H₂O⁷⁸¹, H₅IO₆/FeCl₃⁷⁸², соединений гипервалентного иода⁷⁸³ и пероксикислот⁷⁸⁴. Сульфоксиды окисляются далее в сульфоны вторым молем H₂O₂, а также перманганатом калия, перборатом натрия и рядом других реагентов. Если окислитель присутствует в достаточном количестве, то тиоэфиры можно превращать сразу в сульфоны без выделения сульфоксидов⁷⁸⁵. Тиоэфиры можно окислить непосредственно до сульфонов обработкой ПТПА⁷⁸⁶, H₂O₂⁷⁸⁷ при катализе Fe⁷⁸⁸, Zr⁷⁸⁹, Ta⁷⁹⁰, V⁷⁹¹, Au⁷⁹², Mo⁷⁹³, при катализе флавиновыми ионными жидкостями⁷⁹⁴, системой мочевины—H₂O₂⁷⁹⁵, пероксимоносульфатом и Mn-катализатором⁷⁹⁶ или азотной кислотой и P₂O₅ на силикагеле⁷⁹⁷. Эти реакции протекают с высоким выходом, причем многие функциональные группы в молекуле субстрата не препятствуют их проведению⁷⁹⁸.

Как и в случае третичных аминов (реакция 19-29), рацемические тиоэфиры можно кинетически расщепить при окислении в сульфоксиды оптически активными реагентами⁷⁹⁹. Кроме того, использование хиральных добавок в сочетании с различными окислителями ведет к хиральным нерацемическим сульфоксидам с энантиоселективностью от хорошей до отличной⁸⁰⁰. Известно асимметрическое окисление бактериальными моно-

⁷⁸¹ Shaabani, A.; Teimouri, M. B.; Safaei, H. R. *Synth. Commun.* 2000, 30, 265. См. Kowalski, P.; Mitka, K.; Ossowska, K.; Kolarska, Z. *Tetrahedron* 2005, 61, 1933.

⁷⁸² Kim, S. S.; Nehru, K.; Kim, S. S.; Kim, D. W.; Jung, H. C. *Synthesis* 2002, 2484.

⁷⁸³ См. Kuposov, A. Y.; Zhdankin, V. V. *Synthesis* 2005, 22.

⁷⁸⁴ См. Block, E. *Reactions of Organosulfur Compounds*, Academic Press, NY, 1978, p. 16.

⁷⁸⁵ См. Schank, K. в Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C. *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*, Wiley, NY, 1988, pp. 165–231, pp. 205–213.

⁷⁸⁶ Guertin, K. R.; Kende, A. S. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 5369.

⁷⁸⁷ Kaczorowska, K.; Kolarska, Z.; Mitka, K.; Kowalski, P. *Tetrahedron* 2005, 61, 8315. См. Velusamy, S.; Kumar, A. V.; Saini, R.; Punniyamurthy, T. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 3819.

⁷⁸⁸ Margues, A.; Marin, M.; Ruasse, M.-F. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 7588.

⁷⁸⁹ Bahrami, K. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 2009.

⁷⁹⁰ Kiriha, M.; Yamamoto, J.; Noguchi, T.; Hirai, Y. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 1180.

⁷⁹¹ Trivedi, R.; Lalitha, P. *Synth. Commun.* 2006, 36, 3777.

⁷⁹² Yuan, Y.; Bian, Y. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8518.

⁷⁹³ Jeyakumar, K.; Chand, D. K. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4573; Gamelas, C. A.; Lourenco, T.; da Costa, A. P.; Simplicio, A. L.; Royo, B.; Romão, C. C. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 4708.

⁷⁹⁴ Lindén, A. A.; Johansson, M.; Hermanns, N.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3849.

⁷⁹⁵ Balicki, R. *Synth. Commun.* 1999, 29, 2235.

⁷⁹⁶ Iranpoor, N.; Mohajer, D.; Rezaei, A.-R. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3811.

⁷⁹⁷ Hajipour, A. R.; Kooshki, B.; Ruoho, A. E. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 2643.

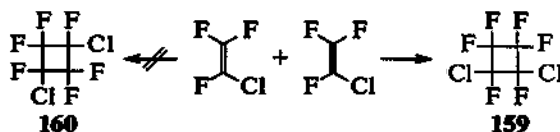
⁷⁹⁸ См. Venier, C. G.; Barager, III, H. J. *Org. Prep. Proced. Int.* 1974, 6, 77, pp. 85–86.

⁷⁹⁹ Обзоры по теме: Kagan, H. B.; Rebiere, F. *Synlett* 1990, 643; Drabowicz, J.; Kielbasinski, P.; Mikolajczyk, M. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1982, 14, 45, p. 288.

⁸⁰⁰ См. Shibata, N.; Matsunaga, M.; Nakagawa, M.; Fukuzumi, T.; Nakamura, S.; Toru, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 1374; Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 8940; del Rio, R. E.; Wang, B.; Achab, S.; Bohé, L. *Org. Lett.* 2007, 9, 2265; Gao, J.; Guo, H.; Liu, S.; Wang, M. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8453; Yamaguchi, T.; Matsumoto, K.; Saito, B.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4729; Matsumoto, K.; Yamaguchi, T.; Katsuki, T. *Chem. Commun.* 2008, 1704; Kelly, P.; Lawrence, S. E.; Maguire, A. R. *Synlett* 2007, 1501; Jurok, R.; Cibulka, R.; Dvořáková, H.; Hampl, F.; Hodačová, J. *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 5217; Dieva, S. A.; Eliseenkova, R. M.; Efremov, Yu. Ya.; Sharafutdinova, D. R.; Bredikhin, A. A. *Russ. J. Org. Chem.* 2006, 42, 12.

предполагается, что и они идут по $[\pi_2s + \pi_2a]$ -механизму²⁴²⁸, хотя данные для этих реакций более согласуются с бирадикальным механизмом⁶²⁴²⁹.

Механизм *б* с образованием бирадикалов наиболее важен для реакций с участием фторированных алкенов²⁴³⁰. Обычно они нестереоспецифичны²⁴³¹ и нечувствительны к изменению природы растворителя. Еще одним свидетельством против образования диона служит факт получения продуктов сочетания типа «голова к голове» при димеризации несимметричных молекул. Так, при димеризации $F_2C=CFCl$ получается **159**, а не **160**. Если бы одна пара электронов смешалась раньше второй, то следовало бы ожидать, что положительный конец одной молекулы будет атаковать отрицательный конец другой²⁴³².



Сообщается, что дионный механизм⁶²⁴³³ реализуется по крайней мере для некоторых реакций²⁴³⁴ из категорий 3 и 4²⁴³⁵, а также наблюдается при димеризации некоторых кетенов²⁴³⁶. Например, скорость реакции 1,2-бис(трифторметил)-1,2-дицианоэтена с этилвиниловым эфиром сильно зависит от полярности растворителя²⁴³⁷. Некоторые из этих реакций нестереоспецифичны, а другие стереоспецифичны²⁴³⁸. Как уже указывалось, в последнем случае, вероятно, дионный интермедиат циклизуется прежде, чем произойдет вращение. Такие быстрые реакции циклизации более вероятны для диона, чем для бирадикала, что обусловлено притяжением разноименных зарядов. Другое свидетельство в пользу дионного механизма — это сильная зависимость скорости реакции от присутствия в молекуле электронодонорных или электроноакцепторных групп, а также то, что дионные интермедиаты удается уловить.

²⁴²⁸ См. Baldwin, J. E.; Roy, U. V. *Chem. Commun.* 1969, 1225; Moore, W. R.; Bach, R. D.; Ozretich, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 5918.

²⁴²⁹ Pasto, D. J.; Yang, S. H. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1676; Dolbier, D. W.; Seabury, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 4393; Dolbier, Jr., W. R.; Weaver, S. L. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 711; Becker, D.; Denekamp, C.; Haddad, N. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 827.

²⁴³⁰ См., однако, Roberts, D. W. *Tetrahedron* 1985, 41, 5529.

²⁴³¹ Bartlett, P. D.; Hummel, K.; Elliott, S. P.; Minns, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 2898.

²⁴³² См. De Cock, C.; Piettre, S.; Lahousse, F.; Janousek, Z.; Merényi, R.; Viche, H. G. *Tetrahedron* 1985, 41, 4183; Doering, W. von E.; Guyton, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 3229.

²⁴³³ См. Huisgen, R. *Acc. Chem. Res.* 1977, 10, 117, 199; Huisgen, R.; Schug, R.; Steiner, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1976, 1813.

²⁴³⁴ См. Gompper, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1969, 8, 312.

²⁴³⁵ Реакции кетенов с синаминами, по всей видимости, несогласованные, а идут по механизму, включающему образование двухзарядных ионов: Otto, P.; Feiler, L. A.; Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1968, 7, 737.

²⁴³⁶ См. Moore, H. W.; Wilbur, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 6523.

²⁴³⁷ Proskow, S.; Simmons, H. E.; Cairns, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 5254. См. также Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* 1980, 52, 2283.

²⁴³⁸ Huisgen, R.; Steiner, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 5054, 5055.

Реализация дионного или бирадикального механизма для данного алкена, помимо прочего, зависит от природы связанных с ним групп. Например, фенильные и винильные заместители в α -положении интермедиатов 155 и 156 способствуют стабилизации бирадикала, тогда как донорные заместители, такие как кислород или азот, делают благоприятным образование диона (они стабилизируют положительно заряженный конец молекулы)²⁴³⁹. В таблице на с. 451 исследовательской работы Хэлла²⁴³⁹ показано, какой механизм более вероятен для [2 + 2]-циклоприсоединения различных пар алкенов.

Термическое расщепление циклобутанов²⁴⁴⁰ с образованием двух молекул алкена (*циклоэлиминирование*²⁴⁴¹, реакция, обратная [2 + 2]-циклоприсоединению) происходит по бирадикальному механизму, а $[\sigma_2^s + \sigma_2^a]$ -путь не обнаружен²⁴⁴² (подстрочные индексы σ означают, что в эту реакцию вовлечены σ -связи).

В некоторых случаях алкены присоединяются к тройным связям, давая циклобутены, примерно с той же скоростью, с какой происходит присоединение к двойным связям. При присоединении тройных связей к тройным же должно происходить образование циклобутадиенов, но этого не наблюдается, за исключением тех случаев, когда такие продукты перегруппировываются прежде, чем их удастся выделить (см. реакцию 15-65)²⁴⁴³, а также в присутствии подходящего координационного соединения, когда циклобутадиен получается в виде комплекса (т. 1, разд. 2.11.2)²⁴⁴⁴.

И хотя термическое [2 + 2]-циклоприсоединение по существу ограничено приведенными выше случаями, многие алкены (но, естественно, не все) вступают в такие реакции при фотохимическом возбуждении (в прямом взаимодействии или в присутствии фотосенсибилизатора; см. т. 1, разд. 7.1.6, п. 5), даже если они не попадают в перечисленные выше категории²⁴⁴⁵. Простые алкены поглощают в дальней УФ-области (т. 1, разд. 7.1.3), что вызывает экспериментальные трудности, хотя иногда эту проблему удастся преодолеть при использовании подходящих фотосенси-

²⁴³⁹ Hall, Jr., H. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1983, 22, 440.

²⁴⁴⁰ См. Frey, H. M. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1966, 4, 147, pp. 170–175, 180–183.

²⁴⁴¹ См. Schaumann, E.; Ketcham, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1982, 21, 225. См., однако, Reddy, G. D.; Wiest, O.; Hudlicky, T.; Schapiro, V.; Gonzalez, D. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2860.

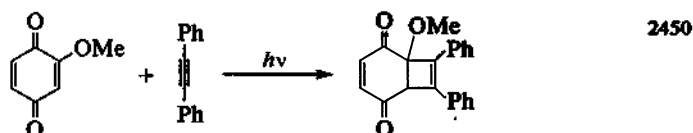
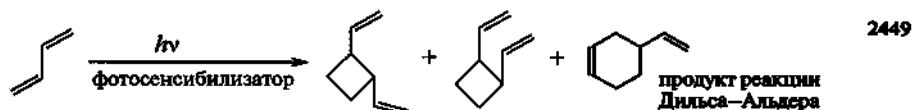
²⁴⁴² См. Paquette, L. A.; Carmody, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 8175. См. однако, Doering, W. von E.; Roth, W. R.; Breuckmann, R.; Figge, L.; Lennartz, H.; Fessner, W.; Prinzbach, H. *Chem. Ber.* 1988, 121, 1.

²⁴⁴³ См. Fuks, R.; Viehe, H. G. в Viehe, H. G. *Acetylenes*, Marcel Dekker, NY, 1969, pp. 435–442.

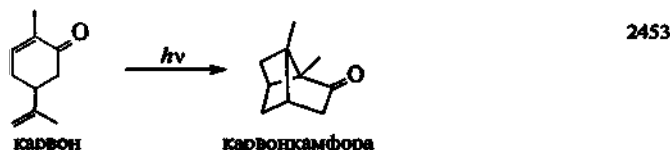
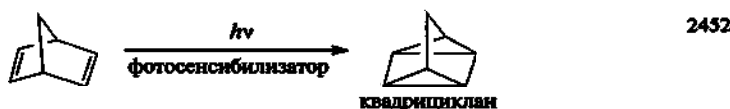
²⁴⁴⁴ D'Angelo, J.; Ficini, J.; Martinon, S.; Riche, C.; Sevin, A. *J. Organomet. Chem.* 1979, 177, 265. См. Hogeveen, H.; Kok, D. M. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 2, Wiley, NY, 1983, pp. 981–1013.

²⁴⁴⁵ Demuth, M.; Mikhail, G. *Synthesis* 1989, 145; Ninomiya, I.; Naito, T. *Photochemical Synthesis*, Academic Press, NY, 1989, pp. 58–109; Ramamurthy, V.; Venkatesan, K. *Chem. Rev.* 1987, 87, 433; Wender, P. A. в Coyle, J. D. *Photochemistry in Organic Synthesis*, Royal Society of Chemistry, London, 1986, pp. 163–188; Schreiber, S. L. *Science* 1985, 227, 857; Baldwin, S. W. *Org. Photochem.* 1981, 5, 123; Kricka, L. J.; Ledwith, A. *Synthesis* 1974, 539; Herndon, W. C. *Top. Curr. Chem.* 1974, 46, 141; Turro, N. J.; Dalton, J. C.; Weiss, D. S. *Org. Photochem.* 1969, 2, 1; Trecker, D. J. *Org. Photochem.* 1969, 2, 63.

билизаторов. В реакцию введены и простые алкены²⁴⁴⁶ (особенно такие напряженные, как циклопропены и циклобутены), но чаще реакцию проводят с сопряженными диенами²⁴⁴⁷, α,β -ненасыщенными кетонами²⁴⁴⁸, кислотами или их производными, а также хинонами, поскольку эти соединения в результате сопряжения поглощают при больших длинах волн (т. 1, разд. 7.1.3). Известны случаи димеризации и смешанного присоединения. Можно привести следующие примеры:



Если в молекуле имеются две соответствующим образом ориентированные двойные связи, возможно протекание внутримолекулярных фотохимических реакций [2 + 2]-циклоприсоединения²⁴⁵¹. Один из примеров — циклизация димера хинона, описанная выше. Другие примеры приведены ниже.



²⁴⁴⁶ См. Arnold, D. R.; Abraitys, V. Y. *Chem. Commun.* 1967, 1053; Yamazaki, H.; Cvetanovic, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 520.

²⁴⁴⁷ См. Dilling, W. L. *Chem. Rev.* 1969, 69, 845.

²⁴⁴⁸ Schuster, D. I.; Lem, G.; Kaprinidis, N. A. *Chem. Rev.* 1993, 93, 3; Cossy, J.; Carrupt, P.; Vogel, P. в Patai, S. *Supplement A: The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups*, Vol. 2, pt. 2, Wiley, NY, 1989, pp. 1369–1565; Weedon, A. C. в Horspool, W. M. *Synthetic Organic Photochemistry*, Plenum, NY, 1984, pp. 61–143; Bauslaugh, P. G. *Synthesis* 1970, 287; Eaton, P. E. *Acc. Chem. Res.* 1968, 1, 50; Erickson, J. A.; Kahn, S. D. *Tetrahedron* 1993, 49, 9699. ²⁴⁴⁹ Liu, R. S. H.; Turro, N. J.; Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 3406; Cundall, R. B.; Griffiths, P. A. *Trans. Faraday Soc.* 1965, 61, 1968; DeBoer, C. D.; Turro, N. J.; Hammond, G. S. *Org. Synth.* V, 528.

²⁴⁵⁰ Pappas, S. P.; Pappas, B. C. *Tetrahedron Lett.* 1967, 1597.

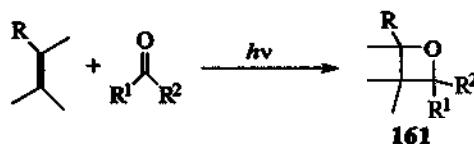
²⁴⁵¹ См. Becker, D.; Haddad, N. *Org. Photochem.* 1989, 10, 1–162; Crimmins, M. T. *Chem. Rev.* 1988, 88, 1453; Oppolzer, W. *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 135; Prinzbach, H. *Pure Appl. Chem.* 1968, 16, 17.

²⁴⁵² Hammond, G. S.; Turro, N. J.; Fischer, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 4674; Dauben, W. G.; Cargill, R. L. *Tetrahedron* 1961, 15, 197. См. также Cristol, S. J.; Snell, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 1950.

²⁴⁵³ Ciamician, G.; Silber, P. *Ber.* 1908, 41, 1928; Büchi, G.; Goldman, I. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 4741.

Таким путем можно синтезировать многие молекулы, которые трудно получить иначе. Однако не все попытки циклизации оказываются удачными. Во многих случаях вместо желаемого продукта получаются полимерные или другие побочные продукты.

Фотохимическое циклоприсоединение карбонила, как правило, полученного из альдегида или кетона, к алкенам называется *реакцией Патерно-Бюхи* (*Paterno-Büchi reaction*)²⁴⁵⁴. В результате такого [2+2]-циклоприсоединения получают оксетаны (161); полагают, что реакция идет через образование бирадикального интермедиата. Силиловые эфиры енолов реагируют с альдегидами в нефотохимических условиях с использованием ZnCl_2 при 25 °C или с SnCl_4 при -78 °C²⁴⁵⁵.



Возможно, что некоторые из этих фотохимических реакций циклоприсоединения идут по механизму $[\pi 2_s + \pi 2_s]$ (что, конечно, разрешено правилами сохранения орбитальной симметрии); в тех случаях, когда это так, одна из молекул при взаимодействии должна находиться в возбужденном синглетном состоянии (S_1), а вторая — в основном состоянии²⁴⁵⁶. Нефотосенсибилизированная димеризация *цис*- и *транс*-2-бутена идет стереоспецифично²⁴⁵⁷, поэтому вероятно, что и в этих реакциях осуществляется механизм $[\pi 2_s + \pi 2_s]$. Однако в большинстве случаев молекула находится в триплетном возбужденном состоянии, при этом реализуется бирадикальный (а в определенных случаях и дионный) механизм²⁴⁵⁸. В одном случае внутримолекулярной реакции был зафиксирован промежуточно образующийся бирадикал²⁴⁵⁹. Фотосенсибилизированные реакции $[2\pi + 2\pi]$ -циклоприсоединения почти всегда проходят через триплетное состояние и, следовательно, через бирадикальный (или дионный) механизм.

Фотохимический механизм с образованием бирадикала отличается от своего термического пути. В термической реакции первоначально образующийся бирадикал должен быть синглетным, а в фотохимическом процессе происходит присоединение молекулы в триплетном возбужденном состоянии к молекуле субстрата, находящейся в основном состоянии

²⁴⁵⁴ Paternó, E.; Chieffi, C. *Gazz. Chim. Ital.* 1909, 39, 341; Büchi, G.; Inman, C. G.; Lipinsky, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 4327. См. García-Expósito, E.; Bearpark, M. J.; Ortuño, R. M.; Robb, M. A.; Branchadell, V. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6070.

²⁴⁵⁵ Wang, Y.; Zhao, C.; Romo, D. *Org. Lett.* 1999, 1, 1197.

²⁴⁵⁶ Реакции между двумя возбужденными молекулами чрезвычайно редки.

²⁴⁵⁷ Yamazaki, H.; Cvetanovic, R. J.; Irwin, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 2198; Lewis, F. D.; Kojima, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 8660.

²⁴⁵⁸ Maradyn, D. J.; Weedon, A. C. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 8107.

²⁴⁵⁹ Becker, D.; Haddad, N.; Sahali, Y. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2661.

(которое, естественно, представляет собой синглет). Поэтому для сохранения спина²⁴⁶⁰ первоначально образующийся бирадикал должен быть триплетным, т. е. два электрона должны иметь одинаковый спин. Следовательно, вторая стадия этого механизма — стадия циклизации — не может осуществляться сразу же, так как новая связь не может образоваться при участии двух электронов с параллельными спинами и время жизни бирадикала должно быть достаточно велико, чтобы в результате столкновений с окружающими молекулами произошла инверсия спина, после чего бирадикал циклизуется. Согласно этим рассуждениям, реакция должна быть нестереоспецифичной, что и обнаружено²⁴⁶¹. Есть мнение, что фотохимические реакции $[2 + 2]$ -циклоприсоединения (по крайней мере некоторые из них) идут через образование эксиплексных интермедиатов²⁴⁶² [эксиплекс²⁴⁶³ — это возбужденный донорно-акцепторный комплекс (т. 1, разд. 7.1.7), который диссоциирует в основном состоянии]; в этом случае один алкен является донором, а другой — акцептором, но имеются доказательства, опровергающие этот механизм²⁴⁶⁴.

При рассмотрении реакции 15-60 для объяснения того, почему одни реакции идут, а другие нет, использовался принцип сохранения орбитальной симметрии. С помощью этого же принципа можно объяснить стабильность некоторых сильнонапряженных молекул. Например, квадрициклан и гексаметилапризман²⁴⁶⁵ термодинамически значительно менее стабильны (из-за более сильного напряжения), чем соответствующие изомерные диены норборнадие и гексаметилабицикло[2.2.0]гексадиен (162)²⁴⁶⁶.



И тем не менее первые два соединения могут неопределенно долго храниться при комнатной температуре, хотя нелегко понять, почему не происходит простого перемещения электронов, что привело бы к более устойчивым диеновым изомерам. Причина заключается в том, что эти реакции должны включать превращение циклобутанового цикла в две двойные связи (процесс $[2 + 2]$), а как уже было показано, термический процесс такого рода запрещен правилами Вудворда—Гоффмана. Напротив,

²⁴⁶⁰ Это пример на правило Вигнера сохранения спина (см. т. 1, разд. 7.1.6, п. 5). Заметим, что сохранение спина и сохранение симметрии — кардинально отличающиеся понятия.

²⁴⁶¹ См., например, Kramer, B. D.; Bartlett, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 3934.

²⁴⁶² См. Caldwell, R. A.; Creed, D. *Acc. Chem. Res.* 1980, 13, 45; Maties, S. L.; Farid, S. *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 80; Swapna, G. V. T.; Lakshmi, A. B.; Rao, J. M.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron* 1989, 45, 1777.

²⁴⁶³ Обзор, посвященный эксиплексам, см. в Davidson, R. S. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1983, 19, 1—130.

²⁴⁶⁴ Schuster, D. I.; Heibel, G. E.; Brown, P. B.; Turro, N. J.; Kumar, C. V. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 8261.

²⁴⁶⁵ См. Schäfer, W.; Criegee, R.; Askani, R.; Grüner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1967, 6, 78.

²⁴⁶⁶ См. Schäfer, W.; Hellmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1967, 6, 518.

фотохимический путь этой реакции разрешен, поэтому неудивительно, что и квадрициклан, и гексаметилпризман фотохимически можно превратить в соответствующие диены при комнатной или даже более низкой температуре²⁴⁶⁷. Также можно предположить, что в результате простых перегруппировок связей гексаметилпризман превратится в гексаметилбензол, который, конечно, значительно более устойчив, чем гексаметилпризман или 162 (согласно расчетам, гексаметилбензол по меньшей мере на 90 ккал/моль (380 кДж/моль) более устойчив, чем гексаметилпризман). Однако корреляционная диаграмма этой реакции²⁴⁶⁸ показывает, что такой процесс тоже запрещен по симметрии. Все эти три «запрещенные» реакции идут при нагревании, хотя в этих условиях вероятно осуществление бирадикального механизма²⁴⁶⁸.

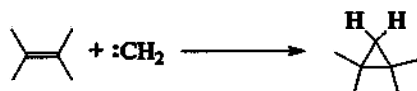


Бицикло[2.2.0]гексadiены и призманы представляют собой валентные изомеры бензола²⁴⁶⁹. Структура этих соединений, по существу, не отличается от предложенной в XIX в. для бензола. Призманы соответствуют структуре Ладенбурга, а бицикло[2.2.0]гексadiены — структуре Дьюара. В параграфе перед разд. 2.1 (т. 1) было упомянуто, что структуры Дьюара — это канонические формы бензола (хотя и не вносящие большого вклада). И тем не менее они получены как индивидуальные соединения, в которых расположение ядер отличается от расположения ядер в бензоле.

OS V, 54, 235, 277, 297, 370, 393, 424, 459, 528; VI, 378, 571, 962, 1002, 1024, 1037; VII, 177, 256, 315; VIII, 82, 116, 306, 377; IX, 28, 275; 80, 160. Об обратных реакциях см. OS V, 734.

15-64 Присоединение карбенов и карбеноидов к двойным и тройным связям

эли-Метилен-присоединение



Карбены и замещенные карбены присоединяются к двойным связям с образованием производных циклопропана, что формально можно рас-

²⁴⁶⁷ С переходными металлами в качестве катализатора: Landis, M. E.; Gremaud, D.; Patrick, T. B. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 375; Maruyama, K.; Tamiaki, H. *Chem. Lett.* 1987, 683.

²⁴⁶⁸ См. Oth, J. F. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1968, 87, 1185.

²⁴⁶⁹ Kobayashi, Y.; Kumadaki, I. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1982, 31, 169; *Acc. Chem. Res.* 1981, 14, 76; van Tamelen, E. E. *Acc. Chem. Res.* 1972, 5, 186; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1965, 4, 738; Schäfer, W.; Hellmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1967, 6, 518.

смагивать как процесс $[1+2]$ -циклоприсоединения²⁴⁷⁰. К двойным связям удается присоединить многие производные карбенов [например, PhCH , ROCH ²⁴⁷¹, $\text{Me}_2\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}(\text{CN})_2$], но реакции чаще проводят с самым карбеном ($:\text{CH}_2$), с галоген- и дигалогенкарбенами²⁴⁷² и с карбалкоксихарбенами²⁴⁷³ (генерируемыми из сложных эфиров диазоуксусной кислоты). Сообщалось о присоединении алкилкарбенов (HCR) к алкенам²⁴⁷⁴, хотя чаще они перегруппировываются с образованием алкенов (т. 1, разд. 5.4.2, п. 4). Карбены можно генерировать любым из известных способов (т. 1, разд. 5.4.2), однако в большинстве реакций, в которых циклопропановое кольцо получается в результате обработки алкена «предшественником» карбена, свободные карбеновые интермедиаты не образуются. В некоторых случаях точно установлено, что реакция не включает участия карбенов, в других на этот счет имеются сомнения. Но в любом случае [с участием карбена или карбеноида в превращении двойной связи в циклопропан (т. 1, разд. 5.4.2) или нет] для обозначения таких реакций используется термин «перенос карбена».

Сам карбен чрезвычайно активен и дает много побочных продуктов, особенно в результате протекания реакций внедрения (реакция 12-21), которые обычно снижают выходы. Присутствием таких конкурирующих реакций также характеризуется катализируемое Rh циклопропанирование диазоалканов²⁴⁷⁵ (см. ниже). Поэтому, когда присоединение желательно провести в препаративных целях, свободный карбен не используется, а обращаются к методу Симмонса—Смита (см. получение 167) или к другим методам, не включающим образование свободного карбена. Галогенкарбены менее реакционноспособны, чем карбены, и реакции с ними проходят более успешно, поскольку не сопровождаются реакциями внедрения²⁴⁷⁶. В реакциях с алкенами, приводящих к спиролактонам, в качестве предшественника винилкарбенов выступает винилдиазолактон²⁴⁷⁷.

Были измерены константы скорости реакции присоединения некоторых алкоксилкарбенов к бутенам; их значения составили от 330 до

²⁴⁷⁰ См. Rappoport, Z. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, Wiley, NY, 1987, обзор Tsuji, T.; Nishida, S. pt. 1, pp. 307–373; Verhé, R.; De Kimpe, N. pt. 1, pp. 445–564; Marchand, A. P. в Patai, S. *Supplement A: The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups*, pt. 1, Wiley, NY, 1977, pp. 534–607, 625–635; Kirmse, W. *Carbene Chemistry* 2nd ed.; Academic Press, NY, 1971, pp. 85–122, 267–406. Обзор некоторых реакций внутримолекулярного присоединения см. в Burke, S. D.; Grieco, P. A. *Org. React.* 1979, 26, 361. Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 135–153.

²⁴⁷¹ См. Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1968, 7, 588.

²⁴⁷² См. Parham, W. E.; Schweizer, E. E. *Org. React.* 1963, 13, 55.

²⁴⁷³ См. Dave, V.; Warnhoff, E. W. *Org. React.* 1970, 18, 217.

²⁴⁷⁴ См. Frey, H. M. *J. Chem. Soc.* 1962, 2293.

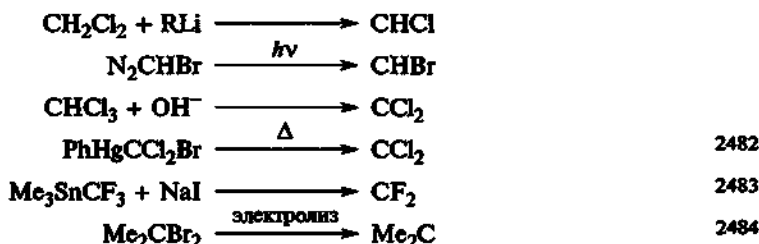
²⁴⁷⁵ Doyle, M. P.; Phillips, I. M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3155. В целях ознакомления см. Merlic, C. A.; Zechman, A. L. *Synthesis* 2003, 1137.

²⁴⁷⁶ Moss, R. A. *Acc. Chem. Res.* 1989, 22, 15; Kostikov, R. R.; Molchanov, A. P.; Khlebnikov, A. F. *Russ. Chem. Rev.* 1989, 58, 654.

²⁴⁷⁷ Bykowski, D.; Wu, K.-H.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 16038.

$1 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ ²⁴⁷⁸. Найдено, что на процесс присоединения некоторых карбенов влияет и энтропийный, и энтальпийный факторы²⁴⁷⁹.

Известно много методов²⁴⁸⁰ генерирования карбенов и карбеноидов²⁴⁸¹ для этой реакции. Большинство из них включают элиминирование (первые две стадии механизма S_N1cB , см. разд. 10.7.3).



Взаимодействие между CHCl_3 и OH^- часто проводят в условиях межфазного катализа²⁴⁸⁵. Было показано, что реакция PhCHCl_2 и $t\text{-BuOK}$ дает карбеноид, но если проводить ее в присутствии краун-эфира, то образуется карбен $\text{Ph}(\text{Cl})\text{C}$:²⁴⁸⁶. В реакции иодоформа и CrCl_2 с алкенами получают иодциклопропаны²⁴⁸⁷. Дигалогенциклопропаны очень полезные соединения²⁴⁸⁸, которые можно восстановить в циклопропаны; при обработке магнием или натрием они дают аллены (реакция 18-3) или их можно превратить в ряд других продуктов.

С помощью этой реакции в производные циклопропана можно превратить алкены всех типов (хотя в случае стерически затрудненных субстратов могут возникнуть осложнения)²⁴⁸⁹. Даже тетрацианэтилен, который очень малочувствителен к электрофильной атаке, вступает в реакции с карбенами с образованием циклопропана²⁴⁹⁰. Реакции

²⁴⁷⁸ Moss, R. A.; Ge, C.-S.; Wlostowska, J.; Jang, E. G.; Jefferson, E. A.; Fan, H. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3083.

²⁴⁷⁹ Moss, R. A.; Wang, L.; Zhang, M.; Skalit, C.; Krogh-Jespersen, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 5634.

²⁴⁸⁰ Seyferth, D.; Haas, C. K.; Dagani, D. *J. Organomet. Chem.* 1976, 104, 9.

²⁴⁸¹ См. также Kirmse, W. *Carbene Chemistry Carbene Chemistry* 2nd ed., Academic Press, NY, 1971, pp. 313–319; Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 135–143.

²⁴⁸² См. Seyferth, D. *Acc. Chem. Res.* 1972, 5, 65; Larock, R. C. *Organomercury Compounds in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1985, pp. 341–380.

²⁴⁸³ Seyferth, D. в Moss, R. A.; Jones, Jr., M. *Carbenes*, Vol. 2, Wiley, NY, 1975, pp. 101–158; Sheppard, W. A.; Sharts, C. M. *Organic Fluorine Chemistry*, W. A. Benjamin, NY, 1969, pp. 237–270.

²⁴⁸⁴ Léonel, E.; Paugam, J. P.; Condon-Gueugnot, S.; Nédélec, Y.-Y. *Tetrahedron* 1998, 54, 3207.

²⁴⁸⁵ См. Starks, C. M.; Liotta, C. *Phase Transfer Catalysis*, Academic Press, NY, 1978, pp. 224–268; Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1977, pp. 18–43, 58–62. Обсуждение механизма см. в Gol'dberg, Yu. Sh.; Shimanskaya, M. V. *J. Org. Chem. USSR* 1984, 20, 1212.

²⁴⁸⁶ Moss, R. A.; Lawrynowicz, W. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3828.

²⁴⁸⁷ Takai, K.; Toshioka, S.; Inoue, A.; Kokumai, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 12990.

²⁴⁸⁸ Banwell, M. G.; Reum, M. E. *Adv. Strain Org. Chem.* 1991, 1, 19–64; Kostikov, R. R.; Molchanov, A. P.; Hopf, H. *Top. Curr. Chem.* 1990, 155, 41–80.

²⁴⁸⁹ Dehmow, E. V.; Eulenberger, A. *Liebigs Ann. Chem.* 1979, 1112.

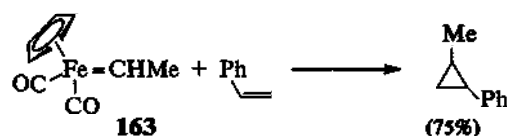
²⁴⁹⁰ Cairns, T. L.; McKusick, B. C. *Angew. Chem.* 1961, 73, 520.

сопряженных диенов идут как 1,2-присоединение²⁴⁹¹. Продуктами присоединения к второй связи являются производные дициклопропила²⁴⁹². 1,4-Присоединение наблюдается редко²⁴⁹³. Карбен присоединяется к кетону с образованием циклопропанона²⁴⁹⁴. При взаимодействии карбенов с алленами получают циклопропаны с экзоциклическими связями²⁴⁹⁵.



Последующее присоединение приводит к спиропентанам. По существу, циклы любого размера, содержащие экзоциклические двойные связи, можно превратить действием карбена в спиросоединения²⁴⁹⁶.

Реакцию можно осуществить без участия свободных карбенов, связывая их в комплексы переходных металлов ($L_nM=CRR'$, L = лиганд, M = металл)²⁴⁹⁷, в которых группа CRR' присоединяется по двойной связи²⁴⁹⁸. Как пример можно привести реакцию карбена железа (163)²⁴⁹⁹. В некоторых случаях эти комплексы удается выделить, а иногда их генерируют *in situ* из подходящих предшественников, среди которых наиболее важными являются диазосоединения. Для циклопропанирования алкенов также используют комплексы хрома²⁵⁰⁰.



Дiazosоединения, в частности CH_2N_2 , и другие диазоалканы, реагируют с металлами или их солями (обычно применяют Cu , Pd ²⁵⁰¹, Ag ²⁵⁰², La ²⁵⁰³ и Rh ²⁵⁰⁴) с образованием карбеновых комплексов, в которых

²⁴⁹¹ Woodworth, R. C.; Skell, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 2542.

²⁴⁹² См. Skattebøl, L. *J. Org. Chem.* 1964, 29, 2951.

²⁴⁹³ См. Hudlicky, T.; Seoane, G.; Price, J. D.; Gadamasetti, K. G. *Synlett* 1990, 433; Lambert, J. B.; Ziemnicka-Merchant, B. T. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3460.

²⁴⁹⁴ Rothgery, E. F.; Holt, R. J.; McGee, Jr., H. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 4971; Wasserman, H. H.; Berdahl, D. R.; Lu, T. в Rappoport, Z. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, Wiley, NY, 1987, pt. 2, pp. 1455–1532.

²⁴⁹⁵ Landor, S. R. в Landor, S. R. *The Chemistry of Allenes*, Vol. 2, Academic Press, NY, 1982, pp. 351–360; Binger, P.; Btch, H. M. *Top. Curr. Chem.* 1987, 135, 77.

²⁴⁹⁶ См. Krapcho, A. P. *Synthesis* 1978, 77–126.

²⁴⁹⁷ Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, NY, 1998.

²⁴⁹⁸ См. Helquist, P. *Adv. Met.-Org. Chem.* 1991, 2, 143; Brookhart, M.; Studabaker, W. B. *Chem. Rev.* 1987, 87, 411; Syatkovskii, A. I.; Babitskii, B. D. *Russ. Chem. Rev.* 1984, 53, 672.

²⁴⁹⁹ Brookhart, M.; Tucker, J. R.; Husk, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 258.

²⁵⁰⁰ Barluenga, J.; Aznar, F.; Gutiérrez, I.; García-Granda, S.; Llorca-Baragaño, M. A. *Org. Lett.* 2002, 4, 4233.

²⁵⁰¹ Beaufort, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Tetrahedron* 2005, 61, 9025. См. также Rodríguez-García, C.; Oliva, A.; Ortuño, R. M.; Branchadell, V. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 6157.

²⁵⁰² Thompson, J. L.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 6090.

²⁵⁰³ Nishiyama, Y.; Tanimizu, H.; Tomita, T. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 6405.

²⁵⁰⁴ См. Panne, P.; DeAngelis, A.; Fox, J. M. *Org. Lett.* 2008, 10, 2987.

группа CRR' присоединяется к двойной связи²⁵⁰⁵. Разработаны нанесенные на полимеры бензолсульфонилазиды, которые используют как мягкие реагенты диазопереноса²⁵⁰⁶. Диазокетоны и диазоэфиры вступают в реакцию с алкенами, давая производные циклопропанов, обычно в присутствии комплексов переходных металлов (например, меди)²⁵⁰⁷. Рутений катализирует реакцию диазоэфиров с алкенами, приводящую к циклопропанам²⁵⁰⁸. С помощью РСА установлено строение интермедиата осмиевого катализатора²⁵⁰⁹. Отмечено, что обогащенные электронами алкены реагируют быстрее обычных²⁵¹⁰.

В последние годы повышенный интерес проявляется к реакциям асимметрического циклопропанирования²⁵¹¹, и для проведения энантио-селективного синтеза циклопропанов применяют хиральные комплексы²⁵¹². Расщепление диазоалканов в присутствии хиральных комплексов Rh²⁵¹³, Cu²⁵¹⁴, Ir²⁵¹⁵, Co²⁵¹⁶, Au²⁵¹⁷ или Ru²⁵¹⁸ приводит к оптически активным циклопропанам. Сообщалось о применении в асимметрическом циклопропанировании диазосульфонатных сложных эфиров²⁵¹⁹. Использование хиральных добавок и вспомогательных групп с комплексами металлов также обеспечивает энантиоселективность процесса синтеза циклопропанов²⁵²⁰. Важный хиральный реагент Rh₂(S-DOSP)₄

²⁵⁰⁵ См. Adams, J.; Spero, D. M. *Tetrahedron* 1991, 47, 1765; Maas, G. *Top. Curr. Chem.* 1987, 137, 75; Doyle, M. P. *Chem. Rev.* 1986, 86, 919; *Acc. Chem. Res.* 1986, 19, 348; Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, NY, 1985, pp. 401–407; Wulfin, D. S.; Poling, B. *React. Intermed. (Plenum)* 1980, 1, 321; Müller, E.; Kessler, H.; Zeeh, B. *Fortschr. Chem. Forsch.* 1966, 7, 128.

²⁵⁰⁶ Green, G. M.; Peet, N. P.; Metz, W. A. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2509.

²⁵⁰⁷ Díaz-Requejo, M. M.; Belderráin, T. R.; Trofimenko, S.; Perez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3167. Cm. Bühl, M.; Terstegen, F.; Löffler, F.; Meynhardt, B.; Kierse, S.; Müller, M.; Näther, C.; Lüning, U. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 2151.

²⁵⁰⁸ См. Panne, P.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 22.

²⁵⁰⁹ Li, Y.; Huang, J.-S.; Zhou, Z.-Y.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 4843.

²⁵¹⁰ См. Davies, H. M. L.; Xiang, B.; Kong, N.; Stafford, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7461.

²⁵¹¹ Pellissier, H. *Tetrahedron* 2008, 64, 7041.

²⁵¹² Singh, V. K.; DattaGupta, A.; Sekar, G. *Synthesis* 1997, 137; Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Fall, M. J. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4133.

²⁵¹³ Davies, H. M. L.; Rusiniak, L. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 8811; Haddad, N.; Gallili, N. *Tetrahedron Asymmetry* 1997, 8, 3367; Ichiiyanagi, T.; Shimizu, M.; Fujisawa, T. *Tetrahedron* 1997, 53, 9599; Fukuda, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron* 1997, 53, 7201.

²⁵¹⁴ Bayardon, J.; Holczknecht, O.; Pozzi, G.; Sinou, D. *Tetrahedron Asymmetry* 2006, 17, 1568.

²⁵¹⁵ Suematsu, H.; Kanchiku, S.; Uchida, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 10327.

²⁵¹⁶ Chen, Y.; Ruppel, J. V.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12074; Doyle, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 850.

²⁵¹⁷ Prieto, A.; Frutos, M. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J.; Perez-Galán, P.; Delpont, N.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron* 2009, 65, 1790.

²⁵¹⁸ Iwasa, S.; Takezawa, F.; Tuchiya, Y.; Nishiyama, H. *Chem. Commun.* 2001, 59. Обсуждение механизма см. в Oxaard, J.; Goddard III, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 442.

²⁵¹⁹ Ye, T.; Zhou, C. *New J. Chem.* 2005, 29, 1159.

²⁵²⁰ Ferreira, V. F.; Leão, R. A. C.; da Silva, F. de C.; Pinheiro, S.; Lhoste, P.; Sinou, D. *Tetrahedron Asymmetry* 2007, 18, 1217; Miller, J. A.; Gross, B. A.; Zhuravel, M. A.; Jin, W.; Nguyen, S. B. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 3885.

{[тетракис-(*S*)-(-)-N-(*n*-додецилфенилсульфонил)пролинат]диродий(II)}²⁵²¹ позволяет осуществить реакцию циклопропанирования карбенами с получением циклопропанов с отличной энантиоселективностью²⁵²². Также используют хиральные органические катализаторы²⁵²³. Описано катализируемое медью циклопропанирование diaзоэфиром в ионной жидкости²⁵²⁴. В diaзосоединениях удалось включить сложные эфиры фосфоновой кислоты²⁵²⁵. В результате взаимодействия карбена Фишера (см. реакцию 15-58) с енолят-анионами образуются производные циклопропана²⁵²⁶. Отмечено, что циклопропанированию сопряженных амидов содействует хром²⁵²⁷. Известна реакция асимметрического внутримолекулярного циклопропанирования²⁵²⁸. Реакция diaзоэфиров в присутствии хирального диродиевого катализатора ведет к β -лактонам с умеренной энантиоселективностью²⁵²⁹.

Реакция алкинов²⁵³⁰ с карбенами дает циклопропены. В случае ацетилена первоначально получающиеся циклопропены выделить не удастся, поскольку они перегруппировываются в аллены²⁵³¹. Циклопропеноны (т. 1, разд. 2.11.1) получают гидролизом дигалогенциклопропанов²⁵³².

Большинство карбенов являются электрофилами, поэтому электронодонорные заместители в алкене увеличивают скорость реакции, а электроноакцепторные — снижают ее²⁵³³, хотя диапазон относительных скоростей не очень велик²⁵³⁴. Как уже обсуждалось в т. 1, разд. 5.4.1, карбены в синглетном состоянии (а это наиболее характерное для них состояние) дают продукты стереоспецифичного *син*-присоединения²⁵³⁵, которое,

²⁵²¹ Doyle, M. P. *Pure Appl. Chem.* 1998, 70, 1123; Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 3063. См. также Davies, H. M. L.; Lee, G. H. *Org. Lett.* 2004, 6, 2117.

²⁵²² Davies, H. M. L.; Townsend, R. J. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 6595.

²⁵²³ Johansson, C. C. C.; Bremeyer, N.; Ley, S. V.; Owen, D. R.; Smith, S. C.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 6024.

²⁵²⁴ Fraile, J. M.; García, J. I.; Herreras, C. I.; Mayoral, J. A.; Carrié, D.; Vaultier, M. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 1891.

²⁵²⁵ Ferrand, Y.; Le Maux, P.; Simonneaux, G. *Org. Lett.* 2004, 6, 3211.

²⁵²⁶ Barluenga, J.; Suero, M. G.; Perez-Sánchez, I.; Flórez, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 2708.

²⁵²⁷ Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Méjica, C.; Blanco, E. G.; García-Granda, S.; Diaz, M. R. *Org. Lett.* 2008, 10, 349.

²⁵²⁸ См. Honma, M.; Sawada, T.; Fujisawa, Y.; Utsugi, M.; Watanabe, H.; Umino, A.; Matsumura, T.; Hagihara, T.; Takano, M.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 2860.

²⁵²⁹ Doyle, M. P.; May, E. J. *Synlett* 2001, 967.

²⁵³⁰ См. Fuks, R.; Viehe, H. G. в Viehe, H. G. *Acetylenes*, Marcel Dekker, NY, 1969, pp. 427–434; Closs, G. L. *Adv. Alicyclic Chem.* 1966, 1, 53–127, pp. 58–65.

²⁵³¹ Frey, H. M. *Chem. Ind. (London)* 1960, 1266.

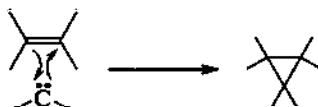
²⁵³² Vol'pin, M. E.; Koreshkov, Yu. D.; Kursanov, D. N. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* 1959, 535.

²⁵³³ Mitsch, R. A.; Rodgers, A. S. *Int. J. Chem. Kinet.* 1969, 1, 439.

²⁵³⁴ Moss, R. A. в Jones, Jr., M.; Moss, R. A. *Carbenes*, Vol. 1, Wiley, NY, 1973, pp. 153–304. См. также Cox, D. P.; Gould, I. R.; Hacker, N. P.; Moss, R. A.; Turro, N. J. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 5313.

²⁵³⁵ Ando, W.; Hendrick, M. E.; Kulczycki, Jr., A.; Howley, P. M.; Hummel, K. F.; Malament, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 7469.

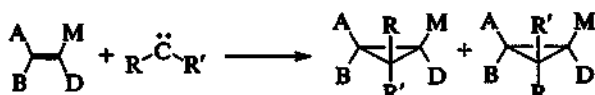
по-видимому, осуществляется в одну стадию²⁵³⁶ по механизму, аналогичному механизму реакций 15-60 и 15-63.



ИК-спектры карбенов и образующихся циклопропанов наблюдались в матрице аргона при 12–45 K²⁵³⁷. Карбены в триплетном состоянии реагируют нестереоспецифично²⁵³⁸, вероятно по бирадикальному механизму, аналогичному механизму б в реакциях 15-49 и 15-63.



Для карбенов и карбеноидов типа R-C-R' существует еще один стереохимический аспект²⁵³⁹. При присоединении этих частиц к несимметричным алкенам возможно образование двух изомеров даже в том случае, если все четыре группы алкена сохраняют свою конфигурацию:



Тип преимущественно получающегося изомера зависит от природы групп R и R', а также от метода генерирования карбена или карбеноида. Большинство исследований было выполнено для монозамещенных частиц (R' = H); оказалось, что арильные группы предпочтительно оказываются с более замещенной стороны (*син*-присоединение), тогда для карботоксизамещенных карбенов характерны процессы *анти*-присоединения. В случае R = галоген стереохимические предпочтения галогенкарбенов малы или вообще отсутствуют, тогда как галогенкарбеноиды дают предпочтительно *син*-присоединение. Какие-либо другие обобщения сделать трудно.

Карбены настолько реакционноспособны, что они присоединяются к «двойным связям» бензольного кольца²⁵⁴⁰. Продукты этой реакции обычно неустойчивы и перегруппировываются, что приводит к расширению цикла. При взаимодействии карбена с бензолом получается циклогептатриен (164)²⁵⁴¹, но не все карбены оказываются достаточно активными, чтобы присоединяться к бензолу. Норкарadiensовый интер-

²⁵³⁶ См. Giese, B.; Lee, W.; Neumann, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1982, 21, 310.

²⁵³⁷ Nefedov, O. M.; Zuev, P. S.; Maltsev, A. K.; Tomilov, Y. V. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 763.

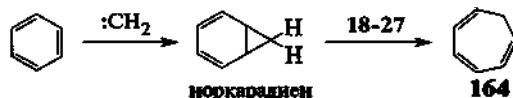
²⁵³⁸ Skell, P. S.; Klebe, J. J. *Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 247. См. также Jones, Jr., M.; Tortorelli, V. J.; Gaspar, P. P.; Lambert, J. B. *Tetrahedron Lett.* 1978, 4257.

²⁵³⁹ Moss, R. A. *Sel. Org. Transform.* 1970, 1, 35-88; Closs, G. L. *Top Stereochem.* 1968, 3, 193-235. Обсуждение энантиоселективности этой реакции: Nakamura, A. *Pure Appl. Chem.* 1978, 50, 37.

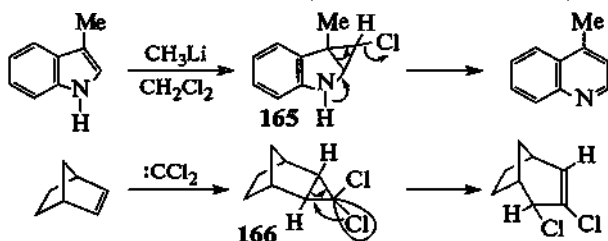
²⁵⁴⁰ См. Giese, C. M.; Hadad, C. M. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2532.

²⁵⁴¹ Doering, W. von E.; Knox, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 75, 297.

медиат в этом случае выделить невозможно²⁵⁴² (он подвергается электроциклической перегруппировке; реакция 18-27), хотя некоторые замещенные норкарadiены (например, продукт присоединения :C(CN)_2 к бензолу²⁵⁴³) были выделены²⁵⁴⁴. В случае :CH_2 основной побочной реакцией является внедрение и, например, из бензола получают толуол и циклопентадиен.



Метод присоединения :CH_2 к бензольным кольцам без использования свободного карбена заключается в каталитическом разложении диазометана (CH_2N_2) в ароматическом соединении без растворителя под действием CuCl или CuBr ²⁵⁴⁵, при этом достигаются более высокие выходы циклопентадиенов и реакция не сопровождается побочным образованием продуктов внедрения. Для изучения фотохимического распада диазометана в бензоле использовали пикосекундную оптическую дифракционную калориметрию; оказалось, что переходное состояние соответствует слабому комплексу синглетного метилена с бензолом²⁵⁴⁶. Хлоркарбен (:CHCl) достаточно реакционноспособен для присоединения к бензолу, но дигалогенкарбены не присоединяются ни к бензолу, ни к толуолу; эта реакция происходит только с ароматическими соединениями с повышенной электронной плотностью. Из пирролов и индолов при расширении цикла под действием галогенкарбенов получают соответственно пиридины и хинолины²⁵⁴⁷, например, через первоначальное образование в случае индола аддукта 165. При этом иногда побочно происходит реакция расширения шестичленного кольца. Расширение цикла может происходить даже с участием неароматических соединений, если движущей силой реакции служит снятие напряжения (см. соединение 166)²⁵⁴⁸.



²⁵⁴² Он был обнаружен с помощью УФ-спектроскопии: Rubin, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 7791.

²⁵⁴³ Ciganek, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 1454.

²⁵⁴⁴ См. Kawase, T.; Iyoda, M.; Oda, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1987, 26, 559.

²⁵⁴⁵ Wittig, G.; Schwarzenbach, K. *Liebigs Ann. Chem.* 1961, 650, 1; Müller, E.; Fricke, H. *Liebigs Ann. Chem.* 1963, 661, 38; Müller, E.; Kessler, H.; Fricke, H.; Kiedaisch, W. *Liebigs Ann. Chem.* 1961, 675, 63.

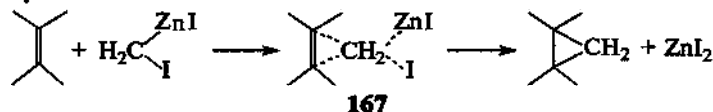
²⁵⁴⁶ Khan, M. I.; Goodman, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 6635.

²⁵⁴⁷ См. Rees, C. W.; Smithen, C. E. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1964, 3, 57–78.

²⁵⁴⁸ Jefford, C. W.; Gunsher, J.; Hill, D. T.; Brun, P.; Le Gras, J.; Waegell, B. *Org. Synth.* VI, 142. См. обзор по присоединению галогенкарбенов к мостиковым бициклическим алкенам: Jefford, C. W. *Chimica*, 1970, 24, 357–363.

Как указывалось выше, использование свободных карбенов для присоединения к двойным связям не очень удобно, так как при этом образуется очень много побочных продуктов. Метод Симмонса—Смита приводит к тому же результату без участия в качестве интермедиата свободного карбена и без побочного образования продуктов внедрения²⁵⁴⁹. Это превращение известно как *карбеноидная реакция*. Существует внутримолекулярный вариант реакции²⁵⁵⁰. По этой методике алкен обрабатывают CH_2I_2 и парой Zn—Cu , в результате чего производные циклопропана образуются с хорошими выходами²⁵⁵¹. Пару Zn—Cu ²⁵⁵² можно получить различными способами, из которых наиболее удобным является нагревание цинковой пыли с CuCl в эфире в атмосфере азота²⁵⁵³. Реакцию также можно провести с неактивированным цинком в условиях обработки ультразвуком²⁵⁵⁴. При использовании TiCl_4 с Zn и CuCl можно заменить CH_2I_2 на более дешевый CH_2Br_2 ²⁵⁵⁵.

Атакующей частицей в этой реакции является цинкорганический интермедиат, по-видимому $(\text{ICH}_2)_2\text{Zn} \cdot \text{ZnI}_2$, который достаточно стабилен, чтобы можно было приготовить его растворы²⁵⁵⁶. Интермедиат в виде комплекса с двухзамещенным сложным эфиром был исследован методом РСА²⁵⁵⁷. Считается, что реакция идет по согласованному механизму с *син*-присоединением²⁵⁵⁸ через образование интермедиата **167**²⁵⁵⁹. Для реакции циклопропанирования также применяли фосфат иодметилцинка²⁵⁶⁰. Диниодметан приводит к циклопропанам в реакциях, катализируемых индием²⁵⁶¹.



При использовании хиральных добавок возможна асимметрическая индукция²⁵⁶². Использование хиральных комплексов также можно

²⁵⁴⁹ См. Simmons, H. E.; Cairns, T. L.; Vladuchick, S. A.; Hoiness, C. M. *Org. React.* 1973, 20, 1–131; Furukawa, J.; Kawabata, N. *Adv. Organomet. Chem.* 1974, 12, 83–134, pp. 84–103.

²⁵⁵⁰ Bull, J. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 1895.

²⁵⁵¹ Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 4256.

²⁵⁵² LeGoff, E. *J. Org. Chem.* 1964, 29, 2048; Denis, J. M.; Girard, C.; Conia, J. M. *Synthesis* 1972, 549.

²⁵⁵³ Rawson, R. J.; Harrison, I. T. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 2057.

²⁵⁵⁴ Repic, O.; Lee, P. G.; Giger, U. *Org. Prep. Proced. Int.* 1984, 16, 25.

²⁵⁵⁵ Friedrich, E. C.; Lunetta, S. E.; Lewis, E. J. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 2388.

²⁵⁵⁶ Blanchard, E. P.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 1337. Анализ реакций с помощью теории функционала плотности см. в Fang, W.-H.; Phillips, D. L.; Wang, D.-q.; Li, Y.-L. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 154.

²⁵⁵⁷ Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Wilson, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 723.

²⁵⁵⁸ Dargel, T. K.; Koch, W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1996, 877.

²⁵⁵⁹ Simmons, H. E.; Blanchard, E. P.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 1347. О переходном состоянии и интермедиатах см. Bernardi, F.; Bottoni, A.; Miscione, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 12300.

²⁵⁶⁰ Lacasse, M.-C.; Poulard, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 12440.

²⁵⁶¹ Virender; Jain, S. L.; Sain, B. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 37.

²⁵⁶² Balsells, J.; Walsh, P. J. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5005; Du, H.; Long, J.; Shi, Y. *Org. Lett.* 2006, 8, 2827; Long, J.; Du, H.; Li, K.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 2737.

обеспечить энантиоселективность реакций циклопропанирования²⁵⁶³. Сообщалось о применении органических катализаторов²⁵⁶⁴.

Как и в реакции со свободными карбенами, сопряженные диены по методу Симмонса—Смита дают продукты 1,2-присоединения²⁵⁶⁵, а из алленов образуются метиленициклопропаны или спиропентаны²⁵⁶⁶. Альтернативный путь проведения реакции Симмонса—Смита заключается в обработке субстрата CH_2I_2 или другим дигалогенметаном и Et_2Zn в эфире²⁵⁶⁷. Если вместо дигалогенметана использовать RCH_2I или AgCH_2I , то этим методом можно ввести группы RCH или AgCH ²⁵⁶⁸. Реакцию можно проводить при наличии других функциональных групп в комплексе карбеноида. Реакция $\text{RCO}_2\text{CH}_2\text{I}$ с диэтилцинком и алкеном в условиях фотолиза дает циклопропаны²⁵⁶⁹. В другом методе CH_2I_2 или MeCH_2I применяют вместе с аланом (R_3Al) для переноса групп CH_2 и CHMe ²⁵⁷⁰. С аналогичной целью используют комплексы титана²⁵⁷¹. Сообщалось о применении самария и CH_2I_2 для циклопропанирования сопряженных амидов²⁵⁷². Превращение енолят-анионов в циклопропаноны осуществляли с участием CH_2I_2 с SmI_2 ²⁵⁷³. Дииодметан в присутствии изопропилмагнийхлорида был использован для циклопропанирования алиловых спиртов²⁵⁷⁴.

Реакция Симмонса—Смита служит основой метода косвенного α -метилирования кетонов²⁵⁷⁵. Кетон сначала превращают либо в эфир енола, либо в енамин (реакция 16-13), либо в силиловый эфир енола²⁵⁷⁶ (реакция 12-17); циклопропанирование по методу Симмонса—Смита с последующим гидролизом дает α -метилированные кетоны. Похожая методика, использующая диэтилцинк и дииодметан, приводит к кетонам с увеличением цепи на один атом углерода²⁵⁷⁷. В еще одном варианте фенол *орто*-метилируют в одну лабораторную стадию с участием Et_2Zn и CH_2I_2 ²⁵⁷⁸.

²⁵⁶³ Song, Z.; Lu, T.; Hsung, R. P.; Al-Rashid, Z. F.; Ko, C.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4069; Shitama, H.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 2450; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 15624.

²⁵⁶⁴ Long, J.; Xu, L.; Du, H.; Li, K.; Shi, Y. *Org. Lett.* 2009, 11, 5226.

²⁵⁶⁵ Overberger, C. G.; Halek, G. W. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 867.

²⁵⁶⁶ Charette, A. B.; Jolicoeur, E.; Bydlinski, G. A. S. *Org. Lett.* 2001, 3, 3293.

²⁵⁶⁷ Cm. Zhao, C.; Wang, D.; Phillips, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 12903.

²⁵⁶⁸ Friedrich, E. C.; Biresaw, G. J. *Org. Chem.* 1982, 47, 1615.

²⁵⁶⁹ Charette, A. B.; Beauchemin, A.; Fraancœur, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8139.

²⁵⁷⁰ Maruoka, K.; Fukutani, Y.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4412; *Org. Synth.* 67, 176.

²⁵⁷¹ Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 12168.

²⁵⁷² Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Gómez, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1917.

²⁵⁷³ Imamoto, T.; Takiyama, N. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 1307. См. также Molander, G. A.; Harring, L. S. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3525.

²⁵⁷⁴ Bolm, C.; Pupowicz, D. *Tetrahedron Lett.* 197, 38, 7349.

²⁵⁷⁵ В работе Wenkert, E.; Mueller, R. A.; Reardon, Jr., E. J.; Sathe, S. S.; Scharf, D. J.; Tosi, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 7428 приведена методика для простых эфиров енолов; в работе Kuehne, M. E.; King, J. C. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 304 — для енаминов; в работе Conla, J. M. *Pure Appl. Chem.* 1975, 43, 317–326 — для силиловых эфиров.

²⁵⁷⁶ См. Ito, Y.; Fujii, S.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 2073; *Org. Synth.* VI, 327.

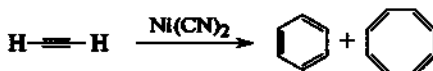
²⁵⁷⁷ Brogan, J. B.; Zercher, C. K. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6444.

²⁵⁷⁸ Lehnert, E. K.; Sawyer, J. S.; Macdonald, T. L. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5215.

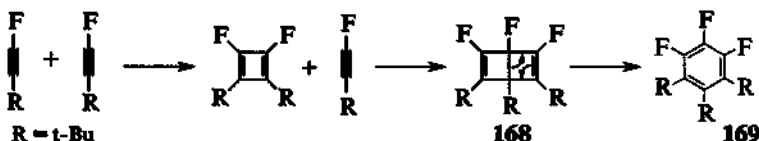
В присутствии Rh-катализатора диазоэфиры реагируют с аминами, образуя α -аминоэфиры²⁵⁷⁹, и с альдегидами с образованием α,β -эпоксидэфиров²⁵⁸⁰. Диазоалканы реагируют с альдегидами аналогичным путем, при этом образуются алкены ($\text{Me}_3\text{SiCH}=\text{N}_2 + \text{ArCHO} \rightarrow \text{ArCH}=\text{CHOSiMe}_3$)²⁵⁸¹.

OS V, 306, 855, 859, 874; VI, 87, 142, 187, 327, 731, 913, 974; VII, 12, 200, 203; VIII, 124, 196, 321, 467; IX, 422; 76, 86.

15-65 Тримеризация и тетрамеризация алкинов



Ароматические соединения можно получить циклотримеризацией алкинов²⁵⁸² или циклизацией триенов. Циклотримеризацию можно провести при нагревании до 450–600 °C без катализатора²⁵⁸³. Самопроизвольная (некаталитическая) тримеризация $t\text{-BuC}\equiv\text{CF}$ приводит к 1,2,3-три-*трет*-бутил-4,5,6-трифторбензолу (169), посредством нее впервые в бензольное кольцо были введены три *трет*-бутильные группы²⁵⁸⁴. На основании того факта, что присоединение происходит «голова к голове» можно предложить следующую схему образования бензола Дьюара (168) из двух алкинов:



В пользу этой схемы свидетельствует выделение 168²⁵⁸⁵. При нагревании ацетилена с цианидом никеля, другими соединениями Ni(II) или Ni(0), а также с аналогичными катализаторами образуются бензол и циклооктатетраен²⁵⁸⁶. Правильный выбор катализатора позволяет увеличить выход того или иного продукта. Из замещенных ацетиленов получают замещенные бензолы²⁵⁸⁷. Эта реакция использовалась для получения сильно стерически затрудненных молекул. Тримеризацией диизопропилацетилена

²⁵⁷⁹ Yang, M.; Wang, X.; Li, H.; Livant, P. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 6729.

²⁵⁸⁰ Doyle, M. P.; Hu, W.; Timmons, D. *J. Org. Lett.* 2001, 3, 933.

²⁵⁸¹ Dias, E. L.; Brookhart, M.; White, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 2442.

²⁵⁸² В целях ознакомления см. Rubin, M.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *Synlett* 2003, 2265.

²⁵⁸³ Kociulek, M. G.; Johnson, R. P. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4141.

²⁵⁸⁴ Viehe, H. G.; Merényi, R.; Oth, J. F. M.; Valange, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1964, 3, 746; Viehe, H. G.; Merényi, R.; Oth, J. F. M.; Senders, J. R.; Valange, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1964, 3, 755.

²⁵⁸⁵ См. также Wingert, H.; Regitz, M. *Chem. Ber.* 1986, 119, 244.

²⁵⁸⁶ См. Winter, M. J. в Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 3, Wiley, NY, 1985, pp. 259–294; Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1984, 23, 539; *Acc. Chem. Res.* 1977, 10, 1; Maitlis, P. M. *J. Organomet. Chem.* 1980, 200, 161; Reppe, W.; Kutepow, N. V.; Magin, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1969, 8, 727; Schore, N. E. *Chem. Rev.* 1988, 88, 1081. Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 198–201.

²⁵⁸⁷ Sigman, M. S.; Fatland, A. W.; Eaton, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 5130; Larock, R. C.; Tian, Q. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2002.

в присутствии $\text{Co}_2(\text{CO})_8^{2588}$ и над $\text{Hg}[\text{Co}(\text{CO})_4]_2$ получен ранее неизвестный гексаизопропилбензол²⁵⁸⁹. Шесть изопропильных групп не вращаются свободно, а выстроены перпендикулярно плоскости бензольного кольца. По реакции тримеризации с использованием катализаторов на основе Rh^{2590} , Ni^{2591} , Ti^{2592} , Mo^{2593} , Ru^{2594} , Co^{2595} или Pd^{2596} удается также получить высокозамещенные производные бензола. Алкины реагируют с алленами в присутствии Ni -катализатора с образованием тех же продуктов²⁵⁹⁷. В результате реакции сопряженных кетонов с интернальными алкинами в присутствии катализаторов Me_3Al и Ni^{2598} образуется ароматический цикл, конденсированный с циклическим кетоном после реакции с ДБУ и воздухом²⁵⁹⁹. N -Арилхлоримины реагируют с алкинами с участием Rh -катализатора с образованием хинонов²⁶⁰⁰; N -арилалкинилимины в присутствии комплекса W приводят к этим же продуктам²⁶⁰¹.

Описана внутримолекулярная циклотримеризация при конденсации диенов²⁶⁰² с алкинами в присутствии катализаторов на основе Pd^{2603} , Mo^{2604} , Ni^{2605} , Rh^{2606} , Ir^{2607} , Ag^{2608} , Co^{2609} или Ru^{2610} . Тринины аналогично конденсируются в присутствии Rh -катализатора²⁶¹¹. Отметим, что этот тип циклизации обозначен как $[2+2+2]$ -циклоприсоединение, которое рассматривается при обсуждении реакции 15-66. Сообщалось о внутримолекулярной циклотримеризации трининов с использованием ситил-

²⁵⁸⁸ Yong, L.; Butenschön, H. *Chem. Commun.* 2002, 2852; Marchueta, I.; Olivella, S.; Solá, L.; Moyano, A.; Pericás, M. A.; Riera, A. *Org. Lett.* 2001, 3, 3197. См. также Agenet, N.; Gandon, V.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 8860.
²⁵⁸⁹ См. Hopff, H.; Gati, A. *Helv. Chim. Acta* 1965, 48, 509.

²⁵⁹⁰ См. Yoshida, K.; Morimoto, I.; Mitsudo, K.; Tanaka, H. *Chem. Lett.* 2007, 36, 998.

²⁵⁹¹ Mori, N.; Ikeda, S.-i.; Odashima, K. *Chem. Commun.* 2001, 181.

²⁵⁹² Tanaka, R.; Nakano, Y.; Suzuki, D.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9682.

²⁵⁹³ Nishida, M.; Shiga, H.; Mori, M. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 8606.

²⁵⁹⁴ Yamamoto, Y.; Ishii, J.-i.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3712.

²⁵⁹⁵ Sugihara, T.; Wakabayashi, A.; Nagai, Y.; Takao, H.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Chem. Commun.* 2002, 576.

²⁵⁹⁶ Gevorgyan, V.; Quan, L. G.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 568. См. также Kawasaki, S.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6836; Li, J.-H.; Xie, Y.-X. *Synth. Commun.* 2004, 34, 1737.

²⁵⁹⁷ Shanmugasundaram, M.; Wu, M.-S.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* 2001, 3, 4233.

²⁵⁹⁸ Ikeda, S.; Kondo, H.; Arai, T.; Odashima, K. *Chem. Commun.* 2002, 2422.

²⁵⁹⁹ Mori, N.; Ikeda, S.-i.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 2722.

²⁶⁰⁰ Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. *Org. Lett.* 2001, 3, 1109.

²⁶⁰¹ Sangu, K.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Org. Lett.* 2004, 6, 353.

²⁶⁰² См. Kawathar, S. P.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* 2002, 4, 3643.

²⁶⁰³ Gevorgyan, V.; Radhakrishnan, U.; Takeda, A.; Rubina, M.; Rubin, M.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2835. См. также Tsukada, N.; Sugawara, S.; Nakaoka, K.; Inoue, Y. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 5961.

²⁶⁰⁴ Hara, R.; Guo, Q.; Takahashi, T. *Chem. Lett.* 2000, 140.

²⁶⁰⁵ Jeevanandam, A.; Korivi, R. P.; Huang, I.-w.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* 2002, 4, 807.

²⁶⁰⁶ Witulski, B.; Zimmermann, A. *Synlett* 2002, 1855.

²⁶⁰⁷ Shibata, T.; Fujimoto, T.; Yokota, K.; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 8382.

²⁶⁰⁸ Zhao, J.; Hughes, C. O.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7436.

²⁶⁰⁹ Hilt, G.; Vogler, T.; Hess, W.; Galbiati, F. *Chem. Commun.* 2005, 1474.

²⁶¹⁰ Yamamoto, Y.; Hattori, K.; Nishiyama, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8336.

²⁶¹¹ Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 7784.

оксифиров и катализа Co^{2612} . Этим методом получают конденсированные ароматические соединения. К аналогичному результату привела реакция диенов и аллиенов с Ni-катализатором²⁶¹³. Описана твердофазная циклотримеризация²⁶¹⁴. Ендины циклизуются в бициклические арены с использованием катализа Pd^{2615} и Ru^{2616} , так же как и индиены с Ru-катализатором²⁶¹⁷. Алкинилдиарилены циклизуются в производные фенантрена при использовании ICl^{2618} . В присутствии PhMe_2SiH , CO и Rh-катализатора из несопряженных триенов получают трициклические соединения, в которых бензольное кольцо аннелировано с двумя карбоциклами²⁶¹⁹. Внутримолекулярная циклотримеризация арилалкинилкетонов, в орто-положениях арильных групп которых находится триметилсилилалкинильный заместитель, приводит к образованию тетрациклических нафталиновых производных, конденсированных с циклопентаном²⁶²⁰. Производные бензола с орто-алкинильным заместителем были превращены в производные нафталина в водном растворе NaOH с гидразином, Te и NaBH_4 при ультразвуковом воздействии²⁶²¹. Наличие винильного и алкинильного заместителей ведет к производным нафталина при катализе Ru²⁶²². Циклотримеризации подвергали также алкинилбороновые эфиры²⁶²³.

Наличие иминного заместителя и иода в силпалкенах приводит к образованию изохинолинов при катализе Pd²⁶²⁴. Из производных бензола, которые имеют иминный и алкинильный заместители в орто-положении, получают изохинолины действием иода²⁶²⁵ или с Pd-катализатором²⁶²⁶. Диены с нитрилами в присутствии Ru дают изохинолины²⁶²⁷. Пиридины, конденсированные с карбоциклом, можно получить аналогичным методом с использованием цианамина и Co-катализатора²⁶²⁸. Изоцианаты ($\text{Ar-N}=\text{C}=\text{O}$) реагируют с диенами в присутствии Ru с образованием

²⁶¹² Chouraqui, G.; Petit, M.; Aubert, C.; Malacria, M. *Org. Lett.* 2004, 6, 1519.

²⁶¹³ Shanmugasundaram, M.; Wu, M.-S.; Jegannathan, M.; Huang, C.-W.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7724.

²⁶¹⁴ Young, D. D.; Senaiar, R. S.; Deiters, A. *Chemistry: European J.* 2006, 12, 5563.

²⁶¹⁵ Kawasaki, T.; Saito, S.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2653.

²⁶¹⁶ Odedra, A.; Wu, C.-J.; Pratap, T. B.; Huang, C.-W.; Ran, Y.-F.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3406.

²⁶¹⁷ Lian, J.-J.; Odedra, A.; Wu, C.-J.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4186.

²⁶¹⁸ Yao, T.; Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 3511.

²⁶¹⁹ Ojima, I.; Vu, A. T.; McCullagh, J. V.; Kinoshita, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 3230.

²⁶²⁰ Aienza, C.; Mateo, C.; de Frutos, O.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* 2001, 3, 153.

²⁶²¹ Landis, C. A.; Payne, M. M.; Eaton, D. L.; Anthony, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1338.

²⁶²² Klumpp, D. A.; Beauchamp, P. S.; Sanchez, Jr., G. V.; Aguirre, S.; de Leon, S. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 5821.

²⁶²³ Gandon, V.; Leca, D.; Aechtner, T.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C. *Org. Lett.* 2004, 6, 3405.

²⁶²⁴ Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 86.

²⁶²⁵ Huang, Q.; Hunter, J. A.; Larock, R. C. *Org. Lett.* 2001, 3, 2973.

²⁶²⁶ Dai, G.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 920; Dai, G.; Larock, R. C. *Org. Lett.* 2002, 4, 193.

²⁶²⁷ Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 8595.

²⁶²⁸ Boflaga, L. V. R.; Zhang, H.-C.; Maryanoff, B. E. *Chem. Commun.* 2004, 2394.

бициклических пиридонов²⁶²⁹. Изоцианиды и алкины также вступают во взаимодействие в присутствии фосфинового катализатора с образованием пирролов²⁶³⁰. Наличие *орто*-алкинил- и эпокси-заместителей приводит к β -нафтолам при использовании Ru-катализатора²⁶³¹.

Нитрилы реагируют с 2 мол. экв. ацетиленом в присутствии Co, давая C(2)-замещенные пиридины²⁶³². Пропаргиламины вступают во взаимодействие с производными циклогексана и комплексом Au с образованием тетрагидрохинолинов²⁶³³. Обработка алкинов Cr_2ZrEt_2 с последующей реакцией с ацетонитрилом, а затем со вторым алкином в присутствии Ni-катализатора приводит к высокозамещенным пиридинам²⁶³⁴. Эту реакцию можно провести внутримолекулярно в фотохимических условиях в присутствии Co и *p*-TolCN с образованием пиридина, включенного в макроцикл²⁶³⁵. К пиридинам также приводит реакция диенов с N-гетероциклическими карбенами в присутствии Ni-катализатора²⁶³⁶. Алкинильные эфиры реагируют с енаминоэфирами и ZnBr_2 в качестве катализатора с образованием замещенных пиридинов²⁶³⁷. Эфиры α -галогеноксимов реагируют с алкинами и реактивами Гриньяра в присутствии смеси Pd- и Cu-катализаторов с образованием пиримидинов²⁶³⁸. Трикетоны фиксируют газообразный азот в присутствии TiCl_4 и металлического лития с образованием бициклических производных пиррола²⁶³⁹.

В отличие от самопроизвольной реакции каталитические процессы редко приводят к получению 1,2,3-тризамещенных производных бензола из ацетиленов типа $\text{RC}\equiv\text{CH}$. Основной продукт — это обычно 1,2,4-тризамещенный изомер²⁶⁴⁰, в меньшем количестве получается 1,3,5-тризамещенный изомер и почти не образуется 1,2,3-изомер.

Полагают, что каталитическая реакция образования бензолов²⁶⁴¹ идет через образование интермедиата 170, в котором две молекулы алкина координационно связаны с металлом, а другой компонент (171)

²⁶²⁹ Yamamoto, Y.; Takagishi, H.; Itoh, K. *Org. Lett.* 2001, 3, 2117.

²⁶³⁰ Kamijo, S.; Kanazawa, C.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 2563.

²⁶³¹ Madhusaw, R. J.; Lin, M.-Y.; Shoel, S. Md. A.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 6895.

²⁶³² Heller, B.; Oehme, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 179.

²⁶³³ Abbiati, G.; Arcadi, A.; Bianchi, G.; Di Giuseppe, S.; Marinelli, F.; Rossi, E. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6959.

²⁶³⁴ Takahashi, T.; Tsai, F. Y.; Kotora, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4994.

²⁶³⁵ Moretto, A. F.; Zhang, H.-C.; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3157.

²⁶³⁶ McCormick, M. M.; Duong, H. A.; Zuo, G.; Louie, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5030.

²⁶³⁷ Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Hughes, D. D.; Ohnesorge, M.; Phillips, N. G.; Bower, J. *Synlett* 2001, 1523.

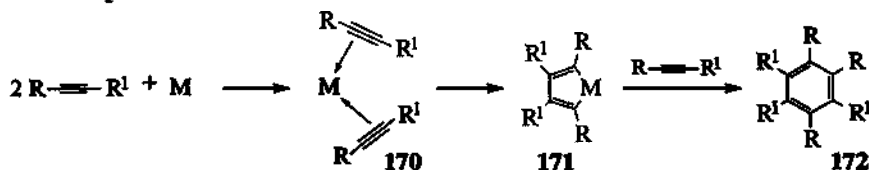
²⁶³⁸ Kikiya, H.; Yagi, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9032.

²⁶³⁹ Mori, M.; Hori, M.; Sato, Y. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 4832; Mori, M.; Hori, K.; Akashi, M.; Hori, M.; Sato, Y.; Nishida, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 636.

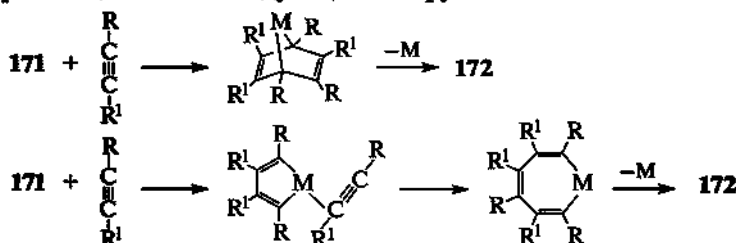
²⁶⁴⁰ См. Saito, S.; Kawasaki, T.; Tsuboya, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 796.

²⁶⁴¹ См. Colborn, R. E.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5470; Lawrie, C. J.; Gable, K. P.; Carpenter, B. K. *Organometallics* 1989, 8, 2274.

представляет собой пятичленный гетероциклический интермедиат²⁶⁴². Такие интермедиаты (где M = Rh, Ir, Zr²⁶⁴³ или Ni) были выделены. При действии на них алкинов получаются бензолы (172)²⁶⁴⁴. Отметим, что такой механизм объясняет преимущественно образование 1,2,4-замещенного изомера.



Для последней стадии возможны два пути: реакция Дильса-Альдера и расширение цикла с последующей экстррузией металла²⁶⁴⁵.



По крайней мере в одном случае сообщалось о реализации другого механизма, идущего через образование комплекса никель-бутадиен (см. т. 1, разд. 2.11.2), который удалось выделить²⁶⁴⁶. Аналогичные результаты получены с комплексом Ti²⁶⁴⁷. Однако при использовании смеси PdCl₂ и CuCl₂ алифатические алкины превращаются в производные 1,3,5-триалкилбензолов²⁶⁴⁸.

Алкоксихромовые карбены (карбеновые комплексы Фишера, см. реакцию 15-58) реагируют с фенилалкинами с образованием производных нафталина²⁶⁴⁹. Эти же хромовые карбены реагируют с алкинилборатами, соединениями церия(IV) и PhBr в присутствии Pd с образованием нафтохинонов²⁶⁵⁰. Диины приводят к циклотримерам²⁶⁵¹. Отметим, что

²⁶⁴² Colborn, R. E.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 6259; Kochi, J. K. *Organometallic Mechanisms and Catalysis* Academic Press, NY, 1978, pp. 428–432; Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry* University Science Books, Mill Valley, CA 1987, pp. 870–877; Eisch, J. J.; Sexsmith, S. R. *Res. Chem. Intermed.* 1990, 13, 149–192.

²⁶⁴³ Takahashi, T.; Ishikawa, M.; Huo, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 388.

²⁶⁴⁴ См. Eisch, J. J.; Galle, J. E. *J. Organomet. Chem.* 1975, 96, C23; McAlister, D. R.; Bercaw, J. E.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 1666.

²⁶⁴⁵ См., однако, Bianchini, C.; Caulton, K. G.; Chardon, C.; Eisenstein, O.; Folting, K.; Johnson, T. J.; Meli, A.; Peruzzini, M.; Raucher, D. J.; Streib, W. E.; Vizza, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 5127.

²⁶⁴⁶ Mauret, P.; Alphonse, P. *J. Organomet. Chem.* 1984, 276, 249. См. также Pepermans, H.; Willem, R.; Gielen, M.; Hoogzand, C. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1988, 97, 115.

²⁶⁴⁷ Suzuki, D.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7925.

²⁶⁴⁸ Li, J.; Jiang, H.; Chen, M. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 3627.

²⁶⁴⁹ Jackson, T. J.; Herndon, J. W. *Tetrahedron* 2001, 57, 3859.

²⁶⁵⁰ Davies, M.; Johnson, C. N.; Harrity, J. P. A. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 3525.

²⁶⁵¹ Jiang, M. X.-W.; Rawat, M.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 5970.

винилхромкарбен реагирует напрямую с алкином, давая спироциклические соединения (спиро[4.4]нон-1,3,6-триены)²⁶⁵². Из метоксикарбенов получают бензофураны²⁶⁵³. Аминозамещенные хромовые карбены реагируют с алкинами, а затем с SiO_2 с образованием замещенных производных бензола с аминоалкильным ($-\text{NR}_2$) заместителем²⁶⁵⁴. Иминозамещенные хромовые карбены вступают в реакцию с алкинами, давая производные пиррола²⁶⁵⁵. Карбеновый комплекс Фишера реагирует с алкинами в процессе, называемом *бензаннелированием по Дётсу*²⁶⁵⁶, с образованием производных *п*-алкоксифенолов. Модификация этого базового метода позволяет получить восьмичленные карбоциклы (см. реакцию 15-66)²⁶⁵⁷.

При адсорбции бензола в газовой фазе на поверхности 10% родия, нанесенного на оксид алюминия, происходит обратная реакция с образованием ацетилен²⁶⁵⁸.

Нагревание кетонов в присутствии TiCl_3OTf ведет к 1,3,5-замещенным аренам²⁶⁵⁹. Нагревание ацетофенона с TiCl_4 приводит к 1,3,5-трифенилбензолу²⁶⁶⁰.

OS VII, 256; IX, 1; 80, 93.

15-66 Другие реакции циклоприсоединения

Цикло-[бут-2-ен-1,4-диил]-1/4/присоединение и т. п.



Кроме [4+2]-, [3+2]- и [2+2]-циклоприсоединения, возможны и другие реакции, часто обеспечивающие удобный путь синтеза циклических соединений. Сопряженные диены можно димеризовать или тримеризовать по положениям 1 и 4 (формально это реакции [4+4]- и [4+4+4]-циклоприсоединения) при обработке некоторыми комплексами или другими соединениями переходных металлов²⁶⁶¹. Так, из бутадиена образуется 1,5-циклооктадиен или 1,5,9-циклододекатриен²⁶⁶². Соотношение выхода продуктов можно регулировать правильным выбором катализатора. Например, под действием $\text{Ni} : \text{P}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{-o-Ph})_3$ происходит

²⁶⁵² Schirmer, H.; Flynn, B. L.; de Meijere, A. *Tetrahedron* 2000, 56, 4977.

²⁶⁵³ Herndon, J. W.; Zhang, Y.; Wang, H.; Wang, K. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8687.

²⁶⁵⁴ Barluenga, J.; López, L. A.; Martínez, S.; Tomás, M. *Tetrahedron* 2000, 56, 4967.

²⁶⁵⁵ Campos, P. J.; Sampedro, D.; Rodríguez, M. A. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4674.

²⁶⁵⁶ Dötz, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1975, 14, 644.

²⁶⁵⁷ Barluenga, J.; Aznar, F.; Palomero, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 4346.

²⁶⁵⁸ Parker, W. L.; Hexter, R. M.; Siedle, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 4584.

²⁶⁵⁹ Iranpoor, N.; Zeynizadeh, B. *Synlett* 1998, 1079.

²⁶⁶⁰ Li, Z.; Sun, W.-H.; Jin, X.; Shao, C. *Synlett* 2001, 1947.

²⁶⁶¹ Wilke, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1988, 27, 186; Heimbach, P.; Schenkluhn, H. *Top. Curr. Chem.* 1980, 92, 45; Baker, R. *Chem. Rev.* 1973, 73, 487, pp. 489–512; Semmelhack, M. F. *Org. React.* 1972, 19, 115, pp. 128–143; Khan, M. M. T.; Martell, A. E. *Homogeneous Catalysis by Metal Complexes*, Vol. 2 Academic Press, NY, 1974, pp. 159–163; Heck, R. F. *Organotransition Metal Chemistry* Academic Press, NY, 1974, pp. 157–164.

²⁶⁶² См. Rona, P. *Intra-Sci. Chem. Rep.* 1971, 5, 105.

главным образом димеризация, тогда как Ni(циклооктадиен)₂ приводит в основном к тримеризации. Продукты получаются не в результате непосредственной атаки положений 1 и 4 одной молекулы на положения 1 и 4 другой, а постадийно — по механизму, включающему образование комплексов металл-алкен²⁶⁶³. Родий катализирует внутримолекулярное присоединение фурана к сопряженным диазоэфиром с образованием [3+4]-циклоаддукта²⁶⁶⁴.

Супраповерхностное присоединение аллильного катиона к диенам ([4+3]-циклоприсоединение) по термическому пути разрешено правилами Вудворда-Гофмана (как ожидается, эта реакция будет следовать тем же правилам, что и реакция Дильса-Альдера²⁶⁶⁵). Пирролы реагируют с аллильными диазосоединениями в присутствии Rh-катализатора с образованием бициклических аминов по реакции [4+3]-циклоприсоединения²⁶⁶⁶. Различные варианты протекания [4+3]-циклоприсоединения включают внутримолекулярную реакцию диена с алкилиденциклопропановым фрагментом в присутствии Pd-катализатора с образованием семичленного кольца как части бициклической системы²⁶⁶⁷. Описано [3+2+2]-циклоприсоединение с алкином и алкен-алкилиденциклопропановым субстратом в присутствии Rh-катализатора²⁶⁶⁸. Реакцией диенов и диазосоединений в присутствии хирального Rh-катализатора получали циклогептадиены²⁶⁶⁹. Сообщалось об использовании хиральных катионов в реакциях [4+3]-циклоприсоединения²⁶⁷⁰. Путем [5+2]-циклоприсоединения винилциклопропанов к алкенам в присутствии Rh-катализатора удается синтезировать семичленные циклы²⁶⁷¹. Реакцию сопряженного карбонильного соединения с диазоэфиром в присутствии Cu-катализатора, приводящую к дигидропирану, можно отнести к [4+1]-циклоприсоединению²⁶⁷². Диены реагируют с нитрилами в катализируемом Ti [4+1]-циклоприсоединении²⁶⁷³. Циклогептатриен вступает в реакцию [6+2]-циклоприсоединения с терминальными алкинами в присутствии комплексного катализатора, содержащего соединения Co и Zn; продуктом является бициклический триен²⁶⁷⁴.

²⁶⁶³ См. Graham, G. R.; Stephenson, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 7098.

²⁶⁶⁴ Davies, H. M. L.; Calvo, R. L.; Townsend, R.-J.; Ren, P.; Churchill, R. M. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 4261. Обзор по реакциям [3+4]-циклоприсоединения: Mann, J. *Tetrahedron* 1986, 42, 4611; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1984, 23, 1; 1973, 12, 819; Noyori, R. *Acc. Chem. Res.* 1979, 12, 61.

²⁶⁶⁵ Garst, M. E.; Roberts, V. A.; Houk, K. N.; Rondan, N. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 3882.

²⁶⁶⁶ Reddy, R. P.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 10312.

²⁶⁶⁷ Gullas, M.; Durán, J.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 11026.

²⁶⁶⁸ Evans, P. A.; Inglesby, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 12838.

²⁶⁶⁹ Deng, L.; Giessert, A. J.; Gerlitz, O. O.; Dai, X.; Diver, S. T.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 1342.

²⁶⁷⁰ Huang, J.; Hsung, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 50. См. Harmata, M. *Chem. Commun.* 2010, 8886, 8904.

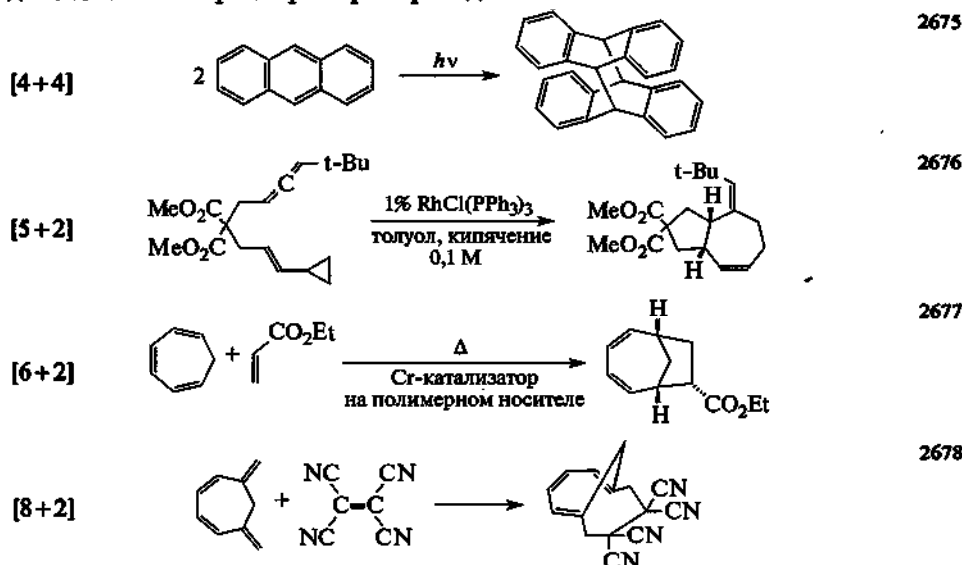
²⁶⁷¹ Wender, P. A.; Haustedt, L. O.; Lim, J.; Love, J. A.; Williams, T. J.; Yoon, J.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 6302.

²⁶⁷² Son, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 1046.

²⁶⁷³ Laroche, C.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* 2005, 3030.

²⁶⁷⁴ Achard, M.; Tenaglia, A.; Buono, G. *Org. Lett.* 2005, 7, 2353.

Как мы уже видели при рассмотрении реакции 15-60, по правилам Вудворда-Гоффмана для супраповерхностных согласованных реакций циклоприсоединения термический путь разрешен при наличии $4n+2$ электронов, а фотохимический — при $4n$ электронах. Более того, запрещенные реакции становятся разрешенными, если одна молекула реагирует антраповерхностно. Казалось бы, что такие синтезы больших циклов должны идти легко. Однако, если должно образоваться кольцо, содержащее восемь или более атомов, согласованные механизмы, продолжая оставаться разрешенными по симметрии для упомянутых случаев, оказываются трудноосуществимыми из-за энтропийного фактора (два конца одной системы должны одновременно встретиться с двумя концами другой). Исключение составляют те случаи, когда один или оба реагента циклические — число возможных конформаций для таких молекул намного меньше. В литературе имеется ряд сообщений о реакциях циклоприсоединения как термических, так и фотохимических, приводящих к восьмичленным циклам и циклам больших размеров. Однако (помимо димеризации и тримеризации бутадиенов, упоминавшихся выше, для которых известно, что реализуется непосредственное $[4+4]$ - и $[4+4+4]$ -циклоприсоединение) в большинстве случаев нет достаточных доказательств для утверждения того, что механизм этого процесса является согласованным или же постадийным. Некоторые примеры приведены на схеме:



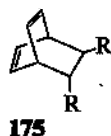
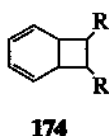
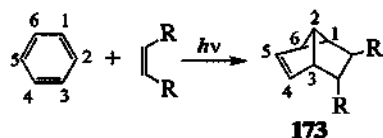
2675 Shönberg, A. *Preparative Organic Photochemistry*, Springer, NY, 1968, pp. 97–99. См. также Zhu, M.; Qiu, Z.; Hiel, G. P.; Sieburth, S. Mc. N. J. *Org. Chem.* 2002, 67, 3487.

2676 Wender, P. A.; Gamber, G. G.; Scanio, M. J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 3895; Wender, P. A.; Pedersen, T. M.; Scanio, M. J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 15154; Wender, P. A.; Love, J. A.; Williams, T. J. *Synlett* 2003, 1295.

2677 Rigby, J. H.; Mann, L. W.; Myers, B. J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8773. См. Rigby, J. H.; Ateeq, H. S.; Charles, N. R.; Henshilwood, J. A.; Short, K. M.; Sugathapala, P. M. *Tetrahedron* 1993, 49, 5495.

2678 Farrant, G. C.; Feldmann, R. *Tetrahedron Lett.* 1970, 4979.

К бензольному кольцу можно присоединить алкены, проводя реакцию в фотохимических условиях²⁶⁷⁹. Преимущественно образуется продукт 1,3-присоединения (173, в котором также есть трехчленный цикл), хотя как основной можно получать и продукт 1,2-присоединения (174, реакция 15-63), особенно когда в алкене присутствуют электроноакцепторные, а в ароматическом кольце — электронодонорные группы или наоборот. 1,4-Аддукт (175) образуется редко. Реакцию также проводили с замещенными бензолами (с группами OR, CN и др.) и ациклическими и циклическими алкенами, содержащими различные заместители²⁶⁸⁰.



Реакции [2+2+2]-циклоприсоединения²⁶⁸¹ (см. реакцию 15-65) обычно характерны для диенов и енинов; известны межмолекулярные реакции алкинов или алкенов с алкинами, катализируемые Ni²⁶⁸², Ru²⁶⁸³ или Co²⁶⁸⁴. Механизм этих реакций изучали с применением теории функционала плотности²⁶⁸⁵. Внутримолекулярное [2+2+2]-циклоприсоединение диенов с нитрилами в присутствии Co приводит к бициклическим пиридинам²⁶⁸⁶. Алкенилизоцианаты и алкины реагируют по пути [2+2+2]-циклоприсоединения в присутствии Ru с образованием бициклических сопряженных лактамов²⁶⁸⁷. Пиридины можно также получить в ходе катализируемых металлами реакций [2+2+2]-циклоприсоединения²⁶⁸⁸. Алкины и изоцианаты реагируют с CO в присутствии Ru-катализатора с образованием иминов²⁶⁸⁹, сообщалось и о других реакциях [2+2+1]-цикло-

²⁶⁷⁹ См. Wender, P. A.; Ternansky, R.; deLong, M.; Singh, S.; Olivero, A.; Rice, K. *Pure Appl. Chem.* 1990, 62, 1597; Gilbert, A. в Horspool, W. M. *Synthetic Organic Photochemistry*, Plenum, NY, 1984, pp. 1–60. Обзор по этой и родственным ей реакциям см. в McCullough, J. J. *Chem. Rev.* 1987, 87, 811.

²⁶⁸⁰ См. таблицу в Wender, P. A.; Siggel, L.; Nuss, J. M. *Org. Photochem.* 1989, 10, 357, pp. 384–415.

²⁶⁸¹ В целях ознакомления см. Kotha, S.; Brahmachary, E.; Lahiri, K. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 4741.

²⁶⁸² Louie, J.; Gibby, J. E.; Farnsworth, M. V.; Tekavec, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 15188.

²⁶⁸³ Cadierno, V.; García-Garrido, S. E.; Gimeno, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 15094; Tanaka, D.; Sato, Y.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 7730; Mallagaray, Á.; Medina, S.; Domínguez, G.; Perez-Castells, J. *Synlett* 2010, 2114.

²⁶⁸⁴ Hilt, G.; Paul, A.; Harms, K. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 5187.

²⁶⁸⁵ Varela, J. A.; Rubin, S. G.; Castedo, L.; Saá, C. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 1320.

²⁶⁸⁶ Boflaga, L. V. R.; Zhang, H.-C.; Moretto, A. F.; Ye, H.; Gauthier, D. A.; Li, J.; Leo, G. C.; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3473.

²⁶⁸⁷ Yu, R. T.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2782; Yu, R. T.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 12370.

²⁶⁸⁸ Varela, J. A.; Saá, C. *Synlett* 2008, 2571.

²⁶⁸⁹ Kondo, T.; Nomura, M.; Ura, Y.; Wada, K.; Mitsudo, T.-a. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 14816.

присоединения²⁶⁹⁰. Кобальтовый катализатор используется для $[4+2+2]$ -циклоприсоединения 1,3-бутадиенов и бицикло[2.2.2]окта-2,5-диенов²⁶⁹¹. В реакциях $[4+2+2]$ -циклоприсоединения при катализе Ru из системы алкин—диен был получен восьмичленный цикл²⁶⁹². Индиены подвергаются $[4+2+1]$ -циклоприсоединению в присутствии Ni-катализатора²⁶⁹³. Для $[6+4]$ -циклоприсоединения применяли хромовый катализатор²⁶⁹⁴. Индины подвергали $[2+2+2+1]$ -циклоприсоединению с образованием семичленных циклических кетонов в присутствии CO и Rh-катализатора²⁶⁹⁵. Никель катализирует $[2+2+2+2]$ -циклоприсоединение алкинов, ведущее к восьмичленным циклам²⁶⁹⁶. Аллены и винилциклопропаны вступают в реакции $[5+2]$ - и $[5+2+1]$ -циклоприсоединения в присутствии Rh-катализатора²⁶⁹⁷.

При изучении механизма реакции было найдено, что селективность $[5+2]$ -циклоприсоединения для различных субстратов определяет стадия восстановительного элиминирования²⁶⁹⁸.

OS VI, 512; VII, 485; X, 1, 336.

²⁶⁹⁰ Knölker, H.-J.; Braier, A.; Bröcher, D. J.; Jones, P. G.; Piotrowski, H. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 8075; Chatani, N.; Tobisu, M.; Asaumi, T.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 7160.

²⁶⁹¹ Kiattansakul, R.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1079.

²⁶⁹² Gilbertson, S. R.; DeBoef, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 8784; Wender, P. A.; Christy, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 5354. Модельное исследование: Baik, M.-H.; Baum, E. W.; Burland, M. C.; Evans, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 1602.

²⁶⁹³ Ni, Y.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2609.

²⁶⁹⁴ Kündig, E. P.; Robvieux, F.; Kondratenko, M. *Synthesis* 2002, 2053.

²⁶⁹⁵ Bennacer, B.; Fujiwara, M.; Lee, S.-Y.; Ojima, I. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 17756.

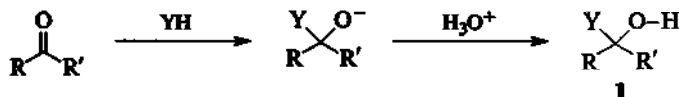
²⁶⁹⁶ Wender, P. A.; Christy, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 13402.

²⁶⁹⁷ Wegner, H. A.; de Meijere, A.; Wender, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6530; Wang, Y.; Wang, J.; Su, J.; Huang, F.; Jiao, L.; Liang, Y.; Yang, D.; Zhang, S.; Wender, P. A.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 10060.

²⁶⁹⁸ Yu, Z. X.; Cheong, P. h.-Y.; Liu, P.; Legault, C. Y.; Wender, P. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 2378.

16.1. МЕХАНИЗМ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

В настоящей главе рассматриваются реакции присоединения к двойным связям углерод-кислород, углерод-азот, углерод-сера и к тройной связи углерод-азот. Исследование механизма этих реакций намного проще, чем процессов присоединения к кратным связям углерод-углерод, описанных в гл. 15¹. Большинство вопросов, обсуждавшихся при рассмотрении последних реакций, либо не возникают здесь вообще, либо на них очень легко дать ответ. Поскольку связи C=O, C=N и C≡N сильнополярны и положительный заряд локализован на атоме углерода (кроме изоцианидов, см. разд. 16.2.4), то нет сомнений относительно ориентации несимметричного присоединения к ним: нуклеофильные атакующие частицы всегда присоединяются к атому углерода, а электрофильные — к атому кислорода или азота. Реакции присоединения к связям C=S встречаются значительно реже², и в этих случаях может наблюдаться противоположная ориентация (реакции с присоединением серы называют тиофильным присоединением, а присоединение к углероду — карбофильным присоединением)³. Например, из тиобензофенона (Ph₂C=S) при обработке фениллитием с последующим гидролизом получается бензгидрилфенилсульфид (Ph₂CHSPh)⁴



Нормальное ацильное присоединение YH к кетонам дает алкоксид, а гидролиз — соединение 1. Отметим, что продукт реакции имеет стерео-

¹ См. Jencks, W. P. *Prog. Phys. Org. Chem.* 1964, 2, 63.

² См. Schaumann, E. в Patai, S. *Supplement A: The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups*, Vol. 2, pt. 2, Wiley, NY, 1989, pp. 1269–1367; Ohno, A. в Oae, S. *Organic Chemistry of Sulfur*, Plenum, NY, 1977, pp. 189–229; Mayer, R. в Janssen, M. J. *Organosulfur Chemistry*, Wiley, NY, 1967, pp. 219–240; Campaigne, E. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbonyl Group*, pt. 1, Wiley, NY, 1966, pp. 917–959.

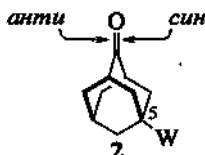
³ См. Wardell, J. L.; Paterson, E. S. в Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 2, Wiley, NY, 1985, pp. 219–338, pp. 261–267.

⁴ См. Metzner, P.; Vialle, J.; Vibet, A. *Tetrahedron* 1978, 34, 2289.

генный атом углерода, но если R, R' или YH не обладают оптической активностью, может образоваться рацемическая смесь, так как присоединение к карбонильной группе равновероятно с обеих сторон. Это справедливо и для связей C=N и C=S.

Можно исследовать стереохимию присоединения одной молекулы YH к тройной связи C≡N, так как образующийся продукт имеет две формы — E и Z (т. 1, разд. 4.10.1), но эти реакции не играют существенной роли. Конечно, если группа R или R' хиральна, то всегда будет получаться рацемическая смесь, и в таких случаях можно изучать стереохимию. Часто направление атаки Y можно предсказать с помощью правила Крама или модели Фелкина—Ана (т. 1, разд. 4.7)⁵. Однако даже в таких исследованиях определяются не относительные направления атаки Y и H, а лишь направление атаки Y по отношению к остальной части молекулы субстрата.

В разд. 15.2.3 было показано, что в определении стороны атаки двойной связи углерод—углерод играют роль электронные эффекты. То же самое относится и к процессам присоединения к карбонильной группе. Например, 5-замещенные адамантаноны (2) с электроноакцепторными (—I) группами W подвергаются атаке с *син*-стороны, тогда как электроноакцепторные группы вызывают *анти*-атаку⁶. В 5,6-дизамещенной системе норборн-2-ен-7-она карбонил отклоняется от π-связей и восстановление идет по более затрудненной стороне⁷. Расчетами *ab initio* сделана попытка предсказать селективность атаки π-плоскости для нуклеофильного присоединения 4-*трет*-бутилциклогексанона⁸.



При исследовании механизмов этих реакций вопросы ориентации и стереохимии не играют важной роли, да и общая картина упрощается вследствие того, что свободнорадикальные реакции присоединения к двойным связям углерод—гетероатом случаются редко (см., однако, реакцию 16-31)⁹. Остается главный вопрос: какая частица атакует вначале — нуклеофил или электрофил? В большинстве случаев — это нуклеофил, поэтому такие реакции рассматриваются как *нуклеофильное присоединение*, которое для

⁵ См. Eliel, E. L. *The Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, NY, 1962, pp. 68–74. Также см. Bartlett, P. A. *Tetrahedron* 1980, 36, 2, 22; Ashby, E. C.; Laemmle, J. T. *Chem. Rev.* 1975, 75, 521.

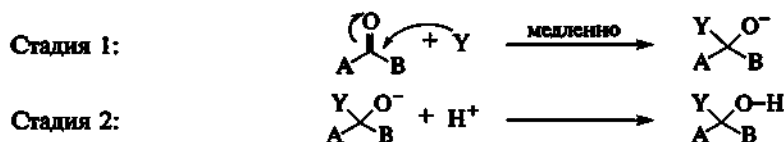
⁶ См. Laube, T.; Stilz, H. U. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5876.

⁷ Kumar, V. A.; Venkatesan, K.; Ganguly, B.; Chandrasekhar, J.; Khan, F. A.; Mehta, G. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3069.

⁸ Yadav, V. K.; Jeyaraj, D. A. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3474. Обсуждение моделей см. в Priyakumar, U. D.; Sastry, G. N.; Mehta, G. *Tetrahedron* 2004, 60, 3465.

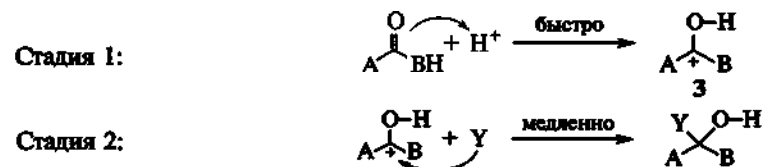
⁹ См. Beckwith, A. L. J.; Hay, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 2674; Clerici, A.; Porta, O. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3872; Cossy, J.; Pete, J. P.; Portella, C. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 7361.

связи C=O можно представить следующим образом (впрочем, для других связей механизм аналогичен):



На стадии 2 электрофилом является протон. Почти во всех реакциях, рассматриваемых в данной главе, электрофильная атака происходит либо атомом водорода, либо атомом углерода. Отметим, что стадия 1 точно соответствует стадии 1 тетраэдрического механизма нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода (разд. 16.1.1), поэтому можно ожидать, что замещение будет конкурировать с присоединением. Однако если A и B — это H, R или Ar, то субстрат представляет собой альдегид или кетон, а они почти никогда не вступают в реакцию замещения, так как H, R и Ar — очень плохие уходящие группы. В случае кислот и их производных (B = Cl, OR, NH₂ и т. д.) присоединение происходит редко, так как перечисленные группы представляют собой хорошие уходящие группы, доминирует ацильное замещение (разд. 16.1.1). Таким образом, *в зависимости от природы групп A и B нуклеофильная атака на кратную связь углерод-гетероатом приводит либо к замещению, либо к присоединению.*

Многие из этих реакций могут катализироваться как кислотами, так и основаниями¹⁰. Основания катализируют реакцию путем превращения реагента YH в более сильный нуклеофил Y[−] (см. т. 2, разд. 10.7.2). Катализ кислотами основан на превращении субстрата в стабилизированный гетероатомом катион (оксокарбениевый ион 3 для C=O) на стадии 1, что облегчает нуклеофильную атаку и затрудняет обратную реакцию. Аналогичный тип катализа реализуется и при действии ионов металлов (например, Ag⁺), которые выступают здесь как кислоты Льюиса¹¹.



На первой стадии катализируемого кислотой механизма карбонил реагирует с протоном как основание и образуется *оксокарбениевый ион* (3). Как отмечалось в т. 1, разд. 5.1.2, такие ионы являются относительно устойчивыми карбокатионами, поскольку положительный заряд делокализуется на кислороде за счет резонанса¹². Интермедиат 3 затем реагирует с нуклеофилом на стадии 2, давая продукт ацильного присоединения. Скоростопределяющая стадия обычно включает атаку нуклеофилом. Если

¹⁰ См. Jencks, W. P.; Gilbert, H. F. *Pure Appl. Chem.* 1977, 49, 1021.

¹¹ Toromanoff, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1962, 1190.

¹² См. Brada, B.; Bundhoo, D.; Engels, B.; Hiberty, P. C. *Org. Lett.* 2008, 10, 1951.

один гетероатом (например, кислород) стабилизирует соседний катион, как в 3, то второй гетероатом (X) будет стабилизировать оксокарбениевый ион ($-X-C^+-X-$) в большей степени¹³.

Факторы, оказывающие влияние на реакционную способность кратных связей углерод—гетероатом в реакциях присоединения, аналогичны факторам, действующим в тетраэдрическом механизме нуклеофильного замещения¹⁴. Если А и (или) В — электронодонорные группы, скорость реакций снижается, тогда как электроноакцепторные заместители способствуют ускорению реакций. Это означает, что альдегиды более реакционно-способны, чем кетоны. Арильные группы оказываются несколько дезактивирующими по сравнению с алкильными вследствие резонанса в молекуле субстрата, который невозможен при переходе к интермедиату. Сопряжение двойной связи с кратными связями углерод—гетероатом также приводит к снижению скорости присоединения по аналогичным причинам и, что более важно, при этом возникает конкуренция с 1,4-присоединением (разд. 15.1.2). В этих реакциях важны также стерические факторы, которые вносят свой вклад в снижение реакционной способности кетонов по сравнению с реакционной способностью альдегидов. Сильно затрудненные кетоны типа гексаметилацетона и динеопентилкетона либо вообще не вступают во многие из этих реакций, либо для их осуществления требуются жесткие условия.

Нуклеофильное замещение у алифатического тригонального атома углерода. Тетраэдрический механизм

Все обсуждавшиеся до сих пор механизмы могут осуществляться у насыщенного атома углерода, но 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 следующем разделе, а нуклеофильное замещение у ароматических атомов углерода — в т. 2, гл. 13.

Замещение у карбонильной группы (или у соответствующих азот- и серосодержащих аналогов) чаще всего идет по механизму, имеющему второй порядок; такой механизм в настоящей книге называется *тетраэдрическим*¹⁵ *механизмом*¹⁶. По номенклатуре ИЮПАК его обозначают как $A_N + D_N$. Кроме него у таких субстратов иногда обнаруживают механизм S_N1 , включающий карбокатионы, особенно это характерно для

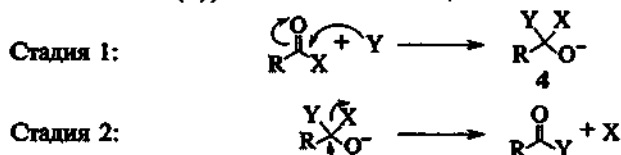
¹³ Chamberland, S.; Ziller, J. W.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5322.

¹⁴ Обсуждение реакционной способности нитрилов: Schaefer, F. C. в Rappoport, Z. *The Chemistry of the Cyano Group*, Wiley, NY, 1970, pp. 239–305.

¹⁵ Этот механизм называют механизмом присоединения—отщепления.

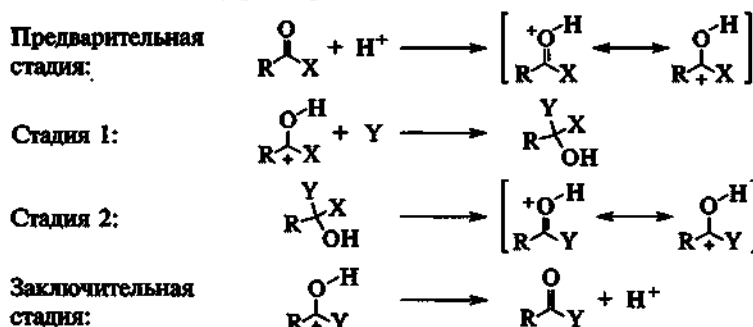
¹⁶ См. Talbot, R. J. E. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 10, Elsevier, NY, 1972, pp. 209–223; Jencks, W. P. *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw-Hill, NY, 1969, pp. 463–554; Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. в Patai, S. *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, Wiley, NY, 1969, pp. 375–452; Johnson, S. L. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1967, 5, 237.

ионных субстратов (например, $\text{RCO}^+\text{BF}_4^-$); в некоторых случаях реализуется простой S_N2 -механизм, особенно при наличии хорошей уходящей группы (например, Cl^-)¹⁷, а также SET -механизм¹⁸. Однако тетраэдрический механизм значительно более распространен. Хотя кинетическое уравнение этого механизма имеет второй порядок, он отличается от обсуждавшегося в разд. 10.1.1 (т. 2) механизма S_N2 . В тетраэдрическом механизме сначала происходит атака Y , которая приводит к интермедиату, содержащему одновременно X и Y (4), и лишь затем отщепляется X .



Такая последовательность превращений, невозможных для насыщенного атома углерода, реализуется при ненасыщенном атоме, поскольку такой центральный атом может отдать пару электронов кислороду и таким образом сохранить вокруг себя октет электронов.

При проведении реакции в кислых растворах возможны дополнительные стадии (предварительная и заключительная).



Ион водорода здесь выступает в качестве катализатора. Скорость реакции возрастает, так как атака нуклеофила на атом углерода происходит легче, когда электронная плотность последнего понижена¹⁹.

Доказательства существования тетраэдрического механизма заключаются в следующем²⁰:

1. Это процесс первого порядка как по субстрату, так и по нуклеофилу, что согласуется со схемой.
2. Среди кинетических доказательств, согласующихся с образованием тетраэдрического интермедиата следующие. «Константа» скорости реакции ацетамида с гидроксиламином не постоянна, а снижается при

¹⁷ Williams, A. *Acc. Chem. Res.* 1989, 22, 387. См. Bentley, T. W.; Koo, I. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1989, 1385. См., однако, Buncel, E.; Um, I. H.; Hoz, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 971.

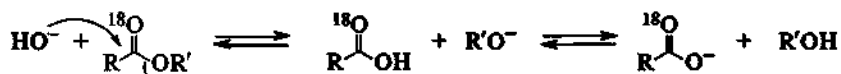
¹⁸ Bacaloglu, R.; Blaskó, A.; Bunton, C. A.; Ortega, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 9336.

¹⁹ См. Jencks, W. P. *Acc. Chem. Res.* 1976, 9, 425; *Chem. Rev.* 1972, 72, 705.

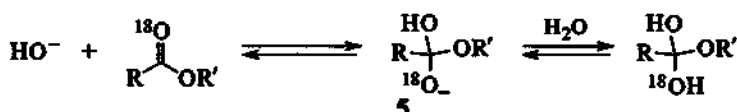
²⁰ Также см. Guthrie, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 5892; Kluger, R.; Chin, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 7382; O'Leary, M. H.; Marlier, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 3300.

уменьшении концентрации гидроксиламина²¹. Снижение происходит не постепенно — график константы имеет излом, связывающий две прямые, описывающие ситуацию при низких концентрациях гидроксиламина и при высоких. Это означает, что изменяется природа лимитирующей стадии. Понятно, что *такого не может произойти, если процесс одностадийный: должно быть две стадии и, следовательно, должен существовать интермедиат*. Похожая кинетика обнаружена и в других случаях²², в частности графики зависимости скорости реакции от pH нередко имеют форму колокола.

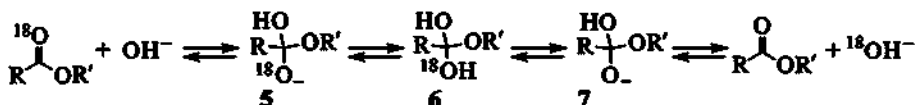
3. Было проведено исследование основного гидролиза сложных эфиров, в которых кислород карбонильной группы помечен изотопом²³. Если эта реакция протекает по обычному механизму S_N2 , вся метка должна остаться в карбонильной группе, даже если в равновесном процессе часть молекул образовавшейся кислоты снова превращается в исходное вещество:



Если же реакция протекает по тетраэдрическому механизму,



то интермедиат 5, захватывая протон, превращается в симметричный интермедиат 6. В этой молекуле обе OH-группы эквивалентны и (если не считать незначительного изотопного эффекта $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$) с одинаковой легкостью могут терять протон:



Интермедиаты 5 и 7 могут теперь либо отщепить группу OR' , и тогда образуется кислота (это не показано на приведенных схемах), либо отщепить группу OH , в результате чего регенерируется исходный эфир. Если эфир образуется из интермедиата 5, то молекула по-прежнему будет меченой, но если эфир возникает из 7, то метка ^{18}O теряется. Тест на эти два возможных механизма заключается в следующем: надо остановить реакцию до завершения и проверить наличие метки ^{18}O в регенерированном эфире. Это было выполнено Бендером²⁴, который обнаружил, что при щелочном гидролизе метил-, этил- и изопропилбен-

²¹ Jencks, W. P.; Gilchrist, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 5616.

²² Kevill, D. N.; Johnson, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 928; Leinhard, G. E.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 3855; Schowen, R. L.; Jayaraman, H.; Kershner, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 3373.

²³ Bender, M. L.; Thomas, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 4183, 4189.

²⁴ Bender, M. L.; Matsui, H.; Thomas, R. J.; Tobey, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 4193. См. также Shain, S. A.; Kirsch, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5848.

зоатов эфир теряет метку ^{18}O . Аналогичный эксперимент, проведенный для кислотного-катализируемого гидролиза этилбензоата, показал, что и в этом случае эфир теряет ^{18}O . Однако при щелочном гидролизе замещенных бензилбензоатов потери ^{18}O не происходит²⁴. Этот результат не обязательно означает отсутствие в данном случае тетраэдрического интермедиата. Если из интермедиатов 5 и 7 эфир не регенерируется и они превращаются целиком в кислоту, то потери метки ^{18}O не будет наблюдаться даже при участии тетраэдрического интермедиата. Для бензилбензоатов именно это и может происходить, так как образование кислоты снимает стерическое напряжение. Другая возможность для 5 — потеря OR' перед протонированием в 6²⁵. Даже те эксперименты, в которых обнаруживается потеря ^{18}O , не доказывают существования тетраэдрического интермедиата, так как остается возможность потери ^{18}O в результате некоторого независимого процесса, не приводящего к гидролизу эфира. Чтобы учесть такую возможность, Бендер и Хек²⁶ измеряли скорость потери изотопа кислорода при гидролизе этилтрифтортоацетата— ^{18}O :



С помощью кинетических методов было доказано²⁷, что эта реакция протекает через образование интермедиата. Бендер и Хек установили²⁶, что скорость потери метки ^{18}O и значение фактора перераспределения k_2/k_3 , определенное методом обмена кислорода, в точности согласуются с величинами, определенными ранее с помощью кинетических методов. Так, из оригинальных экспериментов по обмену ^{18}O следует, что на координате реакции тетраэдрические интермедиаты образуются, хотя и необязательно, и кинетически было доказано, что реакция происходит через образование интермедиата, хотя и необязательно тетраэдрического. Результаты, полученные Бендером и Хек²⁶, ясно демонстрируют, что тетраэдрический интермедиат образуется и что он лежит на координате реакции.

4. В некоторых случаях тетраэдрические интермедиаты удалось выделить²⁸ или обнаружить с помощью спектральных методов²⁹.

В ряде работ исследовалась траектория подхода нуклеофила³⁰. Менгер³⁰ выдвинул предположение, что для реакций вообще, и в частности для реакций, протекающих по тетраэдрическому механизму, не существует

²⁵ Доказательства такой возможности приведены в McClelland, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 7579.

²⁶ Bender, M. L.; Heck, H. d'A. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 1211.

²⁷ Fedor, L. R.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 4138.

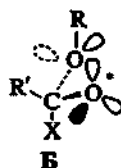
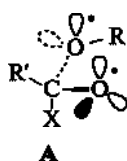
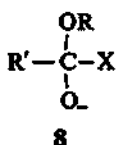
²⁸ См. Khouri, F. F.; Kaloustian, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6683.

²⁹ См. Capon, B.; Dosunmu, M. I.; Sanchez, M. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1985, 21, 37; McClelland, R. A.; Santry, L. *J. Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 394; Capon, B.; Ghosh, A. K.; Grieve, D. M. A. *Acc. Chem. Res.* 1981, 14, 306. См. также van der Wel, H.; Nibbering, N. M. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1988, 107, 479, 491.

³⁰ См. Menger, F. M. *Tetrahedron* 1983, 39, 1013; Liotta, C. L.; Burgess, E. M.; Eberhardt, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4849.

какого-то одного предпочтительного переходного состояния, выделяемого как единичная структура, скорее реакция проходит в «конусе» траекторий. Если при приближении нуклеофила он попадает в этот «конус», наблюдаются реакции с сопоставимыми скоростями; как только он выходит за пределы конуса, скорость реакции снижается.

Вопросы направленности подхода исследовались и для второй стадии. После образования тетраэдрический интермедиат (4) теряет либо X (давая продукт), либо Y (превращаясь в исходное соединение). Дезлоншэм предположил, что одним из определяющих факторов является конформация интермедиата, или, более точно, положение неподеленных пар электронов. Согласно этой точке зрения, уходящая группа X и Y может отщепиться, только если каждый из двух других атомов, соединенных с атомом углерода, не имеет орбитали, перипланарной связи C—X и C—Y. Рассмотрим, например, интермедиат 8, образующийся в результате атаки ^-OR на субстрат $R'COX$. Расщепление связи C—X с потерей группы X может происходить в конформации А, поскольку две орбитали неподеленных пар электронов, отмеченные звездочкой, антиперипланарны связи C—X, но это не может произойти в конформации Б, поскольку такую орбиталь имеет только O^- .

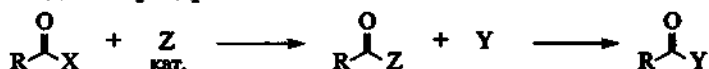


Если интермедиат имеет конформацию Б, скорее отщепляться будет группа OR (если орбиталь неподеленных электронов группы X находится в соответствующем положении), а не группа X. Этот фактор носит название *стереоэлектронного контроля*³¹. Конечно, в ациклических интермедиатах возможно свободное вращение, приводящее к множеству конформаций, но все же некоторые из них будут более предпочтительными, а реакции отщепления могут идти быстрее, чем вращение, поэтому в определенных ситуациях стереоэлектронный контроль может иметь весомое значение. В поддержку этой концепции представлено множество доказательств³². В более широком аспекте термин «стереоэлектронные» относится к тем случаям, когда течение реакции зависит от расположения орбиталей. Атака с тыла в механизме S_N2 — это тоже пример проявления стереоэлектронного эффекта.

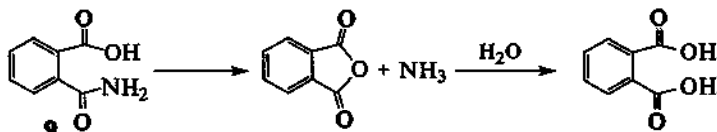
³¹ А также «гипотезой антиперипланарного расположения неподеленной пары» (ALPH). Для интерпретации этого фактора в терминах принципа наименьшего движения ядер (реакция 15-10) см. Hosie, L.; Marshall, P. J.; Sinnott, M. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1984, 1121; Sinnott, M. L. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1988, 24, 113.

³² Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer, NY, 1983; Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, NY, 1983. См. Sinnott, M. L. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1988, 24, 113; Gorenstein, D. G. *Chem. Rev.* 1987, 87, 1047; Deslongchamps, P. *Heterocycles* 1977, 7, 1271. Также см. Ndibwami, A.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* 1986, 64, 1788; Hegarty, A. F.; Mullane, M. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1986, 995. Доказательства против: Perrin, C. L.; Nufiez, O. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5997; 1987, 109, 522.

Некоторые реакции нуклеофильного замещения у атома углерода карбонильной группы катализируются нуклеофилами³³. На самом деле здесь реализуются два тетраэдрических механизма:



(В качестве примера см. реакцию 16-58.) Если такая реакция идет внутримолекулярно, мы имеем пример механизма с участием соседней группы для карбонильного атома углерода³⁴. Например, гидролиз фталамовой кислоты (9) протекает следующим образом:



Доказательства этого получены из сравнительного изучения скоростей реакций³⁵. Так, субстрат 9 гидролизруется в 10^5 раз быстрее, чем бензамид (PhCONH_2) при примерно одинаковой концентрации ионов водорода. Причиной такого увеличения скорости не являются резонансные эффекты или эффекты поля группы COOH (электроноакцепторной группы), что было показано экспериментами по гидролизу *о*-нитробензамида и терефталамовой кислоты (*пара*-изомера 9), который для обоих субстратов протекает медленнее, чем для бензамида. Сообщается и о многих других примерах участия соседней группы в реакциях замещения у атома углерода карбонильной группы³⁶. Вероятно, что при ферментативном катализе гидролиза сложных эфиров нуклеофильный катализ также играет определенную роль.

Атака нуклеофила на карбонильную группу может приводить либо к замещению, либо к присоединению, хотя первая стадия в обоих случаях одинакова. Главный фактор, который определяет тип продукта, — это природа группы X в RCOX . Если X = алкильная группа или водород, то, как правило, происходит присоединение, если же X = галоген, OCOR , NH_2 и т. п., то обычно идет замещение. При X = OH наблюдается протонирование, генерирующее OH_2^+ , обычно происходящее до потери группы.

Как в механизме S_N1 , так и в механизме S_N2 уходящая группа отщепляется на лимитирующей стадии, что непосредственно влияет на скорость. В тетраэдрическом механизме при карбонильном атоме углерода связь между субстратом и уходящей группой во время медленной стадии пока не затрагивается. Тем не менее природа уходящей группы уже влияет на реакционную способность. Во-первых, изменение электронной плотности на карбонильном атоме углерода влияет на

³³ См. Bender, M. L. *Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins*, Wiley, NY, 1971, pp. 147–179; Johnson, S. L. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1967, 5, 271. Обзор, посвященный случаям, когда Z — третичный амин: Cherkasova, E. M.; Bogatkov, S. V.; Golovina, Z. P. *Russ. Chem. Rev.* 1977, 46, 246.

³⁴ Kirby, A. J.; Fersht, A. R. *Prog. Bioorg. Chem.* 1971, 1, 1; Capon, B. *Essays Chem.* 1972, 3, 127.

³⁵ Bender, M. L.; Chow, Y.; Chloupek, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 5380.

³⁶ См. Page, M. I.; Rander, D.; Bernáth, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1986, 867.

Таблица 16.1. Наиболее важные синтетические реакции, протекающие по тетраэдрическому механизму^a

Номер реакции	Реакция
16-57	$\text{RCOX} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{RCOOH}$
16-58	$\text{RCOOCOR}' + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{RCOOH} + \text{R}'\text{COOH}$
16-59	$\text{RCO}_2\text{R}' + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{RCOOH} + \text{R}'\text{OH}$
16-59	$\text{RCONR}'_2 + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{RCOOH} + \text{R}'_2\text{NH} \text{ (R}' = \text{H, алкил, арил)}$
16-61	$\text{RCOX} + \text{R}'\text{OH} \longrightarrow \text{RCO}_2\text{R}'$
16-62	$\text{RCOOCOR}' + \text{R}'\text{OH} \longrightarrow \text{RCO}_2\text{R}'$
16-63	$\text{RCOOH} + \text{R}'\text{OH} \longrightarrow \text{RCO}_2\text{R}'$
16-64	$\text{RCO}_2\text{R}' + \text{R}''\text{OH} \longrightarrow \text{RCO}_2\text{R}'' + \text{R}'\text{OH}$
16-66	$\text{RCOX} + \text{R}'\text{COO}^- \longrightarrow \text{RCOOCOR}'$
10-21	$\text{RCOX} + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{RCO}_3\text{H}$
16-69	$\text{RCOX} + \text{R}'\text{SH} \longrightarrow \text{RCOSR}'$
16-72	$\text{RCOX} + \text{NHR}'_2 \longrightarrow \text{RCONR}'_2 \text{ (R}' = \text{H, алкил, арил)}$
16-73	$\text{RCOOCOR} + \text{NHR}'_2 \longrightarrow \text{RCONR}'_2 \text{ (R}' = \text{H, алкил, арил)}$
16-74	$\text{RCOOH} + \text{NHR}'_2 \xrightarrow[\text{сочетания}]{\text{агент}} \text{RCONR}'_2 \text{ (R} = \text{H, алкил, арил)}$
16-75	$\text{RCO}_2\text{R}' + \text{NHR}^2 \longrightarrow \text{RCONR}^2 \text{ (R}^2 = \text{H, алкил, арил)}$
16-79	$\text{RCOOH} + \text{SOCl}_2 \longrightarrow \text{RCOCl}$
19-39	$\text{RCOX} + \text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-Bu})_3 \longrightarrow \text{RCHO}$
19-41	$\text{RCONR}'_2 + \text{LiAlH}_4 \longrightarrow \text{RCHO}$
16-81	$\text{RCOX} + \text{R}'_2\text{CaLi} \longrightarrow \text{RCOR}'$
16-85	$2\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{R}' \longrightarrow \text{RCH}_2\text{COCHR}'\text{CO}_2\text{R}'$

^a Катализаторы не указаны.

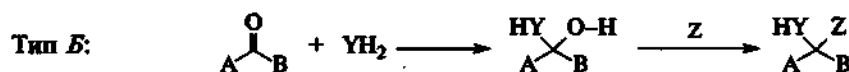
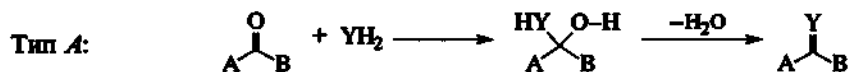
скорость реакции. Чем более электроноакцепторный характер имеет группа X, тем большим частичным положительным зарядом обладает C и тем быстрее происходит атака нуклеофилом. Во-вторых, природа уходящей группы влияет на *положение равновесия*. В интермедиате 4 существует конкуренция на роль уходящей группы между X и Y. Если X — более плохая уходящая группа, чем Y, то уходить преимущественно будет Y и 4 превратится в исходное соединение. Таким образом, существует фактор перераспределения между 4, превращающегося в продукт реакции (потеря X) или возвращающегося в исходное соединение (потеря Y). С учетом этих двух факторов относительная реакционная способность отражается следующим рядом: $\text{RCOCl} > \text{RCOOCOR}' > \text{RCOOAr} > \text{RCOOR}' > > \text{RCONH}_2 > \text{RCONR}'_2 > \text{RCOO}^-$ ³⁷. Отметим, что этот порядок приблизительно соответствует порядку уменьшения стабильности аниона уходящей группы. Если уходящая группа объемная, то могут проявляться стерические затруднения и по этой причине уменьшится скорость.

Перечень некоторых наиболее важных реакций, идущих по тетраэдрическому механизму, приведен в табл. 16.1

³⁷ Соединение RCOOH в этой последовательности могло бы располагаться сразу после RCOOAr , но в силу особых причин оно не может вступать во многие реакции. Некоторые нуклеофилы не могут атаковать группу C=O из-за того, что слишком основны и не могут отщепить протон от кислоты, превратив ее в неакционноспособный анион RCOO^- .

16.2. РЕАКЦИИ

Многие реакции, описанные в данной главе, представляют собой простое присоединение к кратным связям углерод-гетероатом, которое заканчивается введением в молекулу субстрата двух групп. Однако известно немало случаев, когда после этого протекают другие реакции. Далее будет рассмотрен ряд таких процессов, но большинство из них относятся к одному из двух типов:



В реакциях типа А аддукт теряет воду или (в случае присоединения к связи C=NH) аммиак и т.д. и общим результатом является замена группы C=O (или C=N и т.д.) на группу C=Y. В реакциях типа Б происходит быстрое замещение группы OH (или NH₂ и т.д.) на другую группу Z, которая часто представляет собой еще один фрагмент молекулы YH. Эти реакции замещения в большинстве случаев идут по нуклеофильному механизму, поскольку Y, как правило, имеет неподеленную электронную пару, а реакции S_N1 с соединениями этого типа проходят очень хорошо (т. 2, разд. 10.7.1, п. 2), даже если отщепляется такая плохая уходящая группа, как OH или NH₂. В данной главе реакции классифицируются в соответствии с тем, какие частицы присоединяются к кратной связи углерод-гетероатом на первой стадии, даже если последующие реакции идут так быстро, что первоначально образующийся аддукт невозможно выделить.

Для большинства реакций, рассмотренных в этой главе, можно провести обратный процесс. Во многих случаях обратные реакции рассматриваются в тех же разделах, что и прямые. Некоторые обратные реакции обсуждаются в других главах. Кроме того, имеются случаи, когда одна из реакций данной главы является обратной для другой реакции из этой же главы (например, 16-2 и 16-3). Для обратимых реакций применим принцип микроскопической обратимости (т. 1, разд. 6.8).

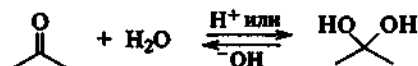
Сначала рассмотрим реакции, в которых водород или ион металла (в одном случае — фосфор или сера) присоединяется к гетероатому, а затем реакции, в которых к этому атому присоединяется углерод. Внутри каждой группы реакции подразделяются в соответствии с природой нуклеофила. Присоединение к изонитрилам, носящее несколько иной характер, рассматривается в конце главы. Реакции ацильного замещения, идущие по тетраэдрическому механизму, с участием в основном производных кислот будут рассмотрены в самом конце главы.

16.2.1. Реакции, в которых водород или ион металла присоединяется к гетероатому

А. Атака группой OH (присоединение H₂O)

16-1 Присоединение воды к альдегидам и кетонам. Образование гидратов

О-Гидро-С-гидрокси-присоединение



Аддукт, образующийся при присоединении воды к альдегиду или кетону, называется гидратом или *гем-диолом*³⁸. Такие соединения обычно устойчивы только в водных растворах и разлагаются при перегонке, т. е. равновесие смещается в сторону карбонильного производного — как правило, через образование енола и изомеризацию в карбонил. Положение равновесия в значительной мере зависит от структуры гидрата. Так, формальдегид при 20 °C в воде на 99,99% существует в гидратированной форме, тогда как для ацетальдегида эта величина составляет 58%, а для ацетона концентрация гидрата пренебрежимо мала³⁹. Методом изотопного обмена с помощью ¹⁸O найдено, что реакция ацетона с водой при катализе основанием или кислотой происходит быстро, но равновесие смещено в сторону исходных веществ⁴⁰. Поскольку метильная группа, обладающая +I-эффектом, ингибирует образование гидрата, можно ожидать, что электроноакцепторные группы будут оказывать противоположное влияние; это и наблюдается на самом деле. Хлоральгидрат (трихлорацетальдегид)⁴¹ представляет собой устойчивое кристаллическое соединение. Для того чтобы это соединение вновь превратить в хлораль, необходимо удалить -OH или H₂O, чему препятствует электроноакцепторный характер группы Cl₃C и отсутствие протона при α-атоме углерода, который необходим для потери воды для образования енола. Устойчивые гидраты образуются также и из некоторых других⁴² полихлорированных и полифторированных альдегидов и кетонов⁴³, а также из α-кетоальдегидов и циклопропано-

³⁸ См. Bell, R. P. *The Proton in Chemistry*, 2nd ed., Cornell University Press, Ithaca, NY, 1973, pp. 183–187; *Adv. Phys. Org. Chem.* 1966, 4, 1; Le Hénaff, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1968, 4687.

³⁹ Bell, R. P.; Clunie, J. C. *Trans. Faraday Soc.* 1952, 48, 439. См. также Bell, R. P.; McDougall, A. O. *Trans. Faraday Soc.* 1960, 56, 1281.

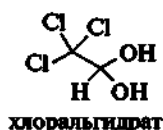
⁴⁰ Cohn, M.; Urey, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1938, 60, 679.

⁴¹ Обзор, посвященный хлоралю: Luknitskii, F. I. *Chem. Rev.* 1975, 75, 259.

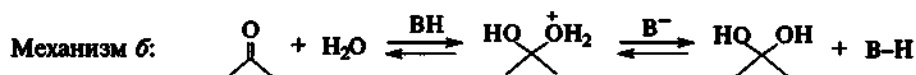
⁴² Schulman, E. M.; Bonner, O. D.; Schulman, D. R.; Laskovics, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 3793.

⁴³ Обзор реакций присоединения к фторированным кетонам: Gambaryan, N. P.; Rokhlin, E. M.; Zeifman, Yu. V.; Ching-Yun, C.; Knunyants, I. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1966, 5, 947.

нов⁴⁴. В последнем случае⁴⁵ образование гидрата приводит к некоторому снижению I-напряжения (т. 1, разд. 9.2).



В реакции действует как общий кислотный, так и общий основной катализ. Механизмы катализа основаниями (В) и кислотами (ВН) можно изобразить следующим образом⁴⁶:



Согласно механизму а, во время атаки воды основание оттягивает протон, поэтому общим результатом будет присоединение OH^- . Такое возможно, так как основание еще до атаки связано с молекулой воды водородными связями. Согласно механизму б при атаке воды происходит передача протона от кислоты к кислороду, поскольку между НВ и кислородом карбонильной группы уже существует водородная связь. Таким образом, ускорение реакции под действием В и НВ обусловлено не только образованием OH^- или H_3O^+ при взаимодействии их с водой.

Реакции, в которых катализатор отдает протон электрофильному реагенту (в данном случае альдегиду или кетону) в одном направлении и забирает его в противоположном, называют *е-реакциями*. Реакции, в которых катализатор аналогично отдает протон нуклеофильному реагенту, называют *п-реакциями*⁴⁷. Таким образом, катализируемые кислотами реакции — это *е-реакции*, а катализируемые основаниями — *п-реакции*.

Взаимодействие кетонов с H_2O_2 обсуждается при рассмотрении реакции 17-37.

В *Organic Syntheses* такие реакции не описаны. См. OS VIII, 597 об обратных реакциях.

⁴⁴ См. Krois, D.; Lehner, H. *Monatsh. Chem.* 1982, 113, 1019.

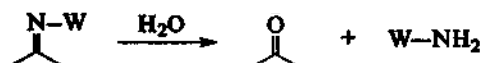
⁴⁵ Turro, N. J.; Hammond, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 1028. Обзор, посвященный химии циклопропанов: Wasserman, H. H.; Clark, G. M.; Turley, P. C. *Top. Curr. Chem.* 1974, 47, 73.

⁴⁶ Sørensen, P. E.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 4675; Lowry, T. H.; Richardson, K. S. *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3rd ed., Harper and Row, NY, 1987, pp. 662–680. Теоретическое рассмотрение вопроса см. в Wolfe, S.; Kim, C.-K.; Yang, K.; Weinberg, N.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 4240.

⁴⁷ Jencks, W. P. *Acc. Chem. Res.* 1976, 9, 425.

16-2 Гидролиз двойной связи углерод–азот⁴⁸

Оксо-де-алкилимино-дизамещение и т. п.



Соединения, содержащие двойные связи C=N, можно гидролизовать до соответствующих альдегидов или кетонов⁴⁹. В случае иминов (W = R или H) гидролиз идет легко и осуществляется под действием воды. Если W = H, имины редко бывают достаточно устойчивыми для выделения и гидролиз обычно происходит *in situ*. Гидролиз оснований Шиффа (W = Ar) затруднен и требует кислотного или основного катализа. Легко гидролизуются также оксимы (W = OH), арилгидразоны (W = NHA_r) и особенно семикарбазоны (W = NHCONH₂). Часто для связывания выделяющегося амина добавляют реакционноспособный альдегид. Для этой цели широко применяют формальдегид.

Для расщепления связей C=N используют и ряд других реагентов⁵⁰, особенно в тех случаях, когда субстрат плохо гидролизруется в условиях кислотного или щелочного катализа или содержит другие функциональные группы, которые неустойчивы в этих условиях. В частности, превращение оксимов в соответствующие альдегиды и кетоны⁵¹ осуществляется водной фосфорной кислотой без органического сорастворителя⁵², иодной кислотой⁵³, ДАБЦО–Br₂⁵⁴, БСИ в воде⁵⁵, хлорамином-T⁵⁶, HCOOH на SiO₂ в условиях микроволнового облучения⁵⁷ и 20%-м раствором I₂ в воде, содержащей додецилсульфат натрия⁵⁸, или в ионной жидкости на SiO₂⁵⁹. Используют соединения переходных металлов, в частности Sb⁶⁰, Co⁶¹, Hg⁶², Bi⁶³, Cu⁶⁴ или Zn⁶⁵. Очень эффективно применение окислителей, таких

⁴⁸ См. обзор: Khose, S.; Ruoho, A. E. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2003, 35, 527.

⁴⁹ О родстве к протонам иминов см. Hammerum, S.; Selling, T. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 6002.

⁵⁰ Список реагентов со ссылками приведен в Ranu, B. C.; Sarkar, D. C. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 878.

⁵¹ См. обзор: Corsaro, A.; Chiacchio, U.; Pistarà, V. *Synthesis* 2001, 1903.

⁵² Bhar, S.; Guha, S. *Synth. Commun.* 2005, 35, 1183.

⁵³ Li, Z.; Ding, R.-B.; Xing, Y.-L.; Shi, S.-Y. *Synth. Commun.* 2005, 35, 2515.

⁵⁴ Heravi, M. M.; Derikvand, F.; Ghassemzadeh, M. *Synth. Commun.* 2006, 36, 581.

⁵⁵ Bandgar, B. P.; Makone, S. S. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2000, 32, 391.

⁵⁶ Padmavathi, V.; Reddy, K. V.; Padmaja, A.; Venugopalan, P. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 1567.

⁵⁷ Реакция без участия растворителя. См. Zhou, J.-F.; Tu, S.-J.; Feng, J.-C. *Synth. Commun.* 2002, 32, 959.

⁵⁸ Gogoi, P.; Hazarika, P.; Konwar, D. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 1934.

⁵⁹ Li, D.; Shi, F.; Guo, S.; Deng, Y. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 265; Li, D.; Shi, F.; Deng, Y. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6791.

⁶⁰ Narsaiah, A. V.; Nagaiah, K. *Synthesis* 2003, 1881.

⁶¹ Mukai, C.; Nomura, I.; Kataoka, O.; Hanaoka, M. *Synthesis* 1999, 1872.

⁶² De, S. K. *Synth. Commun.* 2004, 34, 2289.

⁶³ См. Arnold, J. N.; Hayes, P. D.; Kohaus, R. L.; Mohan, R. S. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 9173.

⁶⁴ Hashemi, M. M.; Beni, Y. A. *Synth. Commun.* 2001, 31, 295; Tamami, B.; Kiasat, A. R. *Synth. Commun.* 2000, 30, 4129.

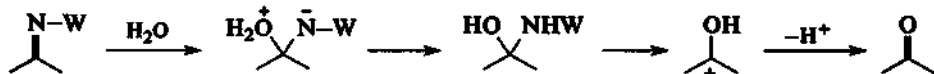
⁶⁵ Tamami, B.; Kiasat, A. R. *Synth. Commun.* 2000, 30, 4129.

как KMnO_4 на Al_2O_3 ⁶⁶, перманганат тетраалкиламмония⁶⁷ и бихромат хинолина⁶⁸. Также используют щелочной H_2O_2 ⁶⁹.

Фенилгидразоны превращают в кетоны с помощью оксона и KHCO_3 ⁷⁰, полимерно-связанных солей иодония⁷¹ или KMnO_4 на влажном SiO_2 ⁷². Диметилгидразоны превращают в кетоны $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ в хлороформе⁷³ и $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{NaI}$ в ацетонитриле с 1% воды⁷⁴. Гидразоны (например, (*R*)-(+)-2-метоксиметил-1-пирролидинамин и (*S*)-(-)-изомер, реакция 10-68, п. 4) можно гидролизовать водным CuCl_2 ⁷⁵. Тозилгидразоны гидролизуются до соответствующих кетонов водным ацетоном и эфиром BF_3 ⁷⁶, так же как и другими реагентами⁷⁷.

Семикарбазоны расщепляются хлорхроматом аммония на оксиде алюминия⁷⁸, $(\text{Bu}_4\text{N})_2\text{S}_2\text{O}_8$ ⁷⁹, $\text{Mg}(\text{HSO}_4)_2$ на влажном SiO_2 ⁸⁰ или SbCl_3 в условиях микроволнового облучения⁸¹.

Гидролиз двойных связей углерод-азот включает первоначальное присоединение воды с последующим элиминированием азотсодержащего фрагмента:



Таким образом, это пример реакции типа А, общая схема которой приведена выше⁸². В отдельных случаях возможны вариации в последовательности стадий в зависимости от того, проводится ли реакция при катализе кислотами или основаниями, а также и от других условий⁸³.

⁶⁶ См. Imanzadeh, G. H.; Hajipour, A. R.; Mallakpour, S. E. *Synth. Commun.* 2003, 33, 735.

⁶⁷ Hajipour, A. R.; Mallakpour, S. E.; Khoei, E. *Synth. Commun.* 2002, 32, 9.

⁶⁸ Sadeghi, M. M.; Mohammadpour-Baltork, I.; Azarm, M.; Mazidi, M. R. *Synth. Commun.* 2001, 31, 435. См. также Zhang, G.-S.; Yang, D.-H.; Chen, M.-F. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1998, 30, 713.

⁶⁹ Ho, T. *Synth. Commun.* 1980, 10, 465.

⁷⁰ Hajipour, A. R.; Mahboubghah, N. *Org. Prep Proceed. Int.* 1999, 31, 112.

⁷¹ Chen, D.-J.; Cheng, D.-P.; Chen, Z.-C. *Synth. Commun.* 2001, 31, 3847.

⁷² Hajipour, A. R.; Adibi, H.; Ruoho, A. E. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4553.

⁷³ Nasreen, A.; Adapa, S. R. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1999, 31, 573.

⁷⁴ Kamal, A.; Ramana, K. V.; Arifuddin, M. *Chem. Lett.* 1999, 827.

⁷⁵ Enders, D.; Hundertmark, T.; Lazny, R. *Synth. Commun.* 1999, 29, 27.

⁷⁶ Sacks, C. E.; Fuchs, P. L. *Synthesis* 1976, 456.

⁷⁷ См. Chandrasekhar, S.; Reddy, Ch. R.; Reddy, M. V. *Chem. Lett.* 2000, 430; Jiricny, J.; Otere, D. M.; Reese, C. B. *Synthesis* 1970, 919.

⁷⁸ Zhang, G.-S.; Gong, H.; Yang, D.-H.; Chen, M.-F. *Synth. Commun.* 1999, 29, 1165; Gong, H.; Zhang, G.-S. *Synth. Commun.* 1999, 29, 2591.

⁷⁹ Chen, F.-E.; Liu, J.-P.; Fu, H.; Pertg, Z.-Z.; Shao, L.-Y. *Synth. Commun.* 2000, 30, 2295.

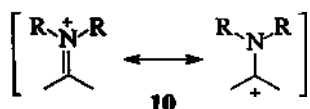
⁸⁰ Shirini, F.; Zolfigol, M. A.; Mallakpour, B.; Mallakpour, S. E.; Hajipour, A. R.; Baltork, I. M. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1555.

⁸¹ Mitra, A. K.; De, A.; Karchaudhuri, N. *Synth. Commun.* 2000, 30, 1651.

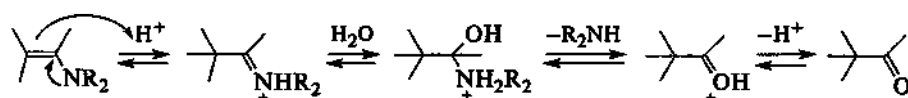
⁸² Обзоры по механизмам: Bruylants, A.; Feytmants-de Medicis, E. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, Wiley, NY, 1970, pp. 465-504; Salomaa, P. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbonyl Group* pt. 1, Wiley, NY, 1966, pp. 199-205.

⁸³ См. Sayer, J. M.; Conlon, E. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 3592.

Какая стадия является лимитирующей, также зависит от кислотности и от природы группы W и других групп, соединенных с карбонилом⁸⁴.



Предположение о том, что гидролиз иминиевых ионов (10)⁸⁵ будет проходить довольно легко в силу того, что одна из резонансных форм несет положительный заряд на атоме углерода, подтвердилось — реакция с водой идет при комнатной температуре⁸⁶. Катализируемый кислотой гидролиз енаминов (последняя стадия реакции Сторка, реакция 10-69) включает образование иминиевых ионов⁸⁷.



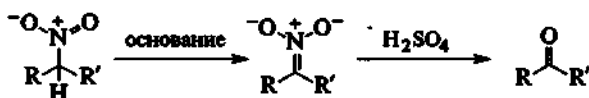
Таким образом, механизм гидролиза енаминов аналогичен механизму гидролиза виниловых простых эфиров (реакция 10-6).

OS I, 217, 298, 318, 381; II, 49, 223, 234, 284, 310, 333, 395, 519, 522; III, 626, 818; IV, 120; V, 139, 277, 736, 758; VI, 1, 358, 640, 751, 901, 932; VII, 8; 65, 108, 183; 67, 33; 76, 23.

OS II, 24; IV, 819; V, 273; VI, 910.

16-3 Гидролиз алифатических нитросоединений

Оксо-де-гидро-, нитро-дизамещение



Первичные или вторичные алифатические нитросоединения гидролизуются соответственно до альдегидов и кетонов при обработке серной кислотой их сопряженных оснований. Это реакция Нефа⁸⁸. Третичные алифатические нитросоединения не вступают в эту реакцию, так как их нельзя превратить

⁸⁴ Cordes, E. H.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2843.

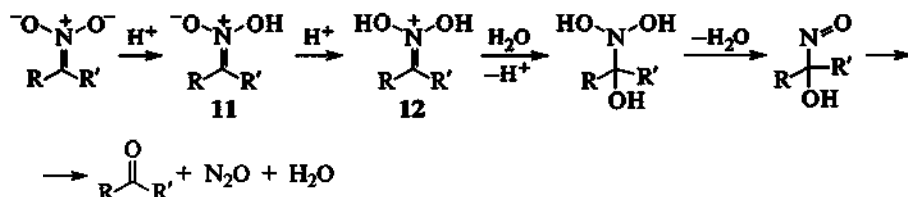
⁸⁵ Обзор по иминиевым ионам: Böhme, H.; Haake, M. *Adv. Org. Chem.* 1976, 9, pt. 1, 107.

⁸⁶ Hauser, C. R.; Lednicher, D. *J. Org. Chem.* 1959, 24, 46. Об изучении механизмов см. в Gopalakrishnan, G.; Hogg, J. L. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 768.

⁸⁷ Sollenberger, P. Y.; Martin, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 4261. Обзор, посвященный гидролизу енаминов: Stamhuis, E. J.; Cook, A. G. в Cook, A. G. *Enamines*, 2nd ed., Marcel Dekker, NY, 1988, pp. 165–180.

⁸⁸ См. Pinnick, H. W. *Org. React.* 1990, 38, 655; Haines, A. H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*, Academic Press, NY, 1988, pp. 220–231, 416–419.

в сопряженные основания. Как и в реакции 16-2, здесь происходит гидролиз двойной связи C=N. Возможный механизм реакции включает первоначальное образование *аци-формы* нитросоединения (11)⁸⁹:



В некоторых случаях были выделены интермедиаты типа 12⁹⁰.

Разработан ряд альтернативных методов превращения нитросоединений в альдегиды и кетоны, дающих более высокие выходы продукта и меньше побочных реакций⁹¹. К таким методам относятся обработка нитросоединений основным H₂O₂ в ионной жидкости⁹², 30%-м H₂O₂-K₂CO₃⁹³, ДБУ в ацетонитриле⁹⁴ или ГЦА⁹⁵.

При обработке первичных нитросоединений серной кислотой без предварительного превращения их в сопряженные основания получают карбоновые кислоты. Интермедиатами в этой реакции являются гидроксамовые кислоты; их можно выделить, поэтому такое взаимодействие может служить и методом синтеза этих кислот⁹⁶. Как реакция Нефа, так и процесс, приводящий к гидроксамовой кислоте, включают образование *аци-формы*; различие в продуктах обусловлено различием в кислотности, например переход от 2М раствору серной кислоты к 15,5М приводит к тому, что вместо альдегида получается гидроксамовая кислота⁹⁷. Механизм реакции, приводящей к гидроксамовой кислоте, достоверно неизвестен, но поскольку для его реализации требуется высокая кислотность, то возможно, что дальнейшему протонированию подвергается протонированная *аци-форма* нитросоединения.

OS VI, 548; VII, 414. См. также OS IV, 573.

⁸⁹ Hawthorne, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 2510. Также см. van Tamelen, E. E.; Thiede, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 2615; Sun, S. F.; Folliard, J. T. *Tetrahedron* 1971, 27, 323.

⁹⁰ Feuer, H.; Spinicelli, L. F. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2091.

⁹¹ См. обзор: Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* 2004, 60, 1017.

⁹² Bortolini, O.; De Nino, A.; Garofalo, A.; Maiuolo, L.; Russo, B. *Synth. Commun.* 2010, 40, 2483.

⁹³ Olah, G. A.; Arvanaghi, M.; Vankar, Y. D.; Prakash, G. K. S. *Synthesis* 1980, 662.

⁹⁴ Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Petrini, M. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5233.

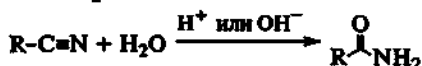
⁹⁵ Olah, G. A.; Gupta, B. G. B. *Synthesis* 1980, 44.

⁹⁶ См. Sosnovsky, G.; Krogh, J. A. *Synthesis* 1980, 654.

⁹⁷ Kornblum, N.; Brown, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 1742. См. также Edward, J. T.; Tremaine, P. H. *Can J. Chem.* 1971, 49, 3483, 3489, 3493.

16-4 Гидролиз нитрилов

N,N-Дигидро-С-оксо-диприсоединение



Гидроксид, оксо-де-нитрило-тризамещение



Гидролиз нитрилов приводит либо к амидам, либо к карбоновым кислотам⁹⁸. Первоначально образуется амид, но поскольку эти соединения также гидролизуются при обработке кислотами или основаниями, то обычно конечным продуктом в этих реакциях является карбоновая кислота. Если желательнее получить именно кислоту⁹⁹, то лучше всего в качестве реагента использовать водный раствор гидроксида натрия, содержащий 6–12% H_2O_2 , хотя часто проводят и катализируемый кислотой гидролиз. Реакция нитрилов со смесью трифторуксусная кислота — уксусная кислота — серная кислота с последующей обработкой водой дает соответствующий амид¹⁰⁰. Катализируемый Rh гидролиз в водном изопропиловом спирте ведет к амидам¹⁰¹. Описан «сухой» гидролиз нитрилов¹⁰². Сообщалось об образовании амидов при ферментативном гидролизе нитрилазой (ZmNIT2)¹⁰³. Нитрилы можно гидролизовать до карбоновых кислот без затрагивания присутствующей сложноэфирной функциональной группировки и при использовании тетрачлор- и тетрафторфталевых кислот¹⁰⁴.

Гидролиз циангидринов $[RCH(OH)CN]$ обычно проводят в кислых условиях, так как основные условия приводят к обратному превращению циангидринов в альдегид и CN^- . Однако циангидрины можно гидролизовать в основных условиях боратами натрия или щелочными борами¹⁰⁵.

Известен ряд методов, которые позволяют остановить реакцию на стадии образования амида¹⁰⁶. К ним относится использование концентрированной серной кислоты, 2 мол. экв. хлортриметилсилана с после-

⁹⁸ См. Zil'berman, E. N. *Russ. Chem. Rev.* 1984, 53, 900; Compagnon, P. L.; Miocque, M. *Ann. Chim. (Paris)* 1970, [14] 5, 11, 23.

⁹⁹ Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1986–1987.

¹⁰⁰ Moorthy, J. N.; Singhal, N. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 1926.

¹⁰¹ Goto, A.; Endo, K.; Saito, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 3607.

¹⁰² Chemat, F.; Poux, M.; Berlan, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1996, 1781; 1994, 2597.

¹⁰³ Mukherjee, C.; Zhu, D.; Biehl, E. R.; Parmar, R. R.; Hua, L. *Tetrahedron* 2006, 62, 6150. Также см. Black, G. W.; Gregson, T.; McPake, C. B.; Perry, J. J.; Zhang, M. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 1639.

¹⁰⁴ Rounds, W. D.; Eaton, J. T.; Urbanowicz, J. H.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 6557.

¹⁰⁵ Jammot, J.; Pascal, R.; Commeyras, A. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 563.

¹⁰⁶ См. Beckwith, A. L. J. в Zabicky, J. *The Chemistry of Amides*, Wiley, NY, 1970, pp. 119–125. Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1988–1990.

дующей обработкой H_2O^{107} , водного раствора NaOH с PEG_{400} (полиэтиленгликоль) в условиях микроволнового облучения¹⁰⁸, нагревание с нейтральным оксидом алюминия¹⁰⁹ или сухого HCl с последующей обработкой водой. Такого же результата можно добиться с помощью воды и некоторых ионов металлов¹¹⁰ или их комплексов, в частности In^{111} , Au^{112} или Ru^{113} . Другие реагенты включают $\text{MnO}_2/\text{SiO}_2$ с микроволновым облучением¹¹⁴ или $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ в HOAc^{115} . Амиды получают в реакции нитрата железа с аминами¹¹⁶.

Нитрилы превращаются в тиоамиды $[\text{ArC}(=\text{S})\text{NH}_2]$ при действии сульфида аммония $[(\text{NH}_4)_2\text{S}]$ в метаноле в условиях микроволнового облучения¹¹⁷. Тиоамиды также получают с использованием пентасульфида фосфора¹¹⁸.

В аналогичных реакциях из тиоцианатов получают тиокарбаматы¹¹⁹: $\text{R-S-C}\equiv\text{N} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{R-S-CO-NH}_2$. Гидролиз цианамидов приводит к аминам, которые получают при разложении промежуточно образующих карбаминных кислот: $\text{R}_2\text{NCN} \rightarrow [\text{R}_2\text{NCOOH}] \rightarrow \text{R}_2\text{NH}$.

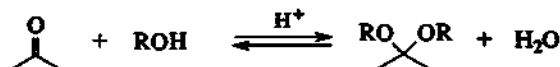
OS I, 21, 131, 201, 289, 321, 336, 406, 436, 451; II, 29, 44, 292, 376, 512, 586 (см., однако, V, 1054), 588; III, 34, 66, 84, 88, 114, 221, 557, 560, 615, 851; IV, 58, 93, 496, 506, 664, 760, 790; V, 239; VI, 932; 76, 169. См. также OS III, 609; IV, 359, 502; 66, 142.

Б. Атака группой OR (присоединение ROH)

16-5 Присоединение спиртов к альдегидам и кетонам

Диалкокс-де-оксо-диприсоединение

Дитиоалкил-де-оксо-диприсоединение



При обработке альдегидов и кетонов спиртами в присутствии кислотных катализаторов получают соответственно ацетали и кетали¹²⁰. Кислоты

¹⁰⁷ Basu, M. K.; Luo, F.-T. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 3005.

¹⁰⁸ Bendale, P. M.; Khadilkar, B. M. *Synth. Commun.* 2000, 30, 1713.

¹⁰⁹ Wligus, C. P.; Downing, S.; Molitor, E.; Bains, S.; Pagni, R. M.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3469.

¹¹⁰ См. McKenzie, C. J.; Robson, R. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 112.

¹¹¹ Kim, E. S.; Lee, H. S.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 1589.

¹¹² Ramón, R. S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chemistry: Eur. J.* 2009, 15, 8695.

¹¹³ См. Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Chemistry: Eur. J.* 2009, 15, 1582.

¹¹⁴ О реакциях без растворителя см. в Khadilkar, B. M.; Madyar, V. R. *Synth. Commun.* 2002, 32, 1731.

¹¹⁵ Plummer, B. F.; Menendez, M.; Songster, M. J. *Org. Chem.* 1989, 54, 718.

¹¹⁶ Allen, C. L.; Lapkin, A. A.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 4262.

¹¹⁷ Bagley, M. C.; Chapaneri, K.; Glover, C.; Merritt, E. A. *Synlett* 2004, 2615.

¹¹⁸ Kaboudin, B.; Elhamifar, D. *Synthesis* 2006, 224.

¹¹⁹ Zil'berman, E. N.; Lazaris, A. Ya. *J. Gen. Chem. USSR* 1963, 33, 1012.

¹²⁰ В целях ознaкомления см. Meskens, F. A. J. *Synthesis* 1981, 501; Schmitz, E.; Eichhorn, I. в Patal, S. *The Chemistry of the Ether Linkage*, Wiley, NY, 1967, pp. 309–351.

Льюиса — производные Ti^{121} , Cu^{122} , In^{123} , Ru^{124} или Co^{125} — можно также использовать в сочетании со спиртами. Для осуществления этих превращений в отсутствие кислот применяют органические катализаторы¹²⁶. Реакция обратима — под действием кислоты ацетали и кетали гидролизуются¹²⁷. В случае небольших молекул неразветвленных альдегидов равновесие смещено вправо. Для синтеза кеталей и ацеталей более крупных молекул равновесие необходимо смещать; для этого удаляют воду обычной или азеотропной отгонкой либо применяют осушительные агенты, такие как Al_2O_3 или молекулярные сита¹²⁸. Основания не катализируют реакцию ни в прямом, ни в обратном направлении, поэтому большинство ацеталей и кеталей устойчиво к действию оснований, хотя они легко гидролизуются в присутствии кислот. Вследствие этого данная реакция используется в качестве метода защиты альдегидных и кетонных функциональных групп от действия оснований. Реакция находит широкое применение.

Большинство альдегидов легко превращаются в ацетали¹²⁹. С кетонами процесс протекает сложнее, по-видимому, из-за стерических факторов, и реакцию часто не удается провести, хотя этим методом синтезированы многие кетали, в частности из циклических кетонов¹³⁰. Субстрат может содержать многие другие функциональные группы, которые при этом не затрагиваются. С участием 1,2- и 1,3-гликолей получают циклические ацетали и кетали (1,3-диоксаланы¹³¹ и 1,3-диоксаны¹³² соответственно) и этот процесс часто используют для защиты альдегидов и кетонов. Хиральные диоксаланы были получены из хиральных диолов¹³³. Диоксаланы синтезировали из кетонов в ионных жидкостях¹³⁴. Кетоны были превращены в диметилкетали путем электролиза с $NaBr$ в метаноле¹³⁵. Возможна внутримолекулярная реакция, при которой кетодиол или альдегидодиол генерируют бициклические кетали и ацетали.

¹²¹ Clerici, A.; Pastori, N.; Porta, O. *Tetrahedron* 2001, 57, 217.

¹²² Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8319.

¹²³ Gregg, B. T.; Golden, K. C.; Quin, J. F. *Tetrahedron* 2008, 64, 3287.

¹²⁴ De, S. K.; Gibbs, R. A. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8141.

¹²⁵ Velusamy, S.; Punniyamurthy, T. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4917.

¹²⁶ Kotke, M.; Schreiner, P. R. *Tetrahedron* 2006, 62, 434.

¹²⁷ См. Heravi, M. M.; Tajbakhsh, M.; Habibzadeh, S.; Ghassemzadeh, M. *Monat. Chem.* 2001, 132, 985.

¹²⁸ Каждый из этих методов проиллюстрирован множеством примеров в работе Meskens, F. A. J. *Synthesis* 1981, 501, pp. 502–505.

¹²⁹ Другие методы см. в Ott, J.; Tombo, G. M. R.; Schmid, B.; Venanzi, L. M.; Wang, G.; Ward, T. R. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 6151; Liao, Y.; Huang, Y.; Zhu, F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 493.

¹³⁰ В целях улучшения результатов при использовании кетонов создавали высокое давление: Dauben, W. G.; Gerdes, J. M.; Look, G. C. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4964. Другие методы см. в Otera, J.; Mizutani, T.; Nozaki, H. *Organometallics* 1989, 8, 2063; Thurkauf, A.; Jacobson, A. E.; Rice, K. C. *Synthesis* 1988, 233.

¹³¹ См. Gopinath, R.; Haque, Sk. J.; Patel, B. K. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 5842.

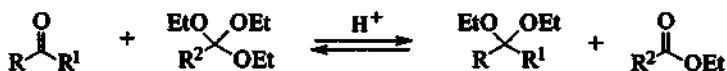
¹³² Wu, H.-H.; Yang, F.; Cui, P.; Tang, J.; He, M.-Y. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4963; Ishihara, K.; Hasegawa, A.; Yamamoto, H. *Synlett* 2002, 1296.

¹³³ Kurihara, M.; Hakamata, W. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 3413.

¹³⁴ См. Li, D.; Shi, F.; Peng, J.; Guo, S.; Deng, Y. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 3582.

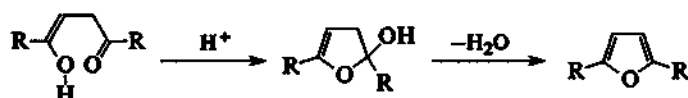
¹³⁵ Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Dmitriev, D. E.; Dorofeev, A. S.; Vereshchagin, A. N.; Nikishin, G. I. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 5557.

При обработке ацеталей или кеталей спиртами с более высокой молекулярной массой, чем спирты, использованные для получения этих соединений, можно провести переацеталирование (см. реакцию 10-13). Другой тип переацеталирования реализуется при действии на ацеталь или кеталь либо другого ацетала или кетала либо ортоэфира¹⁴³ в присутствии кислотного катализатора (показано на примере ортоэфиров):



Этот метод особенно полезен для превращения кетонов в кетали, так как прямая реакция кетона со спиртом часто дает неудовлетворительные результаты. В другом методе субстрат обрабатывают алкоксисиланом ($ROSiMe_3$) в присутствии триметилсилилтрифторметансульфоната¹⁴⁴. Муравьиная кислота реагирует со спиртами с образованием ортоформиатов.

При действии кислот на 1,4-дикетоны получаются фураны. Эта реакция представляет собой пример внутримолекулярного присоединения спирта к кетону, поскольку происходит присоединение енольной формы:

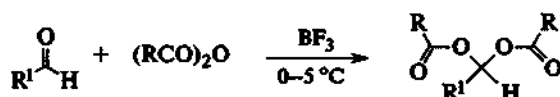


Аналогично из 1,5-дикетонов получаются пираны. Сопряженный 1,4-кетон (например, 1,4-дифенилбут-2-ен-1,4-дион) превращается в 2,5-дифенилфуран под действием муравьиной кислоты, 5% Pd/C, PEG₂₀₀ и серной кислоты в качестве катализатора в условиях микроволнового облучения¹⁴⁵. Отметим, что алкинилдикетоны превращаются в фураны в присутствии ацетата палладия(II)¹⁴⁶.

OS I, 1, 298, 364, 381; II, 137; III, 123, 387, 536, 644, 731, 800; IV, 21, 479, 679; V, 5, 292, 303, 450, 539; VI, 567, 666, 954; VII, 59, 149, 168, 177, 241, 271, 297; VIII, 357. См. также OS IV, 558, 588; VIII, 415.

16-6 Ацилирование альдегидов и кетонов

O-Ацил-C-ацилокси-присоединение



¹⁴³ См. DeWolfe, R. H. *Carboxylic Ortho Ester Derivatives*, Academic Press, NY, 1970, pp. 154-164. См. Karimi, B.; Ebrahimian, G. R.; Seradj, H. *Org. Lett.* 1999, 1, 1737; Leonard, N. M.; Oswald, M. C.; Freiberg, D. A.; Nattier, B. A.; Smith, R. C.; Mohan, R. S. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 5202.

¹⁴⁴ Kato, J.; Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* 1985, 743. См. также Torii, S.; Takagishi, S.; Inokuchi, T.; Okumoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1987, 60, 775.

¹⁴⁵ Rao, H. S. P.; Jothilingam, S. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 5392.

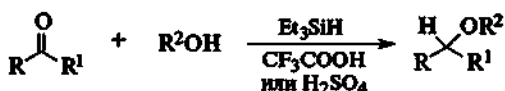
¹⁴⁶ Jeevanandam, A.; Narkunan, K.; Ling, Y.-C. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 6014. См. Arcadi, A.; Cerichelli, G.; Chiarini, M.; Di Giuseppe, S.; Marinelli, F. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 9195.

Альдегиды и кетоны можно превратить в *ацилалли* при действии ангидрида в присутствии протонных кислот¹⁴⁷, BCl₃¹⁴⁸, ПЦА¹⁴⁹, BF₃, LiBF₄¹⁵⁰ и кислот Льюиса, производных Fe¹⁵¹, In¹⁵², Cu¹⁵³, Bi¹⁵⁴, W¹⁵⁵ или Zr¹⁵⁶. Очень эффективным катализатором является N-хлорсукцинимид с тиомочевинной¹⁵⁷. Для получения ацилалей используется хлорная кислота на силикагеле¹⁵⁸. Сопряженные альдегиды превращаются в соответствующие ацилалли в ходе реакции с уксусным ангидридом и катализе FeCl₃¹⁵⁹. Обычно в реакцию не удается ввести кетоны, хотя известны исключения, когда в качестве реагента используют трифторуксусный ангидрид, который дает ацилалли с кетонами даже без катализатора¹⁶⁰.

OS IV, 489.

16-7 Восстановительное алкилирование спиртами

C-Гидро-О-алкил-присоединение



Альдегиды и кетоны можно превратить в простые эфиры при обработке спиртом и триэтилсиланом в присутствии сильной кислоты¹⁶¹ или при гидрировании в спиртовом растворе кислоты в присутствии оксида платины¹⁶². Формально процесс можно рассматривать как присоединение ROH с образованием полуацетала [RR'C(OH)OR²] с последующим восстановлением группы OH.

В этом смысле взаимодействие аналогично реакции 16-17. Гомоаллиловые эфиры образуются в катализируемой Fe реакции ацеталей с аль-

¹⁴⁷ См. Olah, G. A.; Mehrotra, A. K. *Syntheses* 1982, 962.

¹⁴⁸ Karimi, B.; Seradj, H.; Ebrahimian, G. R. *Synlett* 2000, 623.

¹⁴⁹ Roy, S. C.; Banerjee, B. *Synlett* 2002, 1677.

¹⁵⁰ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Venugopal, C.; Ramalingam, V. T. *Synlett* 2002, 604.

¹⁵¹ Trost, B. M.; Lee, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3671; Wang, C.; Li, M. *Synth. Commun.* 2002, 32, 3469.

¹⁵² Smith, B. M.; Graham, A. E. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 9317.

¹⁵³ Chandra, K. L.; Saravanan, P.; Singh, V. K. *Synlett* 2000, 359.

¹⁵⁴ Aggen, D. H.; Arnold, J. N.; Hayes, P. D.; Smoter, N. J.; Mohan, R. S. *Tetrahedron* 2004, 60, 3675.

¹⁵⁵ Реакцию без растворителя см. в Karimi, B.; Ebrahimian, G.-R.; Seradj, H. *Synth. Commun.* 2002, 32, 669.

¹⁵⁶ Smitha, G.; Reddy, Ch. S. *Tetrahedron* 2003, 59, 9571.

¹⁵⁷ Mei, Y.; Bentley, P. A.; Du, J. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 4199.

¹⁵⁸ Kamble, V. T.; Jamode, V. S.; Joshi, N. S.; Biradar, A. V.; Deshmukh, R. Y. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 5573.

¹⁵⁹ Trost, B. M.; Lee, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3671.

¹⁶⁰ Libman, J.; Sprecher, M.; Mazur, Y. *Tetrahedron* 1969, 25, 1679.

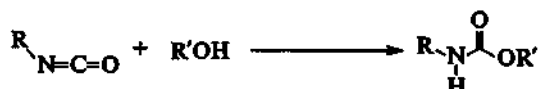
¹⁶¹ Doyle, M. P.; DeBruyn, D. J.; Kooistra, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 3659.

¹⁶² Goeden, L. J.; Linder, C. *Synlett* 2006, 3489. Другие методы см. в Loim, L. M.; Parnes, Z. N.; Vasil'eva, S. P.; Kursanov, D. N. *J. Org. Chem. USSR* 1972, 8, 902.

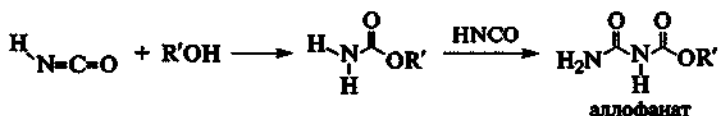
дегидами¹⁶³ и реакциях в ионных жидкостях¹⁶⁴. Индий катализирует реакцию альдегидов с аллилтриэтоксисиланом, ведущую к соответствующим эфирам¹⁶⁵. Эфиры получают в ходе восстановительной димеризации двух молекул альдегидов или кетонов (например, циклогексанон → дициклогексильный эфир). Это достигается при обработке субстрата триалкилсилана в присутствии катализатора¹⁶⁶.

16-8 Присоединение спиртов к изоцианатам

N-Гидро-С-алкокси-присоединение



При обработке изоцианатов спиртами получают карбаматы (замещенные уретаны). Эта прекрасная реакция находит широкое применение и дает хорошие выходы. Карбаматы часто используются как производные спиртов. Изоциановая кислота (HNCO) дает незамещенные карбаматы. Присоединение второго моля HNCO приводит к аллофанатам:



Изоцианаты можно генерировать *in situ* по реакции аминов с оксалилхлоридом; последующая реакция с HCl, а затем спиртом приводит к карбамату¹⁶⁷. Полиуретаны получают по реакции соединений, содержащих две группы NCO, с соединениями, содержащими две группы OH. Циклические карбаматы (например, 1,3-оксазин-2-оны) получают по реакции изоцианатов с оксетаном в присутствии Pd-катализатора¹⁶⁸. Изотиоцианаты аналогично образуют тиокарбаматы (RNHCSOR')¹⁶⁹, но эта реакция более медленная, чем для соответствующих изоцианатов. Изоцианаты реагируют с LiAlHSeH и затем с иодистым метилом, давая соответствующие селенокарбаматы (RNHCOSeMe)¹⁷⁰.

Детали механизма неясны¹⁷¹, хотя точно известно, что атом кислорода спирта атакует атом углерода изоцианата. Наличие водородных связей

¹⁶³ Spafford, M. J.; Anderson, E. D.; Lacey, J. R.; Palma, A. C.; Mohan, R. S. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8665.

¹⁶⁴ Anzalone, P. W.; Mohan, R. S. *Synthesis* 2005, 2661.

¹⁶⁵ Yang, M.-S.; Xu, L.-W.; Qiu, H.-Y.; Lai, G.-Q.; Jiang, J.-X. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 253.

¹⁶⁶ Sassaman, M. B.; Kotian, K. D.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 4314. См. также Kikugawa, Y. *Chem. Lett.* 1979, 415.

¹⁶⁷ Oh, L. M.; Spoors, P. G.; Goodman, R. M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4769.

¹⁶⁸ Larksarp, C.; Alper, H. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4152.

¹⁶⁹ См. Walter, W.; Bode, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1967, 6, 281. См. также Wynne, J. H.; Jensen, S. D.; Snow, A. W. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 3733.

¹⁷⁰ Koketsu, M.; Ishida, M.; Takakura, N.; Ishihara, H. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 486.

¹⁷¹ См. Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *Chem. Soc. Rev.* 1975, 4, 231.

усложняет кинетическую картину¹⁷². Присоединение ROH к карбаматам катализируется также металлоорганическими соединениями¹⁷³, светом¹⁷⁴, а в случае третичных ROH — алкоголятами лития¹⁷⁵ или бутиллитием¹⁷⁶.

OS I, 140; V, 162; VI, 95, 226, 788, 795.

16-9 Алкоголиз нитрилов

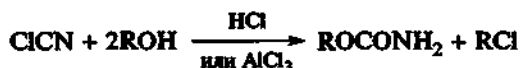
Алкокси, оксо-де-нитрило-тризамещение



Прибавление сухого HCl к смеси нитрила и спирта в отсутствие воды приводит к солянокислой соли иминоэфира (иминоэфиры называют также имидатами). Эта реакция носит название *синтеза Пиннера*¹⁷⁷. Свободный иминоэфир можно получить из соли действием слабого основания, такого как бикарбонат натрия; гидролиз соли водой в присутствии кислотного катализатора приводит к соответствующему сложному эфиру карбоновой кислоты. Если желательнее получить именно этот продукт, то вода может присутствовать в реакции с самого начала; в этом случае можно использовать водный раствор HCl, что устраняет необходимость прибавления сухого газообразного хлороводорода. Иминоэфиры синтезируют из нитрилов также под действием основных катализаторов¹⁷⁸.

Реакция находит широкое применение и хорошо идет для алифатических, ароматических и гетероциклических групп R, а также для нитрилов с кислородсодержащими функциональными группами. Применение этой реакции к нитрилам, содержащим карбоксильную группу, представляет собой хороший метод синтеза моноэфиров дикарбоновых кислот, причем этерифицированной оказывается только желаемая группа и в продукте не содержится ни диэфира, ни дикарбоновой кислоты.

Хлорциан (ClCN) взаимодействует со спиртами в присутствии кислотного катализатора, например сухого HCl или AlCl₃, с образованием карбаматов¹⁷⁹:



¹⁷² См. Donohoe, G.; Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1990, 1671 и ссылки, приведенные там же. См. также Sivakamasundari, S.; Ganesan, R. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 720.

¹⁷³ См. Kim, Y. H.; Park, H. S. *Synlett* 1998, 261; Duggan, M. E.; Imagire, J. S. *Synthesis* 1989, 131.

¹⁷⁴ McManus, S. P.; Bruner, H. S.; Coble, H. D.; Ortiz, M. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 1428.

¹⁷⁵ Bailey, W. J.; Griffith, J. R. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2690.

¹⁷⁶ Nikoforov, A.; Jirovetz, L.; Buchbauer, G. *Liebigs Ann. Chem.* 1989, 489.

¹⁷⁷ См. Compagnon, P. L.; Mlocque, M. *Ann. Chim. (Paris)* 1970, [14] 5, 23, pp. 24–26. Обзор, посвященный иминоэфирам: Neilson, D. G. в Patai, S. *The Chemistry of Amidines and Imidates*, Wiley, NY, 1975, pp. 385–489.

¹⁷⁸ Schaefer, F. C.; Peters, G. A. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 412.

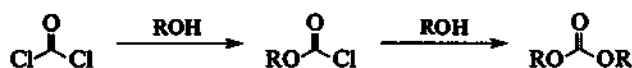
¹⁷⁹ См. Fuks, R.; Hartemink, M. A. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1973, 82, 23.

Присоединение спиртов к нитрилам может происходить и по другому пути (реакция 16-91).

OS I, 5, 270; II, 284, 310; IV, 645; VI, 507; VIII, 415.

16-10 Получение карбонатов и ксантогенатов

Ди-С-алкокси-присоединение; S-металло-С-алкокси-присоединение



Реакция фосгена со спиртом приводит к галоформным эфирам, а реакция со вторым эквивалентом спирта — к карбонатам. Эта реакция родственна реакции ацильного присоединения к ацилхлоридам в реакции 16-98. Важным примером служит получение карбобензоксихлорида ($\text{PhCH}_2\text{OCOC}\text{Cl}$; Cbz — это остаток бензиловой кислоты, PhCH_2OCO) из фосгена и бензилового спирта. В реакции CbzCl с аминами образуется бензилкарбамат, N-Cbz, который широко используется для защиты аминогрупп в пептидном синтезе. Когда спирт реагирует с определенным алкилгалогенидом (например, бензилхлоридом) и CO_2 в присутствии Cs_2CO_3 и иодида *трет*-бутиламмония образуется смешанный карбонат¹⁸⁰.

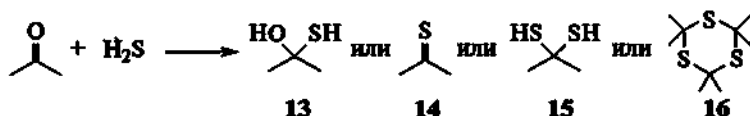
Присоединение спиртов к сероуглероду ($\text{S}=\text{C}=\text{S}$) в присутствии оснований приводит к ксантогенатам¹⁸¹. Часто основанием служит HO^- , но в некоторых случаях лучшие результаты дает использование метилсульфинил-карбаниона (MeSOCH_2^-)¹⁸². В присутствии алкилгалогенида (RX) непосредственно образуются эфиры ксантогенатов (ROCSSR'). Аналогичным образом алкоксид-ионы присоединяются к CO_2 с образованием солей сложных эфиров угольной кислоты (ROCOO^-).

OS V, 439; VI, 207, 418; VII, 139.

B. Серосодержащие нуклеофилы

16-11 Присоединение сероводорода и тиолов к карбонильным соединениям

O-Гидро-С-меркапто-присоединение, тиоксо-де-оксо-дизамещение, димеркапто-де-оксо-дизамещение и карбонил-тритиан-трансформация



Присоединение сероводорода к альдегидам или кетонам приводит к различным соединениям. Наиболее часто получают тритиан (16)¹⁸³. Геминальные дитиолы (15) намного более стабильны, чем соответствующие

¹⁸⁰ Kim, S. i.; Chu, F.; Dueno, E. E.; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4578.

¹⁸¹ См. Dunn, A. D.; Rudolf, W. *Carbon Disulphide in Organic Chemistry*, Ellis Horwood, Chichester, 1989, pp. 316–367.

¹⁸² Meurling, P.; Sjöberg, B.; Sjöberg, K. *Acta Chem. Scand.* 1972, 26, 279.

¹⁸³ Campaigne, E.; Edwards, B. E. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 3760.

гидраты или α -гидрокситиолы¹⁸⁴. Их получали обработкой кетонов H_2S под давлением¹⁸⁵ или в мягких условиях с использованием катализа HCl ¹⁸⁶. Как правило, тиолы присоединяют к альдегидам и кетонам для синтеза полумеркапталей $[\text{CH}(\text{OH})\text{SR}]$ и тиоацеталей $[\text{CH}(\text{SR})_2]$ (реакция 16-5), но этим способом неудобно получать тиокетоны (14). α -Гидрокситиолы (13) можно получать из полихлор- и полифторальдегидов или кетонов¹⁸⁷. Геминальные гидрокситиолы (например, 13) довольно нестабильны, и их достаточно трудно синтезировать.

Тиолы присоединяются к альдегидам и кетонам, давая полумеркапталы и тиоацетали. Полумеркапталы обычно нестабильны¹⁸⁸, хотя они более устойчивы, чем соответствующие полуацетали и в некоторых случаях могут быть выделены¹⁸⁹. Чаще выделяемым продуктом этой реакции является дитиоацеталь, который, подобно ацеталю, получаемым по реакции со спиртами, стабилен в присутствии оснований. Однако очень сильные основания могут отнимать протон от атома углерода, расположенного между двумя атомами серы, $(-\text{S}-\text{CHR}-\text{S}-)$ ¹⁹⁰, с образованием соответствующего карбаниона (см. реакцию 10-71). Величина pK_a таких протонов составляет порядка 31–37¹⁹¹, что требует использования сильного основания; депротонирование часто происходит очень медленно. Как правило, в реакции альдегидов и кетонов с тиолами в качестве катализатора применяют кислоты Льюиса (например, эфират трехфтористого бора, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$)¹⁹² для образования дитиоацеталей¹⁹³ или кеталей. Дитиоацетали также получают из альдегидов или кетонов при обработке тиолами в присутствии катализаторов TiCl_4 ¹⁹⁴, SiCl_4 ¹⁹⁵, LiBF_4 ¹⁹⁶, $\text{Al}(\text{OTf})_3$ ¹⁹⁷, толуолсульфокислоты на силикагеле в дихлорметане¹⁹⁸ и щавелевой кислоты¹⁹⁹. Аналогичные реакции с использованием

¹⁸⁴ О соединении 15 см. Mayer, R.; Hiller, G.; Nitzschke, M.; Jentzsch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1963, 2, 370.

¹⁸⁵ Cairns, T. L.; Evans, G. L.; Larchar, A. W.; McKusick, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 3982.

¹⁸⁶ Campaigne, E.; Edwards, B. E. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 3760; Demuyne, M.; Vialle, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1967, 1213.

¹⁸⁷ Harris Jr., J. F. *J. Org. Chem.* 1960, 25, 2259.

¹⁸⁸ См., например, Fournier, L.; Lamaty, G.; Nata, A.; Roque, J. P. *Tetrahedron* 1975, 31, 809.

¹⁸⁹ См., например, Field, L.; Sweetman, B. J. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 1799.

¹⁹⁰ Truce, W. E.; Roberts, F. E. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 961.

¹⁹¹ Streitwieser Jr., A.; Caldwell, R. A.; Granger, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 3578; Streitwieser, Jr., A.; Maskornick, M. J.; Ziegler, G. R. *Tetrahedron Lett.* 1971, 3927; Ward, H. R.; Lawler, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 5517.

¹⁹² Fujita, E.; Nagao, Y.; Kaneko, K. *Chem. Pharm. Bull.* 1978, 26, 3743; Corey, E. J.; Bock, M. G. *Tetrahedron Lett.* 1975, 2643.

¹⁹³ См. Samajdar, S.; Basu, M. K.; Becker, F. F.; Banik, N. K. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4425.

¹⁹⁴ Kumar, V.; Dev, S. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 1289.

¹⁹⁵ Ku, B.; Oh, D. Y. *Synth. Commun.* 1989, 433.

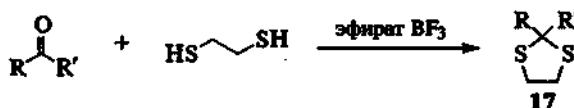
¹⁹⁶ См. Kazaraya, K.; Tsuji, S.; Sato, T. *Synlett* 2004, 1640.

¹⁹⁷ Реакция без растворителя. См.: Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Kohmarch, G. *Synth. Commun.* 2003, 33, 167.

¹⁹⁸ Ali, M. H.; Goretti Gomes, M. *Synthesis* 2005, 1326.

¹⁹⁹ Miyake, H.; Nakao, Y.; Sasaki, M. *Chem. Lett.* 2007, 36, 104.

1,2-эандитиола или 1,3-пропандитиола ведут к 1,3-дитиоланам (17)²⁰⁰ или 1,3-дитианам²⁰¹. 3-(1,3-Дитиан-2-илиден)пентан-2,4-дион применяется как тиаоацетилирующий реагент для реакций в воде²⁰².



Дитиоацетали и дитиокетали используются как защитные группы для альдегидов и кетонов и после реакций с участием групп R или R', удаление защитной группы регенерирует карбонил²⁰³. Несмотря на то что обычный гидролиз — наиболее распространенный метод превращения тиокарбониллов в карбонилы, для этого превращения используются разнообразные реагенты²⁰⁴. К стандартным реагентам относятся кислоты Льюиса (например, хлорид алюминия, AlCl₃) и соли ртути (метод Кори—Сибакса)²⁰⁵. Среди других известны BF₃ · OEt₂ в водном ТГФ, содержащем оксид ртути (HgO)²⁰⁶, ГЦА²⁰⁷, хлорметилсилан и H₂O₂²⁰⁸, PhI(OAc)₂ в водном ацетоне²⁰⁹ и соли меди²¹⁰. В реакции альдегидов и кетонов с меркаптанами (тиоспиртами) образуются смешанные ацетали и кетали.

Тиаомиды превращаются в амиды с кислотой Каро (H₂SO₄) на SiO₂²¹¹. Например, 2-меркаптоэтанол (HSCH₂CH₂OH) ведет к оксатиоланам²¹², а из 3-меркаптопропанола (HSCH₂CH₂CH₂OH) получают оксатианы. Альтернативно тиокеталь можно десульфурить под действием никеля Ренея (реакция 14-27), и тогда общее превращение будет таким: C=O → CH₂ (реакция 19-70).

Тиокетоны (14) можно получить из некоторых кетонов (например, диарилкетон) при обработке H₂S и кислотном катализе, обычно HCl. Продукты, как правило, нестабильны и тримеризуются (в 16) или реагируют с воздухом. Тиаальдегиды²¹³ еще менее устойчивы и их выделить практически нельзя²¹⁴, хотя сообщалось о t-BuCHS, полученном в раст-

²⁰⁰ Kamal, A.; Chouhan, G. *Synlett* 2002, 474. См. обзор: Olsen, R. K.; Currie, Jr., J. O. в Patai, S. *The Chemistry of the Thiol Group*, pt. 2, Wiley, NY, 1974, pp. 521–532.

²⁰¹ См. Laskar, D. D.; De, S. K. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 1035, 2339.

²⁰² Dong, D.; Ouyang, Y.; Yu, H.; Liu, Q.; Wang, M.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4535.

²⁰³ См. Ganguly, N. C.; Datta, M. *Synlett* 2004, 659.

²⁰⁴ Corsaro, A.; Pistarà, V. *Tetrahedron* 1998, 54, 15027.

²⁰⁵ Seebach, D.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 231; Seebach, D. *Synthesis* 1969, 17.

²⁰⁶ Vedejs, E.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 366.

²⁰⁷ Ho, T.-L.; Ho, H. C.; Wong, C. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 791a.

²⁰⁸ Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Tajik, M. *Synthesis* 2010, 4282.

²⁰⁹ Shi, X.-X.; Wu, Q.-Q. *Synth. Commun.* 2000, 30, 4081.

²¹⁰ Besra, R. C.; Rudrawar, S.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6213; Oksdath-Mansilla, G.; Peñéfort, A. B. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 6150.

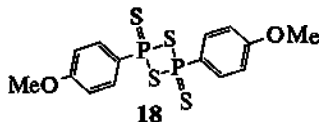
²¹¹ Movassagh, B.; Lakouraj, M. M.; Ghodrati, K. *Synth. Commun.* 2000, 30, 2353.

²¹² См. Ballini, R.; Bosica, G.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Righi, P.; Sartori, G. *Synthesis* 2001, 1826; Mondal, E.; Sahu, P. R.; Khan, A. T. *Synlett* 2002, 463.

²¹³ См. Usov, V. A.; Timokhina, L. V.; Voronkov, M. G. *Russ. Chem. Rev.* 1990, 59, 378.

²¹⁴ См. Muraoka, M.; Yamamoto, T.; Enomoto, K.; Takeshima, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1989, 1241 и ссылки, приведенные в этих работах.

воре, который существовал несколько часов при 20°C²¹⁵. Высокий выход тиокетонатов можно получить при обработке ациклических²¹⁶ кетонатов 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,2,3,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидом²¹⁷ (18, известен как реагент Лоуссона)²¹⁸. Тиокетонаты также можно синтезировать при обработке кетонатов P₄S₁₀²¹⁹, P₄S₁₀ и гексаметилдисульфидом²²⁰, P₄S₁₀ на оксиде алюминия²²¹ или оксимами либо различными гидразонами (общее превращение C=N⁻ → C=S)²²². Реагент 18 превращает группу C=O амидов и сложных эфиров²²³ в группу C=S²²⁴. Лактоны реагируют с 18 в присутствии гексаметилдисульфидом в условиях микроволнового облучения с образованием тиолатов²²⁵.



Для этого превращения можно использовать и другие реагенты, в том числе POCl₃ с последующей обработкой S(TMS)₂, в ходе которой лактамы превращаются в тиолактамы²²⁶ (TMS — триметилсилил). Обработка трифторметилсульфоновым ангидридом, а затем H₂S²²⁷ или водным S(NH₄)₂²²⁸ превращает амиды в тиоамиды, так же как и реакция с PSCl₂/H₂O/Et₃N в условиях микроволнового облучения без растворителя²²⁹. Карбоновые кислоты (RCOOH) можно сразу превратить в дитиокарбоновые эфиры (RCSSR')²³⁰ с умеренными выходами при действии P₄S₁₀ и первичного спирта (R'OH)²³¹.

Альдегиды и кетоны, имеющие α-атом водорода, можно превратить в соответствующие тиоэфиры енолов (19) при обработке тиолами в при-

²¹⁵ Vedejs, E.; Perry, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 1683. См. также Baldwin, J. E.; Lopez, R. C. G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 1029.

²¹⁶ Циклопентанон и циклогексанон дают разные продукты: Scheibye, S.; Shabana, R.; Lawesson, S.; Rømming, C. *Tetrahedron* 1982, 38, 993.

²¹⁷ См. Thomsen, I.; Clausen, K.; Scheibye, S.; Lawesson, S. *Org. Synth.* VII, 372.

²¹⁸ См. Jesberger, M.; Davis, T. P.; Barner, L. *Synthesis* 2003, 1929. Об изучении механизма см. Rauchfuss, T. B.; Zank, G. A. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 3445. См. Ozturk, T.; Ertas, E.; Mert, O. *Chem. Rev.* 2007, 107, 5210. О реакциях с фторированным реагентом Лоуссона см. Kaleta, Z.; Makowski, B. T.; Soós, T.; Dembinski, R. *Org. Lett.* 2006, 8, 1625.

²¹⁹ См. Scheeren, J. W.; Ooms, P. H. J.; Nivard, R. J. F. *Synthesis* 1973, 149.

²²⁰ Curphey, T. J. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6461.

²²¹ Polshettiwar, V.; Kaushik, M. P. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6255.

²²² См. Okazaki, R.; Inoue, K.; Inamoto, N. *Tetrahedron Lett.* 1979, 3673.

²²³ Обзор по тиоэфирам RC(=S)OR' см. в Jones, B. A.; Bradshaw, J. S. *Chem. Rev.* 1984, 84, 17.

²²⁴ Yde, B.; Yousif, N. M.; Pedersen, U. S.; Thomsen, I.; Lawesson, S.-O. *Tetrahedron* 1984, 40, 2047; Thomsen, I.; Clausen, K.; Scheibye, S.; Lawesson, S. *Org. Synth.* VII, 372.

²²⁵ Filippi, J.-J.; Fernandez, X.; Lizzani-Cuvelier, L.; Loiseau, A.-M. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6647.

²²⁶ Smith, D. C.; Lee, S. W.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 348.

²²⁷ Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 245.

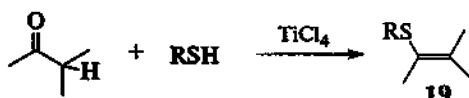
²²⁸ Charette, A. B.; Grenon, M. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 5792.

²²⁹ Pathak, U.; Pandey, L. K.; Tank, R. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 2890.

²³⁰ Обзор по дитиокарбоновым эфирам: Kato, S.; Ishida, M. *Sulfur Rep.* 1988, 8, 155.

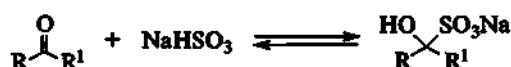
²³¹ Davy, H.; Metzner, P. *Chem. Ind. (London)* 1985, 824.

существовании TiCl_4 ²³². В сульфиды альдегиды и кетоны превращают при обработке тиолами и комплексом пиридин-боран, $\text{RCOR}' + \text{R}^2\text{SH} \rightarrow \text{RR}'\text{CHSR}^2$ ²³³, по реакции восстановительного алкилирования, аналогичной реакции 16-7.



OS II, 610; IV, 927; VI, 124, 372. См. также OS III, 332; IV, 967; V, 780; VI, 556; VIII, 302.

16-12 Образование продуктов присоединения бисульфита О-Гидро-С-сульфонато-присоединение



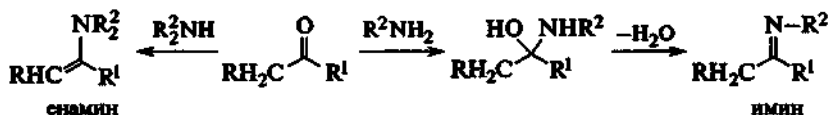
Продукты присоединения бисульфита образуются из альдегидов, метилкетонов, циклических кетонов (обычно 7-членных и меньших), α -кетозэфиров и изоцианатов при действии бисульфита натрия (NaHSO_3). Большинство других кетонов в реакцию не вступают, по-видимому, по стерическим причинам. Реакция обратима (в обратную сторону реакция протекает при обработке продукта присоединения либо кислотой, либо основанием)²³⁴, и может быть весьма полезной как метод очистки исходных соединений, поскольку продукты присоединения растворимы в воде, а многие примеси — нет²³⁵.

OS I, 241, 336; III, 438; IV, 903; V, 437.

Г. Атака группами NH_2 , NHR или NR_2 (присоединение NH_3 , RNH_2 или R_2NH)

16-13 Присоединение аминов к альдегидам и кетонам

Алкилимино-де-оксо-дизамещение



Присоединение аммиака²³⁶ к альдегидам и кетонам обычно не приводит к полезным продуктам. В соответствии со схемой, которой следуют аналогичные нуклеофилы, в качестве продуктов присоединения можно было

²³² Mukaiyama, T.; Saigo, K. *Chem. Lett.* 1973, 479.

²³³ Kikugawa, Y. *Chem. Lett.* 1981, 1157.

²³⁴ Об расщеплении ионообменными смолами см. Khusid, A. Kh.; Chizhova, N. V. *J. Org. Chem. USSR* 1985, 21, 37. Механизм обсуждается в Young, P. R.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 1228.

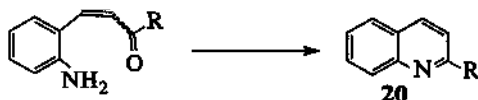
²³⁵ Реакция также использовалась для защиты альдегидной группы в присутствии кетогруппы: Chihara, T.; Wakabayashi, T.; Taya, K. *Chem. Lett.* 1981, 1657.

²³⁶ Обзор по использованию этого реагента в органическом синтезе: Jeyaraman, R. в Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 5, Wiley, NY, 1983, pp. 9–83.

ожидать *полуаминали*²³⁷, но эти соединения, как правило, неустойчивы. Кроме того, многие имины с атомом водорода на азоте самопроизвольно полимеризуются²³⁸.

В отличие от аммиака, первичные, вторичные и третичные амины могут присоединяться к альдегидам²³⁹ и кетонам с образованием различных продуктов. Первичные амины приводят к имиnam²⁴⁰, вторичные — к енаминам (см. реакцию 10-69). Такие имины довольно устойчивы и их, как правило, удается выделить. Однако в некоторых случаях, особенно если R — простая группа, они быстро разлагаются или полимеризуются, если только атом углерода или азота не связан хотя бы с одной арильной группой. Соединения, содержащие такую арильную группу, довольно стабильны. Их обычно называют *основаниями Шиффа*, и обсуждаемая реакция представляет собой наилучший метод синтеза этих веществ²⁴¹. Можно получать даже стерически затрудненные имины²⁴². Первоначально образующиеся N-замещенные полуаминали²⁴³ теряют воду и дают устойчивые основания Шиффа.

В общем случае кетоны реагируют медленнее, чем альдегиды, и для завершения реакции часто требуется более высокая температура и более продолжительное время²⁴⁴. Кроме того, нередко приходится смещать равновесие путем удаления воды или азеотропной отгонкой либо применением осушительных агентов, например $TiCl_4$ ²⁴⁵ или молекулярных сит²⁴⁶. Имины образуются из альдегидов и аминов при реакциях в ионных жидкостях²⁴⁷.



²³⁷ Эти соединения были обнаружены с помощью метода ^{13}C ЯМР: Chudek, J. A.; Foster, R.; Young, D. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1985, 1285.

²³⁸ Метанимин ($CH_2=NH$) стабилен в течение нескольких часов в растворе при $-95^\circ C$, но быстро разлагается уже при $-80^\circ C$: Brailon, B.; Lasne, M. C.; Ripoll, J. L.; Denis, J. M. *Nouv. J. Chim.* 1982, 6, 121. См. также Bock, H.; Dammel, R. *Chem. Ber.* 1987, 120, 1961.

²³⁹ Обзор реакций аминов с формальдегидом: Farrar, W. V. *Rec. Chem. Prog.* 1968, 29, 85. О синтезе иминов см. Kwon, M. S.; Kim, S.; Park, S.; Bosco, W.; Chidrala, R. K.; Park, J. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 2877; Kim, J. W.; He, J.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Chem. Lett.* 2009, 38, 920.

²⁴⁰ См. Dayagi, S.; Degani, Y. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, Wiley, NY, 1970, pp. 64–83; Reeves, R. L. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbonyl Group*, pt. 1, Wiley, NY, 1966, pp. 600–614. Также см. Ku, Y.-Y.; Grieme, T.; Pu, Y.-M.; Bhatia, A. V.; King, S. A. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 1471; Guzen, K. P.; Guarezemini, A. S.; Órfão, A. T. G.; Cella, R.; Pereira, C. M. P.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 1845.

²⁴¹ См. Lai, J. T. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1965.

²⁴² Love, B. E.; Ren, J. J. *Org. Chem.* 1993, 58, 5556.

²⁴³ См. Forlani, L.; Marianucci, E.; Todesco, P. E. *J. Chem. Res. (S)* 1984, 126.

²⁴⁴ См. Eisch, J. J.; Sanchez, R. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1848.

²⁴⁵ Weingarten, H.; Chupp, J. P.; White, W. A. *J. Org. Chem.* 1967, 32, 3246.

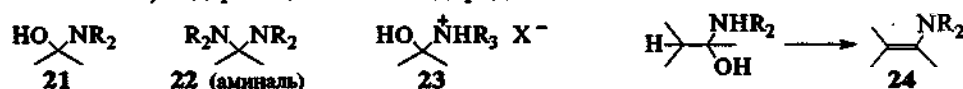
²⁴⁶ См. Roelofsen, D. P.; van Bekkum, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1972, 91, 605.

²⁴⁷ Andrade, C. K. Z.; Takada, S. C. S.; Alves, L. M.; Rodrigues, J. P.; Suarez, P. A. Z.; Branda, R. F.; Soares, V. C. D. *Synlett* 2004, 2135.

Реакция часто используется для замыкания цикла²⁴⁸. Примером может служить синтез хинолина по Фридлиндеру²⁴⁹, когда производные орто-алкениланилинов образуют хинолины (20)²⁵⁰. Из альдегидов и подходящих функционализированных илидов можно получать *in situ* производные алкенов²⁵¹. Ион пирилия реагирует с аммиаком или первичными аминами с образованием пиридиновых ионов²⁵² (реакция 10-57). Первичные амины реагируют с 1,4-дикетонами в условиях микроволнового облучения с образованием N-замещенных пирролов²⁵³. Аналогичные реакции идут в присутствии монтмориillonита KSF²⁵⁴ или при простом нагревании компонентов с *para*-толуолсульфокислотой²⁵⁵.

Реакция вторичных аминов с кетонами ведет к енаминам (см. реакцию 10-69)²⁵⁶. При присоединении вторичных аминов к альдегидам и кетонам первоначально получающиеся N,N-дизамещенные полуаминалы (21) не теряют воду, поскольку промежуточное соединение с ионом иминия не имеет протона на азоте, поэтому их можно выделить²⁵⁷. Однако обычно они оказываются неустойчивыми и в условиях проведения реакции взаимодействуют далее. Если молекула не содержит α -атом водорода, 21 превращается в более стабильный аминаль (22)²⁵⁸. Однако если молекула содержит α -атом водорода, то с его участием может происходить элиминирование воды (из 21) или RNH₂ (из 22), в результате чего образуется енамин 24²⁵⁹.

Это наиболее распространенный метод²⁶⁰ синтеза енаминов — такая реакция обычно происходит при обработке вторичным амином альдегида или кетона, содержащего атом водорода в α -положении²⁶¹.



Воду, как правило, удаляют азеотропной отгонкой или с помощью осушителя²⁶², но можно использовать и молекулярные сита²⁶³. Сообщалось

²⁴⁸ См. обзор: Katritzky, A. R.; Ostercamp, D. L.; Yousaf, T. I. *Tetrahedron* 1987, 43, 5171.

²⁴⁹ См. Cheng, C.; Yan, S. *Org. React.* 1982, 28, 37.

²⁵⁰ См. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Premalatha, K. *Synlett* 2004, 963.

²⁵¹ Hsiao, Y.; Rivera, N. R.; Yasuda, N.; Hughes, D. L.; Reider, P. J. *Org. Lett.* 2001, 3, 1101.

²⁵² См. Zvezdina, E. A.; Zhadonva, M. P.; Dorofeenko, G. N. *Russ. Chem. Rev.* 1982, 51, 469.

²⁵³ Danks, T. N. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3957.

²⁵⁴ Banik, B. K.; Samajdar, S.; Banik, I. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 213.

²⁵⁵ Klappa, J. J.; Rich, A. E.; McNeill, K. *Org. Lett.* 2002, 4, 435.

²⁵⁶ См. Hodgson, D. M.; Bray, C. D.; Kindon, N. D.; Reynolds, N. J.; Coote, S. J.; Um, J. M.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 1019.

²⁵⁷ См. Duhamel, P.; Cantacuzène, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1962, 1843.

²⁵⁸ Duhamel, P. в Patai, S. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement F*, pt. 2, Wiley, NY, 1982, pp. 849–907.

²⁵⁹ См. Haynes, L. W.; Cook, A. G. в Cook, A. G. *Enamines*, 2nd. ed., Marcel Dekker, NY, 1988, pp. 103–163; Pitacco, G.; Valentin, E. в Patai, S. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement F*, pt. 1, Wiley, NY, 1982, pp. 623–714.

²⁶⁰ О других методах см. Katritzky, A. R.; Long, Q.; Lue, P.; Jozwiak, A. *Tetrahedron* 1990, 46, 8153.

²⁶¹ Bélanger, G.; Doré, M.; Ménard, F.; Darsigny, V. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 7481.

²⁶² См. Nilsson, A.; Carlson, R. *Acta Chem. Scand. Ser. B* 1984, 38, 523.

²⁶³ См. Carlson, R.; Nilsson, A.; Strömquist, M. *Acta Chem. Scand. Ser. B* 1983, 37, 7.

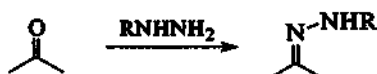
об использовании силилкарбаматов для превращения кетонов в енамины (например, $\text{Me}_2\text{NCO}_2\text{SiMe}_3$)²⁶⁴. Можно синтезировать устойчивые первичные енамины²⁶⁵. Енаминокетоны получали из дикетонов и вторичных аминов при использовании низкомолекулярных аминов в воде²⁶⁶ или в условиях микроволнового облучения на силикагеле²⁶⁷. Енамины были получены при взаимодействии альдегидов, вторичных аминов и терминальных алкинов в присутствии AgI при 100 °C²⁶⁸, AgI в ионной жидкости²⁶⁹, CuI в условиях микроволнового облучения²⁷⁰ или при использовании Au в качестве катализатора²⁷¹.

Третичные амины дают только соли 23.

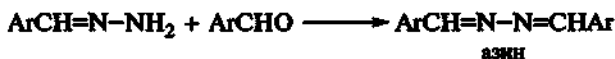
OS I, 80, 355, 381; II, 31, 49, 65, 202, 231, 422; III, 95, 328, 329, 332, 358, 374, 513, 753, 827; IV, 210, 605, 638, 824; V, 191, 277, 533, 567, 627, 703, 716, 736, 808, 941, 1070; VI, 5, 448, 474, 496, 520, 526, 592, 601, 818, 901, 1014; VII, 8, 135, 144, 473; VIII, 31, 132, 403, 451, 456, 493, 586, 597. См. также OS IV, 283, 464; VII, 197; VIII, 104, 112, 241.

16-14 Присоединение производных гидразина к карбонильным соединениям

Гидразино-де-оксо-дизамещение



Продукт конденсации гидразина с альдегидом или кетоном называется *гидразоном*. Сам гидразин образует гидразоны только с арилкетонами. В случае других альдегидов и кетонов либо вообще не удастся выделить каких-либо полезных продуктов, либо оставшаяся свободная NH_2 -группа вступает в конденсацию со вторым молекулой карбонильного соединения, давая *азин* (этот тип продукта имеет особое значение в реакциях ароматических альдегидов):



Однако в некоторых случаях азины можно превратить в гидразоны действием избытка гидразина и NaOH²⁷². Наиболее часто применяются арилгидразины, особенно фенил-, *p*-нитрофенил- и 2,4-динитрофенилгидразины²⁷³; эти соединения дают соответствующие гидразоны с большинством альдегидов и кетонов²⁷⁴. Поскольку получающиеся продукты обычно

²⁶⁴ Kardon, F.; Mörtl, M.; Knausz, D. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8937.

²⁶⁵ Erker, G.; Riedel, M.; Koch, S.; Jödicke, T.; Würthwein, E.-U. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5284.

²⁶⁶ Stefani, H. A.; Costa, I. M.; Silva, D. de O. *Synthesis* 2000, 1526.

²⁶⁷ Rechsteiner, B.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 5071.

²⁶⁸ Wei, C.; Li, Z.; Li, C.-J. *Org. Lett.* 2003, 5, 4473.

²⁶⁹ Li, Z.; Wei, C.; Chen, L.; Varma, R. S.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2443.

²⁷⁰ Shi, L.; Tu, Y.-Q.; Wang, M.; Zhang, F.-M.; Fan, C.-A. *Org. Lett.* 2004, 6, 1001.

²⁷¹ Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 9584.

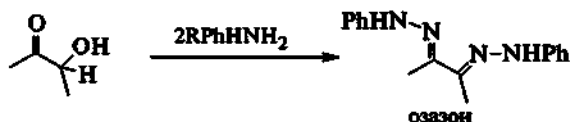
²⁷² См. Day, A. C.; Whiting, M. C. *Org. Synth.* VI, 10.

²⁷³ См. Behforouz, M.; Bolan, J. L.; Flynt, M. S. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1186.

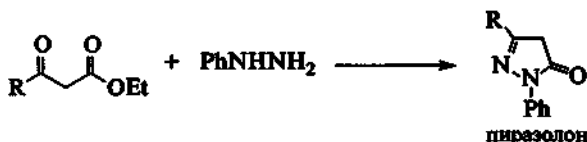
²⁷⁴ Обзор по арилгидразонам см. Buckingham, J. Q. *Rev. Chem. Soc.* 1969, 23, 37.

представляют собой твердые вещества, то раньше их часто использовали для идентификации альдегидов и кетонов до появления современных спектральных методов. Известны циклические²⁷⁵ и сопряженные гидразоны²⁷⁶. Азины реагируют с N,N-диметилгидразином и хлоридом железа(III) с образованием N,N-диметилгидразонов²⁷⁷. Алкены реагируют с CO/H₂, фенилгидразином и дифосфиновым катализатором, давая смеси региоизомерных фенилгидразонов, в которых преобладает продукт присоединения против правила Марковникова²⁷⁸. Оксимы превращаются в гидразоны в ходе реакции с водой и гидразином в кипящем этаноле²⁷⁹.

Из α-гидроксизамещенных альдегидов и кетонов и α-дикарбонильных соединений получают озоны, в которых два соседних атома углерода связаны двойными связями с азотом:



Озоны играют важную роль в химии углеводов, *озоновый тест*²⁸⁰ с фенилгидразином используется для определения присутствия сахаров с соседними стереогенными атомами углерода. В случае же β-дикетонов и сложных β-кетозэфиров получают *пиразолы* и *пиразолоны* соответственно (последние проиллюстрированы для β-кетозэфиров). Азины в этих условиях не образуются.



Из других производных гидразина для синтеза соответствующих гидразонов часто используется семикарбазид (NH₂NHCONHNH₂); получающийся при этом гидразон называется *семикарбазоном*. Применяются также *реактивы Жирара Т и Р*, дающие растворимый в воде гидразон, что обусловлено присутствием в нем ионной группы. Часто с помощью реактивов Жирара производят очистку карбонильных соединений²⁸¹.



²⁷⁵ Nakamura, E.; Sakata, G.; Kubota, K. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2157.

²⁷⁶ Palacios, F.; Aparicio, D.; de los Santos, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3481.

²⁷⁷ Barrett, I. C.; Langille, J. D.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 6268.

²⁷⁸ Ahmed, M.; Jackstell, R.; Seayad, A. M.; Klein, H.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 869.

²⁷⁹ Pasha, M. A.; Nanjundaswamy, H. M. *Synth. Commun.* 2004, 34, 3827.

²⁸⁰ См. Mester, L.; El Khadem, H.; Horton, D. *J. Chem. Soc. C* 1970, 2567.

²⁸¹ См. Stachissini, A. S.; do Amaral, L. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1419.

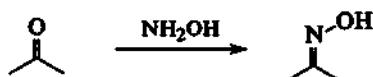
Простые гидразоны, незамещенные у атома азота, можно получить по реакции обмена. Сначала готовят N,N-диметилгидразон, а затем его обрабатывают гидразином²⁸²:



OS II, 395; III, 96, 351; IV, 351, 377, 536, 884; V, 27, 258, 747, 929; VI, 10, 12, 62, 242, 293, 679, 791; VII, 77, 438. См. также OS III, 708; VI, 161; VIII, 597.

16-15 Получение оксимов

Гидроксиминно-де-оксо-дизамещение



В ходе этой реакции, очень похожей на реакцию 16-14, оксимы получают путем присоединения гидроксиламина (NH_2OH) к альдегидам или кетонам. Можно использовать также производные гидроксиламина, например, $\text{H}_2\text{NOSO}_3\text{H}$ и $\text{HON}(\text{SO}_3\text{Na})_2$. В случае затрудненных кетонов, таких как 2,2,4,4-тетраметил-3-пентанон гексаметилацетон, может оказаться необходимым применение высокого давления (больше 10 000 атм)²⁸³. Реакция гидроксиламина с несимметричными кетонами или с альдегидами ведет к смеси (E)- и (Z)-изомеров. Для ароматических альдегидов нагревание с K_2CO_3 ведет к (E)-изомеру, тогда как CuSO_4 дает (Z)-оксим²⁸⁴. Гидроксиламины реагируют с кетонами в ионных жидкостях²⁸⁵ и на силикагеле²⁸⁶.

Показано²⁸⁷, что скорость образования оксимов обычно зависит от pH; каждому субстрату свойственно свое оптимальное значение, но оно обычно колеблется около 4. При отклонении от этого значения pH скорость уменьшается. Ранее уже обсуждалось (разд. 16.1.1), что такого рода колоколообразные кривые часто обусловлены изменением природы лимитирующей стадии. В данном случае при низких значениях pH быстрой является стадия 2 (потому что она катализируется кислотами), а медленной (и лимитирующей скорость) — стадия 1, поскольку в таких кислотных условиях большая часть молекул гидроксиламина находится в виде сопряженных ионов $^+\text{NH}_3\text{OH}$, которые не могут атаковать субстрат. При постепенном увеличении pH доля молекул NH_2OH , находящихся в свободном виде, возрастает, что приводит к ускорению реакции до тех пор, пока не будет достигнут максимум при $\text{pH} \approx 4$. Одновременно

²⁸² Newkome, G. R.; Fishel, D. L. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 677.

²⁸³ Jones, W. H.; Tristram, E. W.; Benning, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 2151.

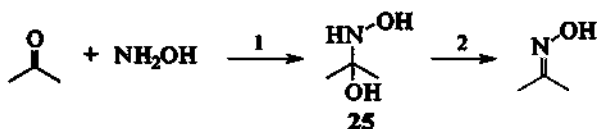
²⁸⁴ Sharghi, H.; Sarvari, M. H. *Synlett* 2001, 99.

²⁸⁵ Ren, R. X.; Ou, W. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8445.

²⁸⁶ Hajipour, A. R.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Nikbaghat, K.; Imanzadeh, G. *Synth. Commun.* 1999, 29, 1697.

²⁸⁷ Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 475; *Prog. Phys. Org. Chem.* 1964, 2, 63.

с увеличением скорости стадии 1 при росте рН скорость катализируемой кислотой стадии 2 *снижается*, хотя это не отражается на общей скорости реакции, поскольку стадия 2 все еще протекает быстрее, чем стадия 1. Однако, когда рН превышает значение 4, лимитирующей стадией становится стадия 2 и, хотя скорость стадии 1 продолжает увеличиваться (это увеличение будет продолжаться до тех пор, пока практически все молекулы NH_2OH не окажутся в свободном виде), общая скорость реакции определяется стадией 2, а она замедляется по мере снижения концентрации кислоты. Поэтому, когда рН превышает 4, общая скорость реакции снижается. Аналогичные рассуждения, по-видимому, справедливы и для реакций альдегидов и кетонов с аминами, гидразинами и другими азотсодержащими нуклеофилами²⁸⁸. При использовании в качестве нуклеофила 2-метилтиосемикарбазида наблюдается второе изменение природы лимитирующей стадии: при $\text{pH} > 10$ скорость второй стадии в условиях основного катализа увеличивается настолько, что лимитирующей снова становится стадия 1²⁸⁹. Третье изменение природы лимитирующей стадии обнаружено при $\text{pH} \approx 1$. Это указывает на то, что, по крайней мере в некоторых случаях, стадия 1 состоит на самом деле из двух стадий: образования цвиттер-иона, $\text{HOH}_2\text{N}^+-\text{C}-\text{O}^-$ для приведенного выше случая, и превращения его в **25**²⁹⁰.

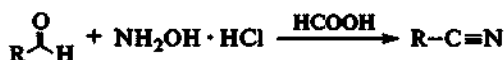


В реакции NH_2OH с ацетальдегидом интермедиат **25** был зарегистрирован с помощью ЯМР²⁹¹.

OS I, 318, 327; II, 70, 204, 313, 622; III, 690; IV, 229; V, 139, 1031; VII, 149. См. также OS VI, 670.

16-16 Превращение альдегидов в нитрилы

Нитрило-де-гидро, оксо-тризамещение



Альдегиды превращаются в нитрилы в одну стадию при обработке их гидрохлоридом гидроксиламина и муравьиной кислотой²⁹², $\text{KF}-\text{Al}_2\text{O}_3$ ²⁹³

²⁸⁸ См. Cockerill, A. F.; Harrison, R. G. в Patai, S. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement A*, pt. 1, Wiley, NY, 1977, pp. 288–299; Sollenberger, P. Y.; Martin, R. B. в Patai, S. *The Chemistry of the Amino Group*, Wiley, NY, 1968, pp. 367–392. Об изучении изотопного эффекта см. Rossi, M. H.; Stachissini, A. S.; do Amaral, L. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1300.

²⁸⁹ Sayer, J. M.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 3262.

²⁹⁰ Sayer, J. M.; Edman, C. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 3010.

²⁹¹ Cocivera, M.; Efflo, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 7371.

²⁹² Olah, G. A.; Keumi, T. *Syntheses* 1979, 112.

²⁹³ Movassagh, B.; Shokri, S. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6923.

или $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ в условиях микроволнового облучения²⁹⁴. Нагревание в N-метилпирролидоне также эффективно для ариальдегидов²⁹⁵, а нагревание с сухим оксидом алюминия — для алифатических альдегидов²⁹⁶. Реакция представляет собой комбинацию реакций 16-15 и 17-29. Прямое образование нитрилов проведено также с некоторыми производными гидросиламина, в частности $\text{NH}_2\text{OSO}_2\text{OH}$ ²⁹⁷. Обработка гидросиламином и NaI ²⁹⁸ или некоторыми карбонатами²⁹⁹ также превращает альдегиды в нитрилы. Другой метод включает обработку азотистоводородной кислотой, хотя при этом параллельно может протекать реакция Шмидта (18-16)³⁰⁰. Реакции с $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ и с другими реагентами, в том числе с фталевым ангидридом³⁰¹ и цеолитом H-Y^{302} , проводили в условиях облучения микроволнами. Реакция альдегидов с гидросиламином, а затем с диэтилхлорфосфатом $[(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}]$ приводит к нитрилам³⁰³. Реакции с гидросиламином в ДМСО³⁰⁴ и с оксалилхлоридом³⁰⁵ проводили при нагревании. *трет*-Бутилсульфинилимины также были использованы для превращения альдегидов в нитрилы³⁰⁶. Известны и другие реагенты, в частности триметилсилилазид³⁰⁷, система гидроксид гидросиламина— MgSO_4 — TsOH ³⁰⁸ или I_2 с водным аммиаком³⁰⁹. Реакция сопряженных альдегидов с аммиаком, CuCl и 50% H_2O_2 дает сопряженные нитрилы³¹⁰. Альдегиды с *о*-иодокисбензойной кислотой и жидким аммиаком приводят к нитрилам³¹¹. Используется также триодид тетрабутиламмония в жидком аммиаке³¹². Трихлоризоциануровая кислота при катализе TEMPO (N-оксид 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, см. т. I, разд. 5.3.1) превращает альдегиды в нитрилы при 0 °C в дихлорметане³¹³. Ароматические альдегиды превращаются в нитрилы при нагревании 2,2 экв. $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ в 1,3-диме-

²⁹⁴ Das, B.; Ramesh, C.; Madhusudhan, P. *Synlett* 2000, 1599.

²⁹⁵ Kumar, H. M. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, P. T.; Yadav, J. S. *Synthesis* 1999, 586; Chakraborti, A. K.; Kaur, G. *Tetrahedron* 1999, 55, 13265.

²⁹⁶ Sharghi, H.; Sarvari, M. H. *Tetrahedron* 2002, 58, 10323.

²⁹⁷ Streith, J.; Fizet, C.; Fritz, H. *Helv. Chim. Acta* 1976, 59, 2786.

²⁹⁸ Ballini, R.; Fiorini, D.; Palmieri, A. *Synlett* 2003, 1841.

²⁹⁹ Bose, D. S.; Goud, P. R. *Synth. Commun.* 2002, 32, 3621.

³⁰⁰ См. Neunhoeffer, H.; Diehl, W.; Karafiat, U. *Liebigs Ann. Chem.* 1989, 105.

³⁰¹ Veverková, E.; Torma, Š. *Synth. Commun.* 2000, 30, 3109.

³⁰² Srinivas, K. V. N. S.; Reddy, E. B.; Das, B. *Synlett* 2002, 625.

³⁰³ Zhu, J.-L.; Lee, F.-Y.; Wu, J.-D.; Kuo, C.-W.; Shia, K.-S. *Synlett* 2007, 1317.

³⁰⁴ Chill, S. T.; Mebane, R. C. *Synth. Commun.* 2009, 39, 3601.

³⁰⁵ Movassagh, B.; Fazeli, A. *Synth. Commun.* 2007, 37, 625.

³⁰⁶ Tanuwidjaja, J.; Peltier, H. M.; Lewis, J. C.; Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Synthesis* 2007, 3385.

³⁰⁷ Nishiyama, K.; Oba, M.; Watanabe, A. *Tetrahedron* 1987, 43, 693.

³⁰⁸ Ganboa, I.; Palomo, C. *Synth. Commun.* 1983, 13, 219.

³⁰⁹ Talukdar, S.; Hsu, J.-L.; Chou, T.-C.; Fang, J.-M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1103.

³¹⁰ Erman, M. B.; Snow, J. W.; Williams, M. J. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 6749.

³¹¹ Arote, N. D.; Bhalerao, D. S.; Akamanchi, K. G. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 3651. Также см. Zhu, C.; Ji, L.; Wei, Y. *Synthesis* 2010, 3121.

³¹² Zhu, Y.-Z.; Cai, C. *Monat. Chemie* 2010, 141, 637.

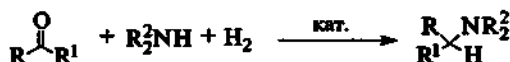
³¹³ Chen, F.-E.; Kuang, Y.-Y.; Dai, H.-F.; Lu, L.; Huo, M. *Synthesis* 2003, 2629.

тилимидазолидин-2-оне в запаянной трубке³¹⁴. Использованные альдегиды содержали гидроксильный заместитель.

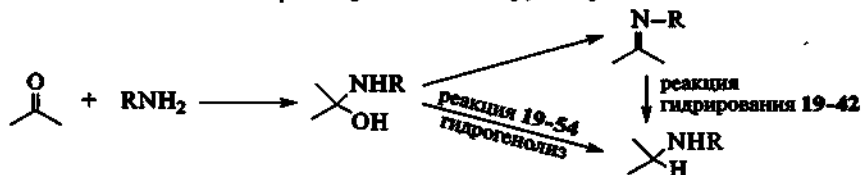
В родственной реакции из первичных спиртов с иодом в аммиачной воде образуются соответствующие нитрилы³¹⁵. При обработке 2 экв. диметиалюминийамида (Me_2AlNH_2) сложные эфиры карбоновых кислот превращаются в нитрилы: $\text{RCO}_2\text{R}' \rightarrow \text{RCN}$ ³¹⁶. Весьма вероятно, что это комбинация реакций 16-75 и 17-30. См. также реакцию 19-5.

OS V, 656.

16-17 Восстановительное алкилирование аммиака или аминов Гидро-, диалкиламино-, де-оксо-дизамещение



При действии на альдегид или кетон аммиака, первичного или вторичного амина в присутствии водорода и катализатора гидрирования (например, Rh или Ir, гетерогенного или гомогенного³¹⁷) происходит *восстановительное алкилирование* аммиака или амина (или *восстановительное аминирование* карбонильного соединения)³¹⁸. Реакцию формально можно представить приведенной ниже схемой (показано для первичного амина)³¹⁹. С этой точки зрения реакция альдегида с амином дает иминиевую соль (реакция 16-31) с последующим восстановлением связи C=N (реакция 19-42) с использованием NaBH_4 или различных других реагентов³²⁰.



Первичные амины можно получить из многих альдегидов, содержащих, по крайней мере, пять атомов углерода, и из многих кетонов при обработке аммиаком и восстановителем. Альдегиды с меньшим числом атомов углерода обычно оказываются слишком активными, и в этом случае первичный амин не удастся выделить. Вторичные амины можно получить двумя способами: взаимодействием 2 мол. экв. аммиака с 1 мол. экв. альдегида либо кетона

³¹⁴ Hwu, J. R.; Wong, F. F. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 2513.

³¹⁵ Mori, N.; Togo, H. *Synlett* 2005, 1456. Также см. Reddy, K. R.; Maheswari, C. U.; Venkateshwar, M.; Prashanthi, S.; Kantam, M. L. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 2050.

³¹⁶ Wood, J. L.; Khatri, N. A.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* 1979, 4907.

³¹⁷ См. Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Dingerdissen, U.; Tararov, V.; Börner, A. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4067; Chi, Y.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4120.

³¹⁸ См. Rylander, P. N. *Hydrogenation Methods*, Academic Press, NY, 1985, pp. 82–93; Klyuev, M. V.; Khidekel, M. L. *Russ. Chem. Rev.* 1980, 49, 14; Rylander, P. N. *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*, Academic Press, NY, 1967, pp. 291–303.

³¹⁹ См. Le Bris, A.; Lefebvre, G.; Coussemant, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1964, 1366, 1374, 1584, 1594.

³²⁰ См. Bhattacharyya, S. *Synth. Commun.* 2000, 30, 2001.

или же реакцией 1 мол. экв. первичного амина с 1 экв. карбонильного соединения (последний способ лучше для ароматических альдегидов). Третичные амины можно получить тремя путями — как правило, их получают из первичных или вторичных аминов³²¹. Метод, включающий взаимодействие с 3 экв. аммиака с 1 экв. карбонильного соединения, используется редко. При использовании аммиака в качестве реагента первоначально образующийся продукт оказывается довольно реакционноспособным, чтобы снова вступать в реакцию, поэтому побочно обычно получаются вторичные и третичные амины. Аналогично из первичных аминов наряду со вторичными получаются и третичные амины. Для уменьшения доли побочных процессов (если, конечно, они не являются целевыми) альдегид или кетон обрабатывают избытком аммиака или первичного амина.

В случае аммиака и первичных аминов возможны оба пути, но при использовании вторичных аминов реакция может идти только через стадию гидронолиза. Реакция применима к аминокислотам, при этом образуются N-алкилированные аминокислоты³²². Вместо водорода и катализаторов можно использовать и другие восстановители³²³, среди них бораны³²⁴, PhSiH_3 с 2% Bu_2SnCl_2 ³²⁵, триэтилсилан с Ir-³²⁶ или In-катализатором³²⁷, цинк и HCl или Zn (с формальдегидом для восстановительного метилирования)³²⁸ и полиметилгидросилоксан³²⁹. Можно использовать некоторые гидридные восстановители, включая NaBH_4 ³³⁰, NaBH_4 с $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ ³³¹ или NiCl_2 ³³², $\text{NaBH}_4/\text{H}_3\text{BO}_4$ ³³³, боргидридную ионообменную смолу³³⁴, ацетоксиборгидрид триэтиламмония на полимерной подложке³³⁵, LiBH_4 ³³⁶,

³²¹ Spialter, L.; Pappalardo, J. A. *The Acyclic Aliphatic Tertiary Amines* Macmillan, NY, 1965, pp. 44–52.

³²² Song, Y.; Sercel, A. D.; Johnson, D. R.; Colbry, N. L.; Sun, K.-L.; Roth, B. D. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8225.

³²³ Список многих из них со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 835–840.

³²⁴ Nugent, T. C.; El-Shazly, M.; Wakchaure, V. N. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 1297. О реакциях с аминокислотами см. Ramachandran, P. V.; Gagare, P. D.; Sakavuyi, K.; Clark, P. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 3167. Также использовались 1,2,3-триазолбораны: Liao, W.; Chen, Y.; Liu, Y.; Duan, H.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Chem. Commun.* 2009, 6436.

³²⁵ Apodaca, R.; Xiao, W. *Org. Lett.* 2001, 3, 1745. О реакциях, катализируемых Mo, см. Smith, C. A.; Cross, L. B.; Hughes, K.; Davis, R. E.; Judd, D. B.; Merritt, A. T. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 4906.

³²⁶ Mizuta, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2195; Lee, O.-Y.; Law, K.-L.; Ho, C.-Y.; Yang, D. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 8829.

³²⁷ Lee, O.-Y.; Law, K.-L.; Yang, D. *Org. Lett.* 2009, 11, 3302.

³²⁸ da Silva, R. A.; Esteve, I. H. S.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7680.

³²⁹ Chandrasekhar, S.; Reddy, Ch. R.; Ahmed, M. *Synlett* 2000, 1655.

³³⁰ Gribble, G. W.; Nutaitis, C. F. *Synthesis* 1987, 709. Об использовании систем нонная жидкость — вода см. Nagalah, K.; Kumar, V. N.; Rao, R. S.; Reddy, B. V. S.; Narsaiah, A. V.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* 2006, 36, 3345.

³³¹ Neidigh, K. A.; Avery, M. A.; Williamson, J. S.; Bhattacharyya, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1998, 2527; Bhattacharyya, S. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4928.

³³² Saxena, I.; Borah, R.; Sarma, J. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2000, 503.

³³³ Это реакция без участия растворителя. См. Cho, B. T.; Kang, S. K. *Synlett* 2004, 1484.

³³⁴ Yoon, N. M.; Kim, E. G.; Son, H. S.; Choi, J. *Synth. Commun.* 1993, 23, 1595.

³³⁵ Bhattacharyya, S.; Rana, S.; Gooding, O. W.; Labadie, J. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4957.

³³⁶ Cabral, S.; Hullin, B.; Kawai, M. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7134.

ZnBH₄-N-метилпиперидин³³⁷, ZrBH₄³³⁸, NaBH₃CN³³⁹ или триацетоксиборгидрид натрия³⁴⁰. Альдегиды и первичные амины реагируют с аллилгалогенидами в присутствии цинковой пыли, давая гомоаллильные вторичные амины³⁴¹. Сообщалось об использовании дигидропиперидинов Ганча в сочетании с Sc-катализатором³⁴², а применение эфиров Ганча в восстановительном аминировании иногда называют реакциями, катализируемыми водородными связями³⁴³. Альдегиды в ходе реакции с аминами в изопропиловом спирте в присутствии наночастиц Ni подвергаются восстановительному аминированию за счет гидридного переноса³⁴⁴.

Муравьиная кислота — эффективный реагент для восстановительного аминирования³⁴⁵, этот процесс известен под названием *реакции Валлаха* (*Wallach reaction*). Вторичные амины реагируют с формальдегидом и NaH₂PO₃ с образованием N-метилованных третичных аминов³⁴⁶. Сообщалось о применении микроволнового облучения³⁴⁷. Сопряженные альдегиды превращаются в алкениламины под действием системы амин/силикагель с последующим восстановлением боргидридом цинка³⁴⁸. Частный случай, когда первичные или вторичные амины восстановительно метилируют действием формальдегида и муравьиной кислоты, называется *методикой Эшвайлера—Кларка*. Тот же результат дает нагревание с параформальдегидом и оксалилхлоридом³⁴⁹. Вместо проведения реакции по Валлаху можно использовать аммониевые соли муравьиной кислоты³⁵⁰ (или соответствующие соли аминов) или формамиды. Этот метод называется *реакцией Лейкарта*³⁵¹, и в этом случае часто в качестве продуктов реакции

³³⁷ Alinezhad, H.; Tajbakhsh, M.; Zamani, R. *Synlett* 2006, 431.

³³⁸ Heydari, A.; Khaksar, S.; Esfandyari, M.; Tajbakhsh, M. *Tetrahedron* 2007, 63, 3363.

³³⁹ Mattson, R. J.; Pham, K. M.; Leuck, D. J.; Cowen, K. A. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 2552. См. также Barney, C. L.; Huber, B. W.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 5547. См. Hutchins, R. O.; Natale, N. R. *Org. Prep. Proced. Int.* 1979, 11, 201; Lane, C. F. *Synthesis* 1975, 135. См. также Grenga, P. N.; Sumbler, B. L.; Beland, F.; Priefer, R. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 6658.

³⁴⁰ Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849.

³⁴¹ Fan, R.; Pu, D.; Qin, L.; Wen, F.; Yao, G.; Wu, J. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 3149.

³⁴² Itoh, T.; Nagata, K.; Miyazaki, M.; Ishikawa, H.; Kurihara, A.; Ohsawa, A. *Tetrahedron* 2004, 60, 6649.

³⁴³ Menche, D.; Hassfeld, J.; Li, J.; Menche, G.; Ritter, A.; Rudolph, S. *Org. Lett.* 2006, 8, 741.

³⁴⁴ Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M. *Synlett* 2008, 1289.

³⁴⁵ О реакциях, инициируемых микроволновым облучением, см. Torch, S.; Barbry, D. *J. Chem. Res. (S)* 2001, 292.

³⁴⁶ Davis, B. A.; Durden, D. A. *Synth. Commun.* 2000, 30, 3353.

³⁴⁷ Barbry, D.; Torch, S. *Synth. Commun.* 1996, 26, 3919.

³⁴⁸ Ranu, B. C.; Majee, A.; Sarkar, A. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 370.

³⁴⁹ Rosenau, T.; Potthast, A.; Röhring, J.; Hofinger, A.; Sixta, H.; Kosma, P. *Synth. Commun.* 2002, 32, 457.

³⁵⁰ Обзор, посвященный использованию формиата аммония в органических синтезах: Ram, S.; Ehrenkauf, R. E. *Synthesis* 1988, 91. См. также Byun, E.; Hong, B.; De Castro, K. A.; Lim, M.; Rhee, H. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 9815.

³⁵¹ Moore, M. L. *Org. React.* 1949, 5, 301; Awachie, P. I.; Agwada, V. C. *Tetrahedron* 1990, 46, 1899 и ссылки, приведенные там же; Loupy, A.; Monteux, D.; Petit, A.; Aizpurua, J. M.; Domínguez, E.; Palomo, C. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 8177; Lejon, T.; Helland, I. *Acta Chem. Scand.* 1999, 53, 76.

вместо аминов образуются N-формильные производные. Описан вариант процесса с использованием Rh-катализатора³⁵².

Аллильные силаны реагируют с альдегидами и карбаматами в присутствии Bi-катализатора³⁵³ или $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ³⁵⁴ с образованием аллильных N-карбамоильных производных. Реакция с ароматическими аминами в присутствии виниловых эфиров и комплексов Cu приводит к β -аминокетонам³⁵⁵. Восстановительное аминирование ароматическими аминами ароматических альдегидов, содержащих *орто*-сопряженные кетонные заместители, дает амины, которые вступают в реакцию 1,4-присоединения с α,β -ненасыщенными кетонами, приводя к бициклическим аминам³⁵⁶. Разработаны альтернативные методы восстановительного алкилирования. Возможно также алкилирование иминов, образующихся *in situ*³⁵⁷.

Известны энантиоселективные реакции восстановительного аминирования, приводящие к хиральным аминам. Кетоны и анилины реагируют в присутствии органических катализаторов и каталитических количеств хиральных фосфорных кислот с образованием хиральных аминов³⁵⁸. Реакции альдегидов с хиральными аминами лежат в основе превращений, приводящих к хиральным первичным аминам³⁵⁹. Катализируемая Yb реакция с кетонами приводит к хиральным вторичным аминам³⁶⁰. Альдегиды реагируют с N-дифенилфосфиноилиминами и Et_2Zn в присутствии хирального предшественника Cu-катализатора с образованием хиральных аминов³⁶¹. Известно биокаталитическое асимметрическое восстановительное аминирование³⁶². Предпринимались попытки использования эфиров Ганча в качестве медиаторов реакций асимметрического восстановительного аминирования³⁶³.

Восстановительное алкилирование было также проведено для нитро-, нитрозо-, азо- и других соединений, которые восстанавливаются *in situ* в первичные и вторичные амины. Азосоединения реагируют с альдегидами в присутствии пролина с последующим восстановлением NaBH_4 с образованием хиральных производных гидразина³⁶⁴.

³⁵² Kitamura, M.; Lee, D.; Hayashi, S.; Tanaka, S.; Yoshimura, M. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6865. См. Riermeier, T. H.; Dingerdissen, U.; Börner, A. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2004, 36, 99.

³⁵³ Ollevier, T.; Ba, T. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 9003.

³⁵⁴ Billet, M.; Klotz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 631.

³⁵⁵ Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H.; Kim, H.-S.; Wataya, Y. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 6833.

³⁵⁶ Suwa, T.; Shibata, I.; Nishino, K.; Baba, A. *Org. Lett.* 1999, 1, 1579.

³⁵⁷ Cm. Choudary, B. M.; Jyothi, K.; Madhi, S.; Kantam, M. L. *Synlett* 2004, 231; Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Raju, A. K. *Synthesis* 2003, 883.

³⁵⁸ Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 84. См. Hoffmann, S.; Nicoletti, M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 13074.

³⁵⁹ Sugiura, M.; Mori, C.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 11038.

³⁶⁰ Nugent, T. C.; El-Shazly, M.; Wakchaure, V. N. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 1297.

³⁶¹ Côté, A.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10864.

³⁶² Koszelewski, D.; Lavandera, I.; Clay, D.; Guebitz, G. M.; Rozzell, D.; Kroutil, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 9337.

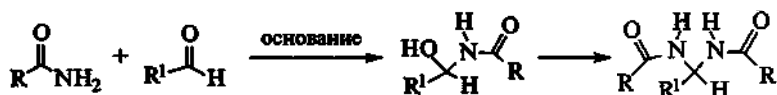
³⁶³ Wakchaure, V. N.; Nicoletti, M.; Ratjen, L.; List, B. *Synlett* 2010, 2708.

³⁶⁴ List, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5656; Kumaragurubaran, N.; Juhl, K.; Zhuang, W.; Begevig, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 6254.

OS I, 347, 528, 531; II, 503; III, 328, 501, 717, 723; IV, 603; V, 552; VI, 499; VII, 27.

16-18 Присоединение амидов к альдегидам

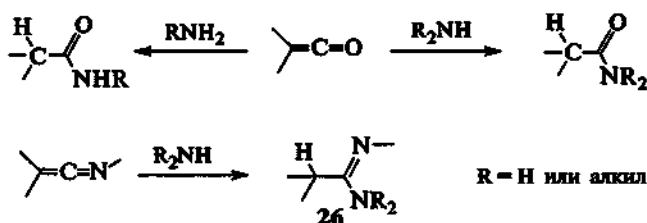
Алкилами́до-де-оксо-дизаме́щение



Амиды можно присоединить к альдегидам в присутствии основания (поскольку нуклеофилом служит RCONH^-) или кислоты с образованием ацилированных аминоспиртов, которые часто реагируют дальше, давая алкилиденные или арилиденные бисамиды³⁶⁵. Если группа R' содержит α -атом водорода, то может отщепляться вода.

Сульфонамиды присоединяются к альдегидам с образованием N-сульфонилиминов. Бензальдегид реагирует с TsNH_2 (например, с трифторуксусным ангидридом) в CH_2Cl_2 при кипячении с обратным холодильником³⁶⁶ или с TiCl_4 в дихлорэтано³⁶⁷ с образованием N-тозилимина ($\text{Ts}-\text{N}=\text{CHPh}$). Аналогично реакция ToISO_2Na и PhSO_2Na с альдегидом в водном растворе муравьиной кислоты приводит к N-фенилсульфонилимину³⁶⁸. Реакция альдегида с $\text{Ph}_3\text{P}=\text{NTs}$ в присутствии рутениевого катализатора приводит к N-тозилимину³⁶⁹.

Первичные и вторичные амины присоединяются к кетенам с образованием N-замещенных и N,N-дизамещенных амидов соответственно³⁷⁰ и к кетениминам с образованием амидинов (26)³⁷¹.



³⁶⁵ Challis, B. C.; Challis, J. A. в Zabicky, J. *The Chemistry of Amides*, Wiley, NY, 1970, pp. 754–759; Zaugg, H. E.; Martin, W. B. *Org. React.* 1965, 14, 52, pp. 91–95, 104–112; Gilbert, E. E. *Synthesis* 1972, 30.

³⁶⁶ Lee, K. Y.; Lee, C. G.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1231.

³⁶⁷ Ram, R. N.; Khan, A. A. *Synth. Commun.* 2001, 31, 841.

³⁶⁸ Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, J.-F. *Synthesis* 2000, 75.

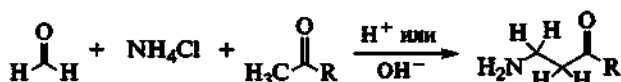
³⁶⁹ Jain, S. L.; Sharma, V. B.; Sain, B. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4341.

³⁷⁰ Tidwell, T. T. *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 273; Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *Chem. Soc. Rev.* 1975, 4, 231. Об энантиоселективных реакциях см. Hodous, B. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10006.

³⁷¹ Stevens, C. L.; Freeman, R. C.; Noll, K. J. *Org. Chem.* 1965, 30, 3718.

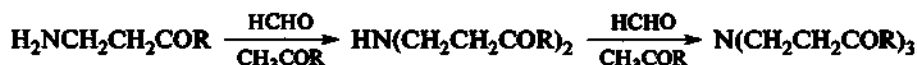
16-19 Реакция Манниха

Ацил,амино-де-оксо-дизамещение и т. п.

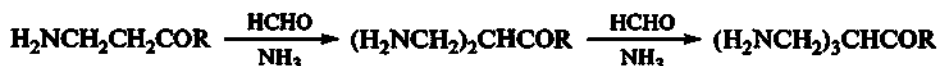


По реакции Манниха формальдегид (или иногда другой альдегид) вступает в конденсацию с аммиаком, взятым в виде соли, и соединением, содержащим активный водород³⁷². Формально этот процесс можно рассматривать как присоединение аммиака к формальдегиду с образованием $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{OH}$ с последующим нуклеофильным замещением. Вместо солей аммония в реакцию можно вводить соли первичных или вторичных аминов³⁷³ или амиды³⁷⁴; при этом образуются продукты, атом азота которых связан с заместителями R, R² и RCO соответственно. Продукты реакций называют основаниями Манниха. Имины можно генерировать *in situ*, а реакция кетона, формальдегида и диэтиламина в условиях микроволнового облучения дает продукт реакции Манниха — β-аминокетон³⁷⁵. Многие соединения с активным атомом водорода вступают в эту реакцию, включая кетоны, альдегиды, сложные эфиры, нитроалканы³⁷⁶ и нитрилы, так же как и *орто*-углеродный атом фенолов, углерод терминальных алкинов, кислород спиртов и серу тиолов³⁷⁷. Ариламины обычно не вступают в эту реакцию, однако могут быть использованы гидразины³⁷⁸. Известна винилогичная реакция Манниха³⁷⁹ (см. т. 1, разд. 6.2 о винилогии).

Основание Манниха может реагировать далее по трем путям. Если это первичный или вторичный амин, то он может вступить в реакцию конденсации с еще одной или двумя молекулами альдегида и активного соединения, например:



Если компонент с активным водородом содержит два или три таких атома, основание Манниха может конденсироваться еще с одной или двумя молекулами альдегида и аммиака или амина, например:



³⁷² Tramontini, M.; Angiolini, L. *Tetrahedron* 1990, 46, 1791; Gevorgyan, G. A.; Tramontini, M. *Synthesis* 1973, 703; House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed.; W. A. Benjamin, NY, 1972, pp. 654–660; Gevorgyan, G. A.; Agababyan, A. G.; Mindzhoyan, O. L. *Russ. Chem. Rev.* 1985, 54, 495.

³⁷³ Agababyan, A. G.; Gevorgyan, G. A.; Mindzhoyan, O. L. *Russ. Chem. Rev.* 1982, 51, 387.

³⁷⁴ Hellmann, H. *Angew. Chem.* 1957, 69, 463; *Newer Methods Prep. Org. Chem.* 1963, 2, 277.

³⁷⁵ Gadhwail, S.; Baruah, M.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Synlett* 2000, 341.

³⁷⁶ Qian, C.; Gao, F.; Chen, R. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4673. См. Baer, H. H.; Urbas, L.

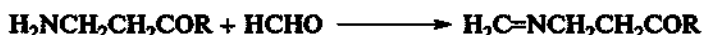
в Feuer, H. *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, Wiley, NY, 1970, pp. 117–130.

³⁷⁷ См. Massy, D. J. R. *Synthesis* 1987, 589; Dronov, V. I.; Nikitin, Yu. E. *Russ. Chem. Rev.* 1985, 54, 554.

³⁷⁸ El Kaim, L.; Grimaud, L.; Perroux, Y.; Tirla, C. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 8733.

³⁷⁹ Bur, S.; Martin, S. F. *Tetrahedron* 2001, 57, 3221; Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 895.

Третья возможность заключается в конденсации основания Манниха с избытком формальдегида:

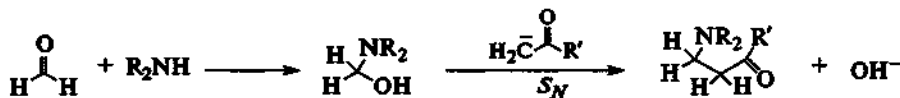


Иногда удается добиться, чтобы такие продукты более глубокой конденсации стали основными продуктами реакции. В других случаях они являются побочными продуктами.

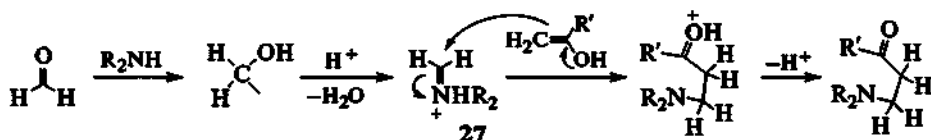
Если основание Манниха содержит аминогруппу в β -положении относительно карбонильной группы (а обычно так и бывает), то аммиак легко отщепляется. На этом основан метод синтеза α,β -ненасыщенных альдегидов, кетонов, сложных эфиров и т. д.

На основании кинетических исследований механизма реакции Манниха были выдвинуты следующие предположения³⁸⁰.

Для реакции, катализируемой основанием:



Для реакции, катализируемой кислотами:



В соответствии с этим механизмом в реакции участвует свободный амин, а не его соль даже в кислых растворах; соединение, содержащее активный водород (для случая кислотного катализа), взаимодействует в енольной форме, когда это возможно. На этой последней стадии происходит почти то же, что и в реакции 12-4. Имеются кинетические доказательства того, что промежуточно образуется ион иминия (27)³⁸¹.

При использовании несимметричного кетона в качестве компонента с активным водородом возможно образование двух продуктов. При обработке кетона предварительно приготовленными ионами иминия удалось добиться региоселективности³⁸²: $\text{Me}_2\text{N}^+=\text{CH}_2\text{CF}_3\text{COO}^-$ в CF_3COOH приводит к замещению у более разветвленного положения, тогда как в случае $(\text{iPr})_2\text{N}^+=\text{CH}_2\text{ClO}_4^-$ реакция затрагивает менее замещенное положение³⁸³. Иминиевое соединение, называемое *солью Эшенмосера*³⁸⁴, — диметил(метил-лен)аммониййодид ($\text{CH}_2=\text{N}^+\text{Me}_2\text{I}^-$) — также вводилось в реакцию Ман-

³⁸⁰ Cummings, T. F.; Shelton, J. R. *J. Org. Chem.* 1960, 25, 419.

³⁸¹ Benkovic, S. J.; Benkovic, P. A.; Comfort, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 1860.

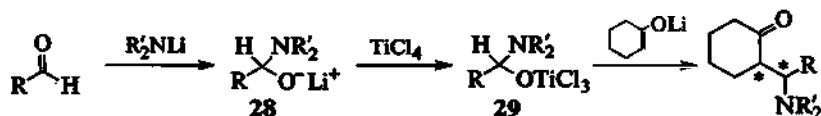
³⁸² См. Schreiber, J.; Maag, H.; Hashimoto, N.; Eschenmoser, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1971, 10, 330.

³⁸³ Jator, Y.; Luche, M.; Gaudry, M.; Marquet, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 253; Gaudry, M.; Jator, Y.; Khac, T. B. *Org. Synth.* VI, 474.

³⁸⁴ Schreiber, J.; Maag, H.; Hashimoto, N.; Eschenmoser, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1971, 10, 330.

ниха³⁸⁵. Аналогичный хлорид конденсировали с иминами с образованием β, β' -диэтиламинокетонов после кислого гидролиза³⁸⁶.

Другой тип предварительно приготовленного реагента (29) был применен для проведения диастереоселективной реакции Манниха. Обработка литиевой соли (28) TiCl_4 приводит к образованию 29, который затем реагирует с енолят-анионом кетона³⁸⁷. Известна также катализируемая Pd реакция Манниха эфира енола с иминами³⁸⁸. Реакция силиловых эфиров енолов и иминов³⁸⁹ в метаноле катализируется HBF_4 ³⁹⁰. Аналогично силиловые эфиры енолов реагируют с альдегидами и анилином в присутствии InCl_3 с образованием β -аминокетонов³⁹¹.



Известны энантиоселективные реакции Манниха³⁹². Обычно используют хиральные катализаторы³⁹³: пролин³⁹⁴, аналоги пролина³⁹⁵, катализатор Рубох-Ла³⁹⁶, хиральные аminosульфонамиды³⁹⁷, цинхониевые алкалоиды³⁹⁸ и другие хиральные амины³⁹⁹. В качестве катализатора могут применяться и хиральные кислоты Брэнстеда⁴⁰⁰ и хиральные соли

³⁸⁵ См. Bryson, T. A.; Bonitz, G. H.; Reichel, C. J.; Dardis, R. E. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 524 и ссылки, приведенные там же.

³⁸⁶ Arend, M.; Risch, N. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 6205.

³⁸⁷ Seebach, D.; Schiess, M.; Schweizer, W. B. *Chimia* 1985, 39, 272. См. также Katritzky, A. R.; Harris, P. A. *Tetrahedron* 1990, 46, 987.

³⁸⁸ См. Fujii, A.; Hagiwara, E.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 5450.

³⁸⁹ См. Fujisawa, H.; Takahashi, E.; Mukaiyama, T. *Chemistry: European J.* 2006, 12, 5082.

³⁹⁰ Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4025.

³⁹¹ Loh, T.-P.; Wei, L. L. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 323.

³⁹² См. Córdova, A. *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 102; Marques, M. M. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 348; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Chem. Commun.* 2006, 1760; Amedjokou, M.; Brandberg, M. *Chem. Commun.* 2008, 3043.

³⁹³ См. Rodríguez, B.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 2888.

³⁹⁴ List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 124, 827; Ibrahim, I.; Casas, J.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 6528; Yang, J. W.; Stadler, M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 609.

³⁹⁵ Mitsumori, S.; Zhang, H.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas, III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 1040; Zhang, H.; Mifsud, M.; Tanaka, F.; Barbas, III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 9630. См. также Hayashi, Y.; Aratake, S.; Imai, Y.; Hibino, K.; Chen, Q.-Y.; Yamaguchi, J.; Uchimaru, T. *Chemistry: Asian J.* 2008, 3, 225.

³⁹⁶ Morimoto, H.; Lu, G.; Aoyama, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 9588; Cutting, G. A.; Stainforth, N. E.; John, M. P.; Kociok-Köhn, G.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 10632.

³⁹⁷ Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 16408; Kano, T.; Hato, Y.; Yamamoto, A.; Maruoka, K. *Tetrahedron* 2008, 64, 1197.

³⁹⁸ Lou, S.; Taoka, B. M.; Ting, A.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11256; Song, J.; Wang, Y.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 6048.

³⁹⁹ Haurena, C.; LeGall, E.; Sengmany, S.; Martens, T. *Tetrahedron* 2010, 66, 9902.

⁴⁰⁰ Guo, Q.-X.; Liu, H.; Guo, C.; Luo, S.-W.; Gu, Y.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 3790; Yamanaka, M.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 6756; Rueping, M.; Sugiono, E.; Schoepke, F. R. *Synlett* 2007, 1441.

аммония⁴⁰¹. Сообщалось об использовании хиральных диаминовых⁴⁰² или фосфин-иминовых⁴⁰³ лигандов и биядерных цинковых соединений⁴⁰⁴, хиральных вспомогательных групп в карбонильном фрагменте⁴⁰⁵. Хиральные имины в форме хиральных гидразонов применяли в реакции с силиловыми эфирами енолов и Sc-катализатором⁴⁰⁶. Хиральные амины реагируют с альдегидами, силиловыми эфирами енолов в присутствии InCl_3 в ионной жидкости, при этом образуются основания Манниха с хорошей энантиоселективностью⁴⁰⁷. Хиральный катализатор тиомочевина был использован в винилогичной реакции Манниха⁴⁰⁸ (о винилогии см. т. 1, разд. 6.2).

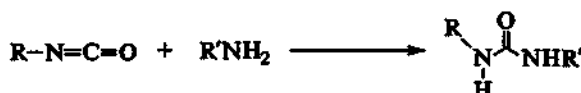
Реакции нитроалканов и аминов, обычно в присутствии металлических катализаторов (например, CuBr)⁴⁰⁹, были названы *нитро-реакциями Манниха*⁴¹⁰. Асимметрические нитро-реакции Манниха осуществляются посредством катализа Cu-Sm ⁴¹¹, Cu ⁴¹² или хиральными тиомочевинами⁴¹³.

См. также 11-22.

OS III, 305; IV, 281, 515, 816; VI, 474, 981, 987; VII, 34. См. также OS VII, 358.

16-20 Присоединение аминов к изоцианатам

N-Гидро-С-алкиламино-присоединение



Аммиак, а также первичные и вторичные амины присоединяются к изоцианатам⁴¹⁴ с образованием замещенных производных мочевины⁴¹⁵. Из изотиоцианатов получают производные тиомочевины⁴¹⁶. Это прекрасный метод синтеза мочевины и тиомочевины, и такие соединения часто используются как производные первичных и вторичных аминов. Изоциановая кислота (HNCO) также вступает в реакцию, хотя обычно

⁴⁰¹ Uraguchi, D.; Koshimoto, K.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 10878.

⁴⁰² Kobayashi, S.; Hamada, T.; Manabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5640; Trost, B. M.; Terrell, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 338.

⁴⁰³ Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 500.

⁴⁰⁴ Trost, B. M.; Jaratjaroonphong, J.; Reutrakul, V. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2778.

⁴⁰⁵ Hata, S.; Iguchi, M.; Iwasawa, T.; Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *Org. Lett.* 2004, 6, 1721.

⁴⁰⁶ Jacobsen, M. F.; Ionita, L.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4792.

⁴⁰⁷ Sun, W.; Xia, C.-G.; Wang, H.-W. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2409.

⁴⁰⁸ Liu, T.-Y.; Cui, J.-L.; Long, J.; Li, B.-J.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 1878.

⁴⁰⁹ Li, Z.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3672.

⁴¹⁰ Anderson, J. C.; Blake, A. J.; Howell, G. P.; Wilson, C. J. *Org. Chem.* 2005, 70, 549.

⁴¹¹ Handa, S.; Granadesikan, V.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 4900.

⁴¹² Anderson, J. C.; Howell, G. P.; Lawrence, R. M.; Wilson, C. S. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 5665.

⁴¹³ Wang, C.-J.; Dong, X.-Q.; Zhang, Z.-H.; Xue, Z.-Y.; Teng, H.-L. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 8606.

⁴¹⁴ Обзор механизмов: Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *Chem. Soc. Rev.* 1975, 4, 231.

⁴¹⁵ См. Vishnyakova, T. P.; Golubeva, I. A.; Glebova, E. V. *Russ. Chem. Rev.* 1985, 54, 249.

⁴¹⁶ Herr, R. J.; Kuhler, J. L.; Meckler, H.; Opalka, C. J. *Synthesis* 2000, 1569.

применяют ее соли (например, NaNCO). Знаменитый синтез мочевины по Вёлеру — это присоединение аммиака к соли из циановой кислоты⁴¹⁷.

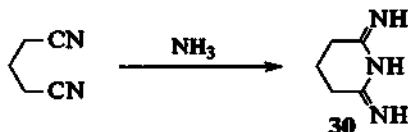
OS II, 79; III, 76, 617, 735; IV, 49, 180, 213, 515, 700; V, 555, 801, 802, 967; VI, 936, 951; VIII, 26.

16-21 Присоединение аммиака и аминов к нитрилам

N-Гидро-С-амино-присоединение



Незамещенные амидины (в виде солей) можно синтезировать действием аммиака на нитрилы⁴¹⁸. Таким образом получены многие амидины. Динитрилы с подходящей длиной углеродной цепи могут давать имидины (30)⁴¹⁹.



Вместо аммиака можно использовать первичные или вторичные амины; при этом получаются замещенные амидины, но только в том случае, если нитрил содержит электроноакцепторные группы. Например, в эту реакцию вступает Cl_3CCN . Обычные нитрилы в этой реакции инертны, ацетонитрил часто применяют как растворитель для таких синтезов⁴²⁰, но их можно превратить в амидины при обработке амидом алкилхлоралюминия $[\text{MeAl}(\text{Cl})\text{NR}_2]$; $\text{R}=\text{H}$ или Me ⁴²¹. Присоединение аммиака к дианамиду (NH_2CN) дает гуанидин $[(\text{NH}_2)_2\text{C}=\text{NH}]$. Гуанидины можно также получать из аминов⁴²².

В присутствии воды и при использовании катализа Ru ⁴²³ или Pd ⁴²⁴ присоединение первичных и вторичных аминов к нитрилам приводит к амидам: $\text{RCN} + \text{R}^1\text{NHR}^2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{RCONR}^1\text{R}^2 + \text{NH}_3$ (R^2 может быть H). В ходе реакции бензонитрила с $\text{H}_2\text{PO}_3\text{Se}^-$ в водном метаноле образуется селеноамид $[\text{Ph}(\text{C}=\text{Se})\text{NH}_2]$ после обработки водным карбонатом калия⁴²⁵.

OS I, 302 (но см. также OS V, 589); IV, 245, 247, 515, 566, 769. См. также OS V, 39.

⁴¹⁷ См. Shorter, J. *Chem. Soc. Rev.* 1978, 7, 1. См. также Williams, A.; Jencks, W. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1974, 1753, 1760; Hall, K. J.; Watts, D. W. *Aust. J. Chem.* 1977, 30, 781, 903.

⁴¹⁸ Обзоры об амидинах: Granik, V. G. *Russ. Chem. Rev.* 1983, 52, 377; Gautier, J.; Miocque, M.; Farnoux, C. C. в Patai, S. *The Chemistry of Amidines and Imidates*, Wiley, NY, 1975, pp. 283–348.

⁴¹⁹ Elvidge, J. A.; Linstead, R. P.; Salaman, A. M. *J. Chem. Soc.* 1959, 208.

⁴²⁰ Grivas, J. C.; Taurins, A. *Can. J. Chem.* 1961, 39, 761.

⁴²¹ Garigipati, R. S. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 1969.

⁴²² Dräger, G.; Solodenko, W.; Messinger, J.; Schön, U.; Kirschning, A. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1401.

⁴²³ Murahashi, S.; Naota, T.; Saito, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 7846.

⁴²⁴ Cobley, C. J.; van den Heuvel, M.; Abbadi, A.; de Vries, J. G. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 2467.

⁴²⁵ Kamifiski, R.; Glass, R. S.; Skowrońska, A. *Synthesis* 2001, 1308.

16-22 Присоединение аминов к сероуглероду и диоксиду углерода

S-Металло-C-алкиламино-присоединение



Соли дитиокарбаминовой кислоты можно получить присоединением первичных аминов к сероуглероду⁴²⁶. Реакция аналогична реакции 16-10. От продукта может отщепиться H_2S прямым или косвенным путем, в результате чего образуются изотиоцианаты (RNCS). Изотиоцианаты можно получить и непосредственно по реакции первичных аминов с CS_2 в пиридине в присутствии дициклогексилкарбодиимид⁴²⁷. Известно, что тозилхлорид облегчает образование изотиоцианатов⁴²⁸. Производные анилина реагируют с CS_2 и NaOH , а затем с этилхлорформиаом, давая арилизоцианаты⁴²⁹. В присутствии дифенилфосфита и пиридина первичные амины присоединяются к CO_2 и CS_2 , давая, соответственно, симметрично замещенные мочевины и тиомочевины⁴³⁰. Также могут быть получены изоселеномочевины $[\text{R}^2\text{NC}(=\text{NR}^1)\text{SeR}^2]$ ⁴³¹.

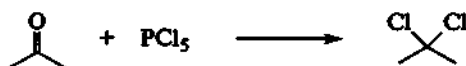


OS I, 447; III, 360, 394, 599, 763; V, 223.

Д. Галогенсодержащие нуклеофилы

16-23 Получение геминальных диалогенидов из альдегидов и кетонов

Диалоген-де-оксо-дизамещение



Ароматические альдегиды и кетоны превращаются в геминальные диалогениды⁴³² под действием PCl_5 . Реакция не проходит в случае пергалогенкетон⁴³³. Если в α -положении альдегида или кетона содержится водород,

⁴²⁶ Dunn, A. D.; Rudorf, W. *Carbon Disulfide in Organic Chemistry*, Ellis Horwood, Chichester, 1989, pp. 226–315; Katritzky, A. R.; Faid-Allah, H.; Marson, C. M. *Heterocycles* 1987, 26, 1657; Yokoyama, M.; Imamoto, T. *Synthesis* 1984, 797, pp. 804–812; Katritzky, A. R.; Marson, C. M.; Faid-Allah, H. *Heterocycles* 1987, 26, 1333.

⁴²⁷ Jochims, J. C. *Chem. Ber.* 1968, 101, 1746; Molina, P.; Alajarin, M.; Arques, A. *Synthesis* 1982, 596.

⁴²⁸ Wong, R.; Dolman, S. J. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 3969.

⁴²⁹ Li, Z.; Qian, X.; Liu, Z.; Li, Z.; Song, G. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2000, 32, 571.

⁴³⁰ Fournier, J.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Lécolier, S. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4456. См. Chiarotto, I.; Feroci, M. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 7137; Lemoucheux, L.; Rouden, J.; Ibazizene, M.; Sobrio, F.; Lasne, M.-C. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 7289.

⁴³¹ Asanuma, Y.; Fujiwara, S.-I.; Shi-ike, T.; Kambe, N. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4845.

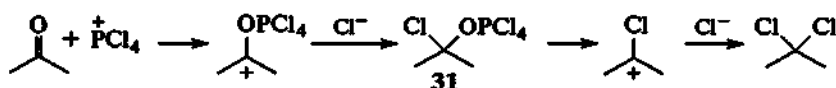
⁴³² Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 719–722.

⁴³³ Farah, B. S.; Gilbert, E. E. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 1241.

то может отщепиться HCl, и поэтому часто побочным⁴³⁴ продуктом оказывается винилхлорид. Иногда такое соединение становится основным продуктом⁴³⁵.



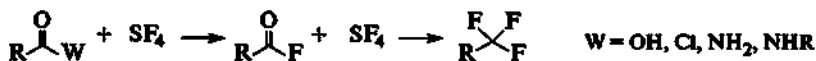
Высоких выходов *гем*-дихлоридов с помощью пентабромид фосфора получить не удастся⁴³⁶, тогда как в реакции с ароматическими альдегидами Br₂ и трифенилфосфином можно добиться хороших результатов⁴³⁷. Геминальные дихлориды синтезируют по реакции альдегидов с BiCl₃⁴³⁸. Механизм образования *гем*-дихлорида включает первоначальную атаку PCl₄⁺ (который присутствует в твердом PCl₅) на атом кислорода с последующим присоединением Cl⁻ к атому углерода⁴³⁹:



Источником хлорид-иона может быть PCl₆⁻, который тоже присутствует в твердом PCl₅. Затем осуществляется двухстадийный S_N1-процесс. Альтернативно интермедиат 31 может превращаться в продукт без образования хлорзамещенного карбокатиона по реакции S_Ni.

Иногда эту реакцию проводят со сложными эфирами, хотя они редко вступают в какие-либо реакции присоединения по связи C=O. Примером может служить превращение CF₃COOPh в CF₃CCl₂OPh⁴⁴⁰. Однако с форматами, как правило, реакция идет.

Многие альдегиды и кетоны превращаются в *гем*-дифторзамещенные соединения под действием тетрафторида серы (SF₄)⁴⁴¹, при этом из хинонов образуются производные 1,1,4,4-тетрафторциклогексадиена. В случае кетонов при добавлении безводного HF выходы можно увеличить, а температуру реакции снизить⁴⁴². Реакции карбоновых кислот, ацилхлоридов и амидов с SF₂ приводят к 1,1,1-трифторидам. В этих случаях первоначально образуется ацилфторид, который затем вступает в реакцию *гем*-дифторирования:



⁴³⁴ См. Nikolenko, L. N.; Popov, S. I. *J. Gen. Chem. USSR* 1962, 32, 29.

⁴³⁵ См. Newman, M. S.; Fraenkel, G.; Kim, W. N. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 1851.

⁴³⁶ См. Napolitano, E.; Fiaschi, R.; Mastroianni, E. *Synthesis* 1986, 122.

⁴³⁷ Hoffmann, R. W.; Boviceilli, P. *Synthesis* 1990, 657. См. также Lansinger, J. M.; Ronald, R. C. *Synth. Commun.* 1979, 9, 341.

⁴³⁸ Kabalka, G. W.; Wu, Z. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 579.

⁴³⁹ Newman, M. S. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 741.

⁴⁴⁰ Clark, R. F.; Simons, J. H. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 5197.

⁴⁴¹ Wang, C. J. *Org. React.* 1985, 34, 319; Boswell, Jr., G. A.; Ripka, W. C.; Scribner, R. M.; Tullock, C. W. *Org. React.* 1974, 21, 1.

⁴⁴² Muratov, N. N.; Mohamed, N. M.; Kunshenko, B. V.; Burmakov, A. I.; Alekseeva, L. A.; Yagupol'skii, L. M. *J. Org. Chem. USSR* 1985, 21, 1292.

Ацилфторид можно выделить. Сложные эфиры также дают трифториды, хотя для этого требуются более жесткие условия. В этом превращении сначала происходит атака на карбонильную группу сложного эфира, причем продукт этой реакции $\text{RCF}_2\text{OR}'$, получающийся из $\text{RCO}_2\text{R}'^{443}$, можно выделить, а затем он превращается в трифторид. Ангидриды могут реагировать по обоим путям, и при правильном выборе условий можно выделить оба типа интермедиатов. С помощью SF_4 даже CO_2 удается превратить в CF_4 . Недостаток реакции с SF_4 заключается в том, что ее необходимо проводить в автоклаве из нержавеющей стали. Более удобным реагентом является тетрафторид селена (SeF_4), аналогичные реакции с которым можно вести при атмосферном давлении в обычной стеклянной посуде⁴⁴⁴. Среди других реагентов, под действием которых альдегиды и кетоны превращаются в *гем*-дифториды, — коммерчески доступный ДАСТ и CF_2Br_2 в присутствии цинка⁴⁴⁵.

Механизм реакции с участием SF_4 , по-видимому, в общих чертах, если не в деталях, аналогичен механизму реакции с PCl_5 . Некоторые дитианы можно превратить в *гем*-дифториды со смесью фтора и иода в ацетонитриле⁴⁴⁶. Оксиды дают *гем*-дифториды с NO^+BF_4^- и полигидрофторидом пиридиния⁴⁴⁷.

Обработка гидразином приводит к гидразонам, а затем действие $\text{CuBr}_2/t\text{-BuOLi}$ превращает их в *гем*-дибромиды⁴⁴⁸. Оксиды дают *гем*-дихлориды при обработке хлором и $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, а затем HCl ⁴⁴⁹.

В родственных процессах при обработке альдегидов и кетонов спиртом и HX можно получать простые α -галогензамещенные эфиры. Реакция применима к алифатическим альдегидам и кетонам, а также к первичным и вторичным спиртам. Присоединение HX к альдегидам или кетонам дает α -галогенспирты, которые, как правило, нестабильны, хотя известны исключения, особенно для перфтор- и перхлорсоединений⁴⁵⁰.

OS II, 549; V, 365, 396, 1082; VI, 505, 845; VIII, 247. См. также OS I, 506. О α -галогензамещенных эфирах см. OS I, 377; IV, 101 (см., однако, OS V, 218), 748; VI, 101.

⁴⁴³ См. Bunnelle, W. H.; McKinnis, B. R.; Narayanan, B. A. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 768.

⁴⁴⁴ Olah, G. A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 925.

⁴⁴⁵ Hu, C.-M.; Qing, F.-L.; Shen, C.-X. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1993, 335.

⁴⁴⁶ Chambers, R. D.; Sandford, G.; Atherton, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 177.

⁴⁴⁷ York, C.; Prakash, G. K. S.; Wang, Q.; Olah, G. A. *Synlett* 1994, 425.

⁴⁴⁸ Takeda, T.; Sasaki, R.; Nakamura, A.; Yamauchi, S.; Fujiwara, T. *Synlett* 1996, 273.

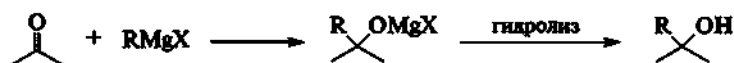
⁴⁴⁹ Tordeux, M.; Boumizane, K.; Wakselman, C. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1939.

⁴⁵⁰ См., например, Clark, D. R.; Emsley, J.; Hibbert, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1988, 1107.

Е. Атака металлоорганических соединений по атому углерода⁴⁵¹

16-24 Присоединение реактивов Гриньяра и литийорганических соединений к альдегидам и кетонам

О-Гидро-С-алкил-присоединение



Магнийорганические соединения, обычно известные как *реактивы Гриньяра* (RMgX), образуются в реакциях алкил-, винил- или арилгалогенидов с металлическим магнием, которые обычно проводят в эфирных растворителях (например, диэтиловом эфире или ТГФ, реакция 12-38). Реактивы Гриньяра можно генерировать в результате обмена галогена на Mg при взаимодействии арилгалогенидов с реакционноспособными алифатическими реактивами Гриньяра⁴⁵². Для облегчения образования реактивов Гриньяра из арилхлоридов можно использовать микроволновое облучение⁴⁵³.

Присоединение реактивов Гриньяра к альдегидам и кетонам⁴⁵⁴ называют *реакцией Гриньяра*⁴⁵⁵. Первоначальный продукт реакции с карбонильными соединениями — алкоголят магния — требует стадии гидролиза для превращения в конечный спирт. Из формальдегида получают первичные спирты, из других альдегидов — вторичные, а из кетонов — третичные спирты. Реакция находит очень широкое применение, и с ее помощью синтезированы сотни спиртов. Группа R может быть алкильной или арильной. Часто гидролиз проводят разбавленной соляной или серной кислотой, но это невозможно в случае третичных спиртов, которые содержат, по крайней мере, одну алкильную группу R , поскольку такие спирты легко дегидратируются в кислой среде (реакция 17-1). В таких случаях (а нередко и для других спиртов) вместо сильной кислоты используют водный раствор хлорида аммония. Реактивы Гриньяра можно применять в твердофазном синтезе⁴⁵⁶. Ионные жидкости также были использованы для реакции Гриньяра⁴⁵⁷.

Катализ переходными металлами может облегчать 1,2-присоединение реактивов Гриньяра к сопряженным кетонам. Реакции благоприятствуют,

⁴⁵¹ См. Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal—Carbon Bond*, Vols. 2–4, Wiley, NY, 1985–1987.

⁴⁵² Song, J. J.; Yee, N. K.; Tan, Z.; Xu, J.; Kapadia, S. R.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* 2004, 6, 4905.

⁴⁵³ Gold, H.; Larhed, M.; Nilsson, P. *Synlett* 2005, 1596.

⁴⁵⁴ См. Leung, S. S.-W.; Streitwieser, A. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3390.

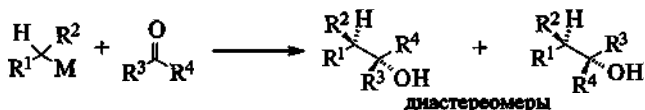
⁴⁵⁵ См. Eicher, T. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbonyl Group*, pt. 1, Wiley, NY, 1966, pp. 621–693; Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 138–528; Stowell, J. C. *Chem. Rev.* 1984, 84, 409. Расчетные исследования см. в Yamazaki, S.; Yamabe, S. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 9346.

⁴⁵⁶ Franzén, R. G. *Tetrahedron* 2000, 56, 685.

⁴⁵⁷ Handy, S. T. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 4659.

например, каталитические количества соединений Zn(II) ⁴⁵⁸. В присутствии каталитических количеств InCl_3 реактивы Гриньяра реагируют с образованием смеси 1,2- и 1,4-продуктов (с преобладанием продукта 1,4-присоединения) в отличие от некаталитических реакций, когда получается больше 1,2-продуктов⁴⁵⁹.

Диастереоселективные синтезы⁴⁶⁰, проводимые с участием ахиральных реагентов и хиральных субстратов⁴⁶¹, аналогичны процессам восстановления, описанных в реакции 19–36⁴⁶². Поскольку атакующим атомом в этом случае является углерод, возможно диастереоселективное присоединение к ахиральным субстратам оптически активных реагентов⁴⁶³. В большинстве случаев использование подходящих реагентов приводит к образованию двух новых стереоцентров, так что продукт реакции может существовать как показано ниже — в виде двух пар энантиомеров. Диастереоселективную реакцию удастся осуществить, даже когда металлоорганическое соединение представляет собой рацемат, т. е. когда одна пара энантиомеров образуется в большем количестве, чем другая⁴⁶⁴.



При определенных условиях возможны асимметрические реакции Гриньяра⁴⁶⁵. Хиральные лиганды с хиральными Cu-катализаторами⁴⁶⁶ или хиральные комплексы Ti⁴⁶⁷ обеспечивают получение спиртов с хорошей энантиоселективностью. В интересном методе с участием алкилмагниий-галогенида, дибутилмагния (Bu_2Mg) и хирального диамина реакция с альдегидами ведет к спиртам, образующимся с хорошей энантиоселектив-

⁴⁵⁸ Hatano, M.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 9998; Hatano, M.; Ito, O.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *J. Org. Chem.* 2010, 75, 5008; Hatano, M.; Ito, O.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* 2010, 2674.

⁴⁵⁹ Kelly, B. G.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 887.

⁴⁶⁰ Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *Heterocycles* 1982, 18, 357. Также см. Tomoda, S.; Senju, T. *Tetrahedron* 1999, 55, 3871. См. Schulze, V.; Nell, P. G.; Burton, A.; Hoffmann, R. W. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4546.

⁴⁶¹ См. Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1984, 23, 556. См. также Keck, G. E.; Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 3847.

⁴⁶² См. Soai, K.; Niwa, S.; Hatanaka, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1990, 63, 2129. Также см. Hoffmann, R. W.; Dresely, S.; Hildebrandt, B. *Chem. Ber.* 1988, 121, 2225; Paquette, L. A.; Learn, K. S.; Romine, J. L.; Lin, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 879; Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1570.

⁴⁶³ См. Denmark, S. E.; Weber, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 7970. См. Greeves, N.; Pease, J. E. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 5821; Zweifel, G.; Shoup, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 5578.

⁴⁶⁴ См. Masuyama, Y.; Takahara, J. P.; Kurusu, Y. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 3437.

⁴⁶⁵ Luderer, M. R.; Bailey, W. F.; Luderer, M. R.; Fair, J. D.; Dancer, R. J.; Sommer, M. B. *Tetrahedron Asym.* 2009, 20, 981.

⁴⁶⁶ Cotton, H. K.; Norinder, J.; Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron* 2006, 62, 5632; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 4435; López, F.; van Zijl, A. W.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* 2006, 409.

⁴⁶⁷ Muramatsu, Y.; Harada, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1088.

ностью при присоединении ацильной группы к бутильной⁴⁶⁸. В роли органических катализаторов для асимметрической реакции Гриньяра были использованы аминотетрациклические карбены⁴⁶⁹. Арилиодиды подвергали обмену галоген—магний при обработке PhMgCl ; последующая реакция с альдегидами приводила к спиртам⁴⁷⁰.

Реакции альдегидов или кетонов с алкильными или арильными реактивами Гриньяра в ранних работах проводили без предварительного образования RMgX со смесью RX , карбонильного соединения и металлического магния в эфирном растворителе. Эта процедура предшествовала работе Гриньяра, сейчас она известна как реакция Барбье⁴⁷¹. Известны аналогичные превращения с литийорганическими производными⁴⁷². Выходы обычно удовлетворительные, а наличие сложнэфирных, нитрильных и имидных групп в R не влияет на условия реакции⁴⁷³. Современная версия реакции Барбье использует другие металлы и (или) условия реакции, она будет обсуждаться в реакции 16-25. Реакция Mg —Барбье катализируется комплексами других металлов (например, комплексом Cu)⁴⁷⁴. С некоторыми устойчивыми в воде комплексами переходных металлов реакции Гриньяра—Барбье удается провести в водной фазе⁴⁷⁵. Описана ретро-реакция Барбье, в которой 1-метилциклопентанол обрабатывали избытком брома и карбонатом калия с образованием 6-бром-2-гексана⁴⁷⁶.

Реакция RMgX или RLi с α,β -ненасыщенными альдегидами или кетонами может идти по пути как 1,4-, так и нормального 1,2-присоединения (см. присоединение по Михаэлю в реакции 15-25)⁴⁷⁷. Как правило, алкиллитиевые реагенты дают меньше продуктов 1,4-присоединения, чем соответствующие реактивы Гриньяра⁴⁷⁸. Для соединений, содержащих и альдегидную и кетонную группы, присоединение RMgX идет хемоселективно по отношению к альдегидной группе без существенного затравливания кетонной функциональной группы⁴⁷⁹ (см. также реакцию 16-24). Показано, что реактивы Гриньяра присоединяются к некоторым сопряжен-

⁴⁶⁸ Yong, K. H.; Taylor, N. J.; Chong, J. M. *Org. Lett.* 2002, 4, 3553.

⁴⁶⁹ Xiao, K.-J.; Luo, J.-M.; Ye, K.-Y.; Wang, Y.; Huang, P.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 3037.

⁴⁷⁰ Sapountzis, I.; Dube, H.; Lewis, R.; Gommermann, N.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2445.

⁴⁷¹ Barbier, P. *Compt. Rend.*, 1899, 128, 110. См. Blomberg, C.; Hartog, F. A. *Synthesis* 1977, 18; Molle, G.; Bauer, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 3481. О реакциях типа Барбье см. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1125–1134 и ссылки, приведенные там же.

⁴⁷² Gujjarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3487; de Souza-Barboza, J. D.; Pétrier, C.; Luche, J. J. *Org. Chem.* 1988, 53, 1212.

⁴⁷³ Yeh, M. C. P.; Knochel, P.; Santa, L. E. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 3887.

⁴⁷⁴ Erdik, E.; Koçoğlu, M. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 4211.

⁴⁷⁵ Li, C.-J. *Tetrahedron* 1996, 52, 5643.

⁴⁷⁶ Zhang, W.-C.; Li, C.-J. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5831.

⁴⁷⁷ Обсуждение механизмов этих реакций: Holm, T. *Acta Chem. Scand.* 1992, 46, 985.

⁴⁷⁸ Пример приведен в обсуждении реакции 15-25.

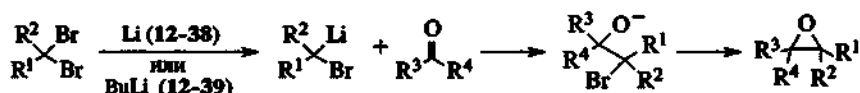
⁴⁷⁹ Vaskan, R. N.; Kovalev, B. G. *J. Org. Chem. USSR* 1973, 9, 501.

присоединения⁴⁸⁸. Изучено присоединение смешанных агрегатов амид лития-бутиллития⁴⁸⁹.

Алкил-, винил-⁴⁹⁰ и ариллитиевые реагенты можно вводить в реакции ацильного присоединения. Возможны также структурные модификации, включая энантиоселективное 1,2-присоединение⁴⁹¹. Был получен 1-бром-1-литийэтилен, который в реакции с альдегидами дает аллиловые спирты, содержащие винилбромидную функциональную группу⁴⁹². Известна интересная модификация фундаментальной реакции ацильного присоединения литийорганических реагентов к альдегидам с использованием ациламида лития $[LiC(=O)N(Me)CH_2Me]$, приводящая к производным α -гидроксиамидов⁴⁹³.

Так же как восстановление альдегидов и кетонов (реакция 19-36), присоединение металлоорганических соединений к этим субстратам можно проводить энантио- и диастереоселективно⁴⁹⁴. Хиральные вторичные спирты получают с высокой энантиоселективностью при присоединении реагентов Гриньяра и литийорганических соединений к ароматическим альдегидам в присутствии оптически активных аминоспиртов в качестве лигандов⁴⁹⁵.

Интересной разновидностью реакции метиллития и CH_2I_2 с алифатическими альдегидами служит образование эпоксидов⁴⁹⁶. Эпоксиды лития образуются при действии на эпоксиды *втор*-бутиллития в присутствии спартеина⁴⁹⁷ или системы *n*-бутиллития/ТМЭДА⁴⁹⁸ с последующей реакцией с альдегидами, ведущей к эпокиспиртам. Алкилиден-оксетаны реагируют с литием, а затем с альдегидами с образованием сопряженных кетонов⁴⁹⁹. Реакция *гем*-дигалогенидов с карбонильными соединениями и Li или BuLi также приводит к эпоксидам⁵⁰⁰ (см. также реакции 16-46).



⁴⁸⁸ См. Granander, J.; Sott, R.; Hilmersson, G. *Tetrahedron* 2002, 58, 4717.

⁴⁸⁹ Liu, J.; Li, D.; Sun, C.; Williard, P. G. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 4045.

⁴⁹⁰ Обсуждение селективности см. в Spino, C.; Granger, M.-C.; Tremblay, M.-C. *Org. Lett.* 2002, 4, 4735.

⁴⁹¹ Granander, J.; Eriksson, J.; Hilmersson, G. *Tetrahedron Asymmetry* 2006, 17, 2021.

⁴⁹² Novikov, Y. Y.; Sampson, P. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10247.

⁴⁹³ Cunico, R. F. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 355.

⁴⁹⁴ См. Solladié, G. в Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis*, Vol. 2, Academic Press, NY, 1983, pp. 157-199, 158-183; Nográdi, M. *Stereoselective Synthesis* VCH, NY, 1986, pp. 160-193; Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1991, 30, 49.

⁴⁹⁵ Schon, M.; Naef, R. *Tetrahedron Asymmetry* 1999, 10, 169; Arvidsson, P. I.; Davidsson, Ö.; Hilmersson, G. *Tetrahedron Asymmetry* 1999, 10, 527.

⁴⁹⁶ Concellón, J. M.; Cuervo, H.; Fernández-Fano, R. *Tetrahedron* 2001, 57, 8983.

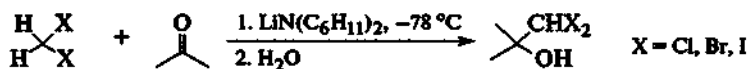
⁴⁹⁷ Hodgson, D. M.; Reynolds, N. J.; Coote, S. J. *Org. Lett.* 2004, 6, 4187.

⁴⁹⁸ Florio, S.; Aggarwal, V.; Salomone, A. *Org. Lett.* 2004, 6, 4191.

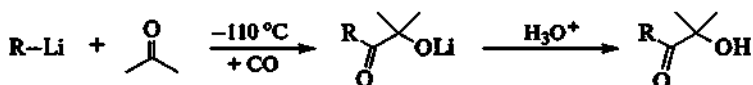
⁴⁹⁹ Hashemsadeh, M.; Howell, A. R. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 1855, 1859.

⁵⁰⁰ Cainelli, G.; Tangari, N.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron* 1972, 28, 3009 и ссылки, приведенные там же.

Другое использование *гем*-дигалогензамещенных соединений заключается в том, что с помощью метиленгалогенидов к альдегидам и кетонам можно присоединить группу CH_2I в присутствии SmI_2 ⁵⁰¹ [$\text{R}_2\text{CO} \rightarrow \text{R}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{I}$], а также группу CHX_2 при обработке их дициклогексиламидом лития при низких температурах⁵⁰².

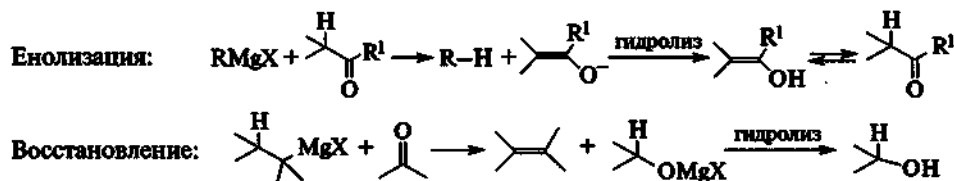


К кетону можно присоединить и ацильную группу; из полученного продукта после гидролиза получен α -гидроксикетон⁵⁰³. Для осуществления реакции RLi и CO добавляют к кетону при -110°C ⁵⁰⁴:



При проведении этой реакции со сложными эфирами карбоновых кислот ($\text{R}'\text{COOR}''$) получаются α -дикетоны (RCOCOR')⁵⁰⁵.

Хотя большинство альдегидов и кетонов гладко реагируют с реактивами Гриньяра, известно несколько типов побочных реакций⁵⁰⁵, которые протекают в основном в случае затрудненных кетонов и объемистых реактивов Гриньяра. Наиболее важными среди этих побочных реакций являются *енолизация* и *восстановление*. Для осуществления первой необходимо, чтобы альдегид или кетон имел атом водорода в α -положении, а для второй — чтобы реактив Гриньяра содержал α -водород.



Енолизация — это кислотно-основная реакция (реакция 12-24), в которой происходит перенос протона от α -атома углерода к реактиву Гриньяра, представляющему собой сильное основание. Карбонильное соединение превращается в енолят-ион, из которого при гидролизе регенерируется исходный альдегид или кетон. Енолизация играет важную роль не только для затрудненных кетонов, но также и для тех кетонов, для которых характерно относительно высокое содержание енольной формы, например для сложных β -кетоефиров и т. п. В результате восстановления под действием реактива Гриньяра из карбонильного соединения получается

⁵⁰¹ Imamoto, T.; Takeyama, T.; Koto, H. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 3243.

⁵⁰² Taguchi, H.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1977, 50, 1588.

⁵⁰³ См. Seyferth, D.; Weinstein, R. M.; Wang, W.; Hui, R. C.; Archer, C. M. *Isr. J. Chem.* 1984, 24, 167.

⁵⁰⁴ Seyferth, D.; Weinstein, R. M.; Wang, W. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 1144; Seyferth, D.; Weinstein, R. M.; Wang, W.; Hui, R. C. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4907.

⁵⁰⁵ Lajis, N. H.; Khan, M. N.; Hassan, H. A. *Tetrahedron* 1993, 49, 3405.

спирт (реакция 16-24), сам реактив Гриньяра при этом в результате элиминирования образует алкен. Реактив Гриньяра должен иметь β -атом углерода, связанный с водородом.

Две другие побочные реакции — конденсация (между енолят-ионом и избытком кетона) и сочетание по типу реакции Вюрца (реакция 10-64). Такие сильно затрудненные третичные спирты, как триизопропилкарбинол, три-*трет*-бутилкарбинол и диизопропилнеопентилкарбинол, не удаётся получить при присоединении реактивов Гриньяра к кетонам (либо реакция дает чрезвычайно малые выходы), так как значительную роль начинают играть процессы восстановления и (или) енолизации⁵⁰⁶. Однако такие спирты можно синтезировать с помощью алкиллиитиевых реагентов при -80°C ⁵⁰⁷, так как в этих условиях енолизация и восстановление существенно менее значительны⁵⁰⁸. Для повышения доли присоединения за счет восстановления можно использовать и другие методы, которые состоят в получении комплексов реактива Гриньяра с LiClO_4 или $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ ⁵⁰⁹, либо можно в качестве растворителя применять вместо эфира бензол или толуол⁵¹⁰. Добавлением CeCl_3 к реактиву Гриньяра можно предотвратить как енолизацию, так и восстановление⁵¹¹.

По поводу механизма присоединения реактивов Гриньяра к альдегидам и кетонам до сих пор ведутся споры⁵¹². Эту реакцию трудно исследовать вследствие того, что природа частиц, присутствующих в растворах Гриньяра (т. 1, разд. 5.2.2), весьма изменчива, и присутствие даже небольших примесей в магнии оказывает большое воздействие на кинетику реакции (это препятствует получению воспроизводимых результатов)⁵¹³. Могут реализоваться два основных механизма, зависящих от реагентов и условий реакции. В одном из них группа R переходит к атому углерода карбонильной группы со своей электронной парой. Подробный механизм взаимодействия метилмагнийбромида с 2-метилбензофеноном предложен Эшби и сотр.⁵¹⁴ на основании того, что были обнаружены два пути этой реакции: один имеет первый порядок по MeMgBr , а другой — первый

⁵⁰⁶ Whitmore, F. C.; George, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1942, 64, 1239.

⁵⁰⁷ Bartlett P. D.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 4421. См. также Lomas, J. S. *Nouv. J. Chim.* 1984, 8, 365; Molle, G.; Briand, S.; Bauer, P.; Dubois, J. E. *Tetrahedron* 1984, 40, 5113.

⁵⁰⁸ Buhler, J. D. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 904.

⁵⁰⁹ Chastrette, M.; Amouroux, R. *Chem. Commun.* 1970, 470; *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1970, 4348. См. также Richey, Jr., H. G.; DeStephano, J. P. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3281.

⁵¹⁰ Canonne, P.; Foscolos, G.; Caron H.; Lemay, G. *Tetrahedron* 1982, 38, 3563.

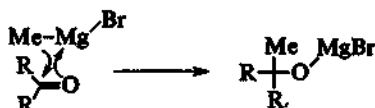
⁵¹¹ Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 4392.

⁵¹² См. Holm, T. *Acta Chem. Scand. Ser. B* 1983, 37, 567; Ashby, E. C. *Pure Appl. Chem.* 1980, 52, 545; Ashby, E. C.; Laemmle, J.; Neumann, H. M. *Acc. Chem. Res.* 1974, 7, 272. Также см. Ashby, E. C.; Laemmle, J. *Chem. Rev.* 1975, 75, 521; Solv'yanov, A. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.* 1987, 56, 465.

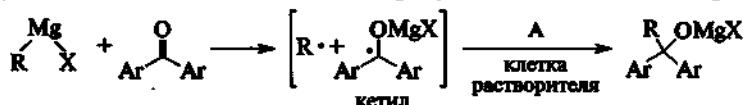
⁵¹³ См., например, Ashby, E. C.; Neumann, H. M.; Walker, F. W.; Laemmle, J.; Chao, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 3330.

⁵¹⁴ Ashby, E. C.; Laemmle, J.; Neumann, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 5421.

порядок по $\text{Me}_2\text{Mg}^{515}$. Согласно этому предположению, и MeMgBr , и Me_2Mg присоединяются к атому углерода карбонильной группы с образованием комплекса, хотя природа стадии, в которой MeMgBr или Me_2Mg реагирует с субстратом, точно не установлена. Одна из возможностей — это образование четырехцентрового переходного состояния⁵¹⁶:



В другом механизме — SET^{517} — образуется кетильный интермедиат⁵¹⁸:



Этот механизм в большей степени изучен для ароматических и других сопряженных альдегидов и кетонов, чем для строго алифатических. Среди доказательств⁵¹⁹ в пользу SET -механизма — регистрация ЭПР-спектров⁵²⁰ и образование в качестве побочного продукта $\text{Ar}_2\text{C}(\text{OH})\text{C}(\text{OH})\text{Ar}_2$ (получающегося в результате димеризации кетили; см. образование пи-наконов по реакции 19-76)⁵²¹. При присоединении RMgX к дибензоилу (PhCOCOPh) в ЭПР-спектрах наблюдались два различных кетильных радикала, оба устойчивых при комнатной температуре⁵²². Отметим, что в ходе специального исследования при образовании реактивов Гриньяра свободных радикалов обнаружить не удалось⁵²³. Изучение углеродного изотопного эффекта для Ph^4COPh показало, что скоростьопределяющей стадией для большинства реакций Гриньяра является стадия образования связи углерод—углерод (отмечена как А), хотя в случае бромида аллилмагния вначале следует стадия переноса электрона⁵²⁴. При образовании реактива Гриньяра из бромциклопропана в качестве интермедиата был обнаружен диффузный циклопропильный радикал⁵²⁵. С помощью хиральных реактивов Гриньяра был постадийно изучен согласованный механизм⁵²⁶.

⁵¹⁵ Ashby, E. C.; Laemmle, J.; Neumann, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 4601; Laemmle, J.; Ashby, E. C.; Neumann, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 5120.

⁵¹⁶ Ashby, E. C.; Yu, S. H.; Roling, P. V. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 1918. См. также Lasperas, M.; Perez-Rubalcaba, A.; Quiroga-Feijoo, M. L. *Tetrahedron* 1980, 36, 3403.

⁵¹⁷ См. обзор: Dagonneau, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1982, II-269.

⁵¹⁸ См. Walling, C. J. *Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 6846.

⁵¹⁹ Также см. Holm, T. *Acta Chem. Scand. Ser. B* 1988, 42, 685; Liotta, D.; Saindane, M.; Waykole, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 2922; Yamataka, H.; Miyano, N.; Hanafusa, T. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2573.

⁵²⁰ Maruyama, K.; Katagiri, T. *Chem. Lett.* 1987, 731, 735; *J. Phys. Org. Chem.* 1988, 1, 21.

⁵²¹ См. Holm, T.; Crossland, I. *Acta Chem. Scand.* 1971, 25, 59.

⁵²² Maruyama, K.; Katagiri, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6263; *J. Phys. Org. Chem.* 1989, 2, 205. См. также Maruyama, K.; Katagiri, T. *J. Phys. Org. Chem.* 1991, 4, 158.

⁵²³ Walter, R. I. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5014.

⁵²⁴ Yamataka, H.; Matsuyama, T.; Hanafusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 4912.

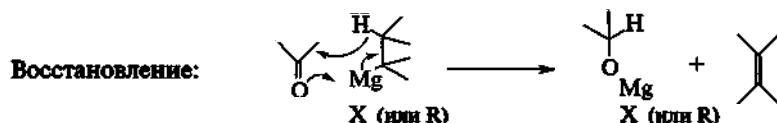
⁵²⁵ Garst, J. F.; Ungváry, F. *Org. Lett.* 2001, 3, 605.

⁵²⁶ Hoffmann, R. W.; Hölzer, B. *Chem. Commun.* 2001, 491.

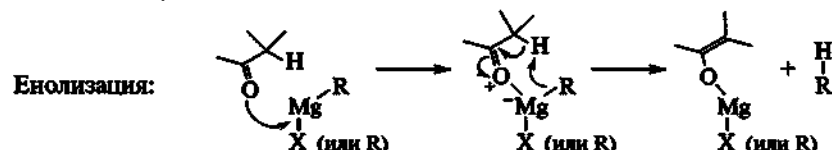
Следует отметить подобие реакций, следующих механизму $S_{RN}1$ (см. разд. 13.1.4), и реакций Гриньяра⁵²⁷. Экспериментальные доказательства свидетельствуют в пользу скорее линейного, чем цепочечного характера процесса.

Механизм присоединения литийорганических реагентов исследован в меньшей степени⁵²⁸. Добавление криптандов, связывающих Li^+ , подавляет нормальную реакцию присоединения, что указывает на участие лития в ходе реакции⁵²⁹.

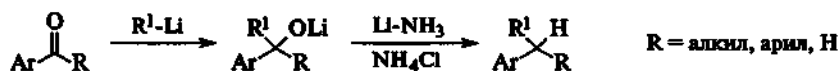
Общепризнан следующий механизм восстановления⁵³⁰:



Имеются указания на то, что механизм, приводящий к енолизации, также включает образование циклического переходного состояния, однако предварительно происходит координация с магнием⁵³¹:



Ароматические альдегиды и кетоны можно алкилировать и восстанавливать в одном реакционном сосуде при обработке алкил- или арил-литием с последующим действием лития и аммиака и затем хлорида аммония⁵³².



Аналогичную реакцию можно проводить с N,N-дизамещенными амидами $RCONR'_2 \rightarrow RR^2CHNR'_2$ ⁵³³.

OS I, 188; II, 406, 606; III, 200, 696, 729, 757; IV, 771, 792; V, 46, 452, 608, 1058; VI, 478, 537, 542, 606, 737, 991, 1033; VII, 177, 271, 447; VIII, 179, 226, 315, 343, 386, 495, 507, 556; IX, 9, 103, 139, 234, 306, 391, 472; 75, 12; 76, 214; X, 200.

⁵²⁷ Bodineau, N.; Mattalia, J.-M.; Hazimeh, H.; Handoo, K. L.; Timokhin, V.; Négrel, J.-C.; Chanon, M. *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 2476.

⁵²⁸ См. Yamataka, H.; Kawafuji, Y.; Nagareda, K.; Miyano, N.; Hanafusa, T. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4706.

⁵²⁹ Perraud, R.; Handel, H.; Pierre, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1980, II-283.

⁵³⁰ См. Cabaret, D.; Welvert, Z. *J. Organomet. Chem.* 1974, 80, 199; Holm, T. *Acta Chem. Scand.* 1973, 27, 1552; Morrison, J. D.; Tomaszewski, J. E.; Mosher, H. S.; Dale, J.; Miller, D.; Elsenbaumer, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 3167; Okuhara, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 244.

⁵³¹ Pinkus, A. G.; Sabesan, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1981, 273.

⁵³² Lipsky, S. D.; Hall, S. S. *Org. Synth.* VI, 537; McEnroe, F. J.; Sha, C.; Hall, S. S. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 3465.

⁵³³ Hwang, Y. C.; Chu, M.; Fowler, F. W. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3885.

16-25 Присоединение других металлоорганических соединений к альдегидам и кетонам

О-Гидро-С-алкил-присоединение



Различные металлоорганические соединения, отличные от RMgX и RLi , присоединяются к альдегидам и кетонам. Простой пример — образование ацетиленовых анионов Na и K (например, $\text{RC}\equiv\text{C-M}$, реакция 16-38), которые подвергаются ацильному присоединению к кетонам или альдегидам с образованием пропаргиловых спиртов⁵³⁴. При реакциях с терминальными ацетиленами⁵³⁵ наиболее эффективный реагент для присоединения ацетиленовой группы — ацетиленид натрия, а для присоединения винильной группы выбирают винилалюминий (получаемый по реакции 15-17)⁵³⁶. Реагент $\text{Me}_3\text{Al}/\text{C}\equiv\text{CHNa}^+$ также присоединяется к альдегидам с образованием этинильных спиртов⁵³⁷. Описаны реакции без растворителя для смесей кетона, терминального алкина и *трет*-бутилата калия⁵³⁸. Реакцию часто называют *реакцией Нефа*, однако часто применяют Li⁵³⁹, Mg и другие ацетилениды металлов. Особенно удобно использовать смесь ацетиленида лития с этилендиамином⁵⁴⁰, который представляет собой стабильный, легкоплавкий, коммерчески доступный порошок. Альтернативно субстрат можно обработать самим алкином в присутствии основания, когда ацетиленид генерируется *in situ*. Этот метод называется *реакцией Фаворского* [не путать с *перегруппировкой Фаворского* (18-7)]⁵⁴¹. Хлорид цинка(II) облегчает присоединение терминальных алкинов к альдегидам, в результате которого образуются пропаргиловые спирты⁵⁴². Трифлат цинка(II) также можно использовать для присоединения алкинов к альдегидам⁵⁴³, а присутствие хиральных лигандов ведет к образованию пропаргиловых спиртов с хорошей энантио-селективностью⁵⁴⁴.

⁵³⁴ См. Guillaume, S.; Plé, K.; Banchet, A.; Liard, A.; Haudrechy, A. *Chem. Rev.* 2006, 106, 2355.

⁵³⁵ Ziegenbein, W. в Viehe, H. G. *Acetylenes*, Marcel Dekker, NY, 1969, pp. 207–241; Ried, W. *Newer Methods Prep. Org. Chem.* 1968, 4, 95.

⁵³⁶ Newman, H. *Tetrahedron Lett.* 1971, 4571. См. Jacob, III, P.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 579.

⁵³⁷ Joung, M. J.; Ahn, J. H.; Yoon, N. M. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 4472.

⁵³⁸ Miyamoto, H.; Yasaka, S.; Tanaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2001, 74, 185.

⁵³⁹ См. Midland, M. M. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 2250 об использовании моноацетиленида лития, не содержащего аминов.

⁵⁴⁰ Beumel Jr., O. F.; Harris, R. F. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 2775.

⁵⁴¹ См. Kondrat'eva, L. A.; Potapova, I. M.; Grigina, I. N.; Glazunova, E. M.; Nikitin, V. I. *J. Org. Chem. USSR* 1976, 12, 948.

⁵⁴² Jiang, B.; Si, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 8323.

⁵⁴³ Frantz, D. E.; Füssler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 1806.

⁵⁴⁴ Boyall, D.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* 2002, 4, 2605.; Xu, Z.; Chen, C.; Xu, J.; Miao, M.; Yan, W.; Wang, R. *Org. Lett.* 2004, 6, 1193; Jiang, B.; Chen, Z.; Xiong, W. *Chem. Commun.* 2002, 1524. Примеры использования дифлата Zn(II) см. Chen, Z.; Xiong, W.; Jiang, B. *Chem. Commun.* 2002, 2098.

Реагенты Et_3Al , Et_2Zn и терминальные алкины реагируют с кетонами и в присутствии цинхониевых алкалоидов дают ацетиленовые спирты с умеренным энантиомерным избытком⁵⁴⁵. Известны и другие энантиоселективные реакции алкинирования, которые проводят с использованием различных катализаторов⁵⁴⁶. Терминальные алкины присоединяются к ароматическим альдегидам в присутствии InBr_3 и NEt_3 ⁵⁴⁷, SmI_2 ⁵⁴⁸ или Me_2Zn ⁵⁴⁹. Известна облегчаемая цинком реакция с иодалкинами⁵⁵⁰. Каталитически генерированные ацетилениды цинка присоединяются к альдегидам⁵⁵¹. В катализируемом In присоединении алкинов к альдегидам используют каталитические количества BINOL (1,1'-би-2-нафтол), при этом получают ацетиленовые спирты с высокой энантиоселективностью⁵⁵². Известно много примеров энантиоселективных реакций присоединения алкинов⁵⁵³. Реакции с In не мешают наличие различных других функциональных групп в молекуле, в частности фосфонатной⁵⁵⁴ и пропаргилсульфидной⁵⁵⁵.

Среди большого разнообразия металлоорганических реагентов для присоединения аллильных групп⁵⁵⁶ и методов осуществления энантиоселективных реакций⁵⁵⁷ можно упомянуть о наиболее общем методе — реакции Барбье (16-24), в котором применяются металлы и комплексы металлов, отличных от Mg или Li , причем метод не ограничивается аллильными соединениями. К обычным реагентам можно отнести аллильные соединения In ⁵⁵⁸, они присоединяются к альдегидам и кетонам в различных растворителях⁵⁵⁹. Известна катализируемая индием энантиоселективная реакция Барбье⁵⁶⁰. Индий реагирует с аллилбромидом и кетонами

⁵⁴⁵ Liu, L.; Wang, R.; Kang, Y.-F.; Chen, C.; Xu, Z.-Q.; Zhou, Y.-F.; Ni, M.; Cai, H.-Q.; Gong, M.-Z. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 1084.

⁵⁴⁶ Cm. Li, H.; Huang, Y.; Jin, W.; Xue, F.; Wan, B. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 1686; Mao, J.; Bao, Z.; Guo, J.; Ji, S. *Tetrahedron* 2008, 64, 9901; Yang, X.-F.; Hirose, T.; Zhang, G.-Y. *Tetrahedron Asymmetry* 2007, 18, 2668.

⁵⁴⁷ Sakai, N.; Hirasawa, M.; Konakahara, T. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4171.

⁵⁴⁸ Kwon, D. W.; Cho, M. S.; Kim, Y. H. *Synlett* 2001, 627.

⁵⁴⁹ Wolf, C.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 10996; Cozzi, P. G.; Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P.-O.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 5733.

⁵⁵⁰ Srihari, P.; Singh, V. K.; Bhunia, D. C.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 7132.

⁵⁵¹ Downey, C. W.; Mahoney, B. D.; Lipari, V. R. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 2904.

⁵⁵² Takita, R.; Yakura, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 13760.

⁵⁵³ Ekström, J.; Zaitsev, S. B.; Adolffson, H. *Synlett* 2006, 885.

⁵⁵⁴ Ranu, B. C.; Samanta, S.; Hajra, A. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 7519.

⁵⁵⁵ Mitzel, T. M.; Palomo, C.; Jendza, K. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 136.

⁵⁵⁶ Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1156–1170. Также см. Gajewski, J. J.; Bocian, W.; Brichford, N. L.; Henderson, J. L. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 4236.

⁵⁵⁷ S. M. Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* 2003, 103, 2763.

⁵⁵⁸ См. обзор: Cintas, P. *Synlett* 1995, 1087.

⁵⁵⁹ Yi, X.-H.; Haberman, J. X.; Li, C.-J. *Synth. Commun.* 1998, 28, 2999; Lloyd-Jones, G. C.; Russell, T. *Synlett* 1998, 903; Li, C.-J.; Lu, Y.-Q. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 2721.

⁵⁶⁰ Hirayama, L. C.; Gamsey, S.; Kneuppel, D.; Steiner, D.; DeLaTorre, K.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 2315; Haddad, T. D.; Hirayama, L. C.; Taynton, P.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 508; Preite, M. D.; Perez-Carvajal, A. *Synlett* 2006, 3337. Пример реакции в ионной жидкости: Тео, Y.-C.; Goh, E.-L.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4573. Пример с пропаргилгалогенидами: Lacie, C.; Hirayama, L. C.; Dunham, K. K.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 5173.

в воде⁵⁶¹ и водных средах. Реакция пропартилгалогенида, In и альдегида в ТГФ ведет к аллиловым спиртам⁵⁶². При действии смеси аллилодида, In и TMSCl на сопряженные кетоны получаются продукты 1,4-присоединения, но в присутствии 10% CuI преимущественно образуются продукты 1,2-присоединения⁵⁶³ (TMS — триметилсил). Аллилбромиды реагируют с Mn/TMSCl и In-катализатором в воде с образованием из альдегидов гомоаллиловых спиртов⁵⁶⁴. Металлический индий используют для ацильного присоединения аллилгалогенидов к различным альдегидам и кетонам, включая алифатические альдегиды⁵⁶⁵, ароматические альдегиды⁵⁶⁶ и α -кето-эфиры⁵⁶⁷. В некоторых случаях процесс сопровождается элиминированием аллиловых спиртов с образованием сопряженных диенов⁵⁶⁸.

Аллилбромид реагирует с кетонами в присутствии Sm⁵⁶⁹ или SmI₂⁵⁷⁰, давая гомоаллиловые спирты. Для получения гомоаллиловых спиртов из альдегидов или кетонов⁵⁷¹ можно использовать и другие металлы, в частности Zn⁵⁷², La⁵⁷³, Mg—Cd⁵⁷⁴, а также соединения Ti⁵⁷⁵, Mn⁵⁷⁶, Fe⁵⁷⁷, Ga⁵⁷⁸, Ge⁵⁷⁹, Zr⁵⁸⁰, Nb⁵⁸¹, Cd⁵⁸², Sb⁵⁸³, Te⁵⁸⁴, Ba⁵⁸⁵, Ce⁵⁸⁶, Nd⁵⁸⁷, Hg⁵⁸⁸,

⁵⁶¹ Chan, T. H.; Yang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 3228; Paquette, L. A.; Bennett, G. D.; Isaac, M. B.; Chhatrwalla, A. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 1836; Li, X.-R.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Asymmetry* 1996, 7, 1535.

⁵⁶² Lin, M.-J.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 13042.

⁵⁶³ Lee, P. H.; Ahn, H.; Lee, K.; Sung, S.-y.; Kim, S. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 37.

⁵⁶⁴ Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Thiauw-Woaye, A. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 9245.

⁵⁶⁵ Loh, T.-P.; Tan, K.-T.; Yang, J.-Y.; Xiang, C.-L. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8701.

⁵⁶⁶ Khan, F. A.; Prabhudas, B. *Tetrahedron* 2000, 56, 7595.

⁵⁶⁷ Kumar, S.; Kaur, P.; Chimni, S. S. *Synlett* 2002, 573.

⁵⁶⁸ Kumar, V.; Chimni, S.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3409.

⁵⁶⁹ Basu, M. K.; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 187.

⁵⁷⁰ Héllon, F.; Namy, J.-L. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2944.

⁵⁷¹ См. Knochel, P.; Rao, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 6146; Wada, M.; Ohki, H.; Akiba, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1990, 63, 1738; Marton, D.; Tagliavini, G.; Zordan, M.; Wardell, J. L. *J. Organomet. Chem.* 1990, 390, 127; Wang, W.; Shi, L.; Xu, R.; Huang, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1990, 424.

⁵⁷² Wang, J.-X.; Jia, X.; Meng, T.; Xin, L. *Synthesis* 2005, 2838.

⁵⁷³ В воде: Bian, Y.-J.; Zhang, J.-Q.; Xia, J.-P.; Li, J.-T. *Synth. Commun.* 2006, 36, 2475.

⁵⁷⁴ Narsalah, A. V.; Reddy, A. R.; Rao, Y. G.; Kumar, E. V.; Prakasham, R. S.; Reddy, B. V. S.; Yadav, J. S. *Synthesis* 2008, 3461.

⁵⁷⁵ См. Bareille, L.; Le Gendre, P.; Moïse, C. *Chem. Commun.* 2005, 775; Estévez, R. E.; Justicia, J.; Bazdi, B.; Fuentes, N.; Paradas, M.; Choquesillo-Lazarte, D.; García-Ruiz, J. M.; Robles, R.; Gansbuer, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Chemistry: Eur. J.* 2009, 15, 2774.

⁵⁷⁶ Kakiya, H.; Nishimae, S.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron* 2001, 57, 8807; Berkessel, A.; Menche, D.; Sklorz, C. A.; Schröder, M.; Paterson, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 1032.

⁵⁷⁷ Chan, T. C.; Lau, C. P.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4189.

⁵⁷⁸ Wang, Z.; Yuan, S.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5097.

⁵⁷⁹ Hashimoto, Y.; Kagoshima, H.; Saigo, K. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 4805.

⁵⁸⁰ Hanzawa, Y.; Tabuchi, N.; Saito, K.; Noguchi, S.; Taguchi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 2395.

⁵⁸¹ Andrade, C. K. Z.; Azevedo, N. R.; Oliveira, G. R. *Synthesis* 2002, 928.

⁵⁸² Zheng, Y.; Bao, W.; Zhang, Y. *Synth. Commun.* 2000, 30, 3517.

⁵⁸³ Li, L.-H.; Chan, T. H. *Can. J. Chem.* 2001, 79, 1536.

⁵⁸⁴ См. Avilov, D. V.; Malasare, M. G.; Arslanacan, E.; Dittmer, D. L. *Org. Lett.* 2004, 6, 2225.

⁵⁸⁵ Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yasue, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 6130.

⁵⁸⁶ Loh, T.-P.; Zhou, J.-R. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 9115.

⁵⁸⁷ Evans, N. T. J.; Workman, P. S.; Allen, N. T. *Org. Lett.* 2003, 5, 2041.

⁵⁸⁸ Chan, T. H.; Yang, Y. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3863.

Bi^{589} , In^{590} и Pb^{591} и систем $\text{BiCl}_3/\text{NaBH}_4$ ⁵⁹² $\text{Mg}-\text{BiCl}_3$ ⁵⁹³ и $\text{CrCl}_2/\text{NiCl}_2$ ⁵⁹⁴. Аллиловые спирты превращают в металлоорганические реагенты при действии диэтилцинка и катализаторов Pd^{595} или Ru^{596} , которые затем в реакции с альдегидами дают гомоаллиловые спирты. Аллилацетаты присоединяются к альдегидам в присутствии Ru -катализатора⁵⁹⁷.

Известны энантиоселективные реакции⁵⁹⁸. Реакции, катализируемые Cu , идут с хорошей энантиоселективностью⁵⁹⁹. Аллилцинкбромид присоединяется к альдегидам в отсутствие растворителей⁶⁰⁰. Хиральный комплекс $\text{Cr}-\text{Mn}$ был использован для аллилбромида в сочетании с триметилсилилхлоридом⁶⁰¹. Реагенты типа $\text{R}-\text{Yb}$ получали из RMgX ⁶⁰². Алкильная группа триалкилалюминиевых соединений (например, AlEt_3) присоединяется к альдегидам энантиоселективно в присутствии хиральных комплексов переходных металлов⁶⁰³. Сообщалось об использовании титанорганических реагентов для хемоселективного присоединения к альдегидам в присутствии кетонов⁶⁰⁴. Марганецорганические соединения также хемоселективны в этом отношении⁶⁰⁵. Хемоселективно присоединяются в родственных реакциях церийорганические реагенты, полученные из хлорида церия (CeCl_3 и реактив Гриньяра или литийорганический реагент)⁶⁰⁶. Арилгалогениды, имеющие цепочку с кетонной группой, циклизуются в присутствии Pd по реакции ацильного присоединения⁶⁰⁷.

Как отмечалось в реакции 16-24, реакции Гриньяра сопровождают процессы енолизации и восстановления. Один из методов предотвра-

⁵⁸⁹ Smith, K.; Lock, S.; El-Hiti, G. A.; Wada, M.; Miyoshi, N. *Org. Biomol. Chem.* 2004, 2, 935; Xu, X.; Zha, Z.; Miao, Q.; Wang, Z. *Synlett* 2004, 1171.

⁵⁹⁰ Lu, J.; Hong, M.-L.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* 2005, 1010; Teo, Y.-C.; Tan, K.-T.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* 2005, 1318; Lu, J.; Hong, M.-L.; Ji, S.-J.; Teo, Y.-C.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* 2005, 4217; Masuyama, Y.; Chiyō, T.; Kurusu, Y. *Synlett* 2005, 2251.

⁵⁹¹ Zhou, J.-Y.; Jia, Y.; Sun, G.-F.; Wu, S.-H. *Synth. Commun.* 1997, 27, 1899.

⁵⁹² Ren, P.-D.; Shao, D.; Dong, T.-W. *Synth. Commun.* 1997, 27, 2569.

⁵⁹³ Wada, M.; Fukuma, T.; Morioka, M.; Takahashi, T.; Miyoshi, N. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 8045.

⁵⁹⁴ Taylor, R. E.; Ciavarrì, J. P. *Org. Lett.* 1999, 1, 467.

⁵⁹⁵ Kimura, M.; Shimizu, M.; Shibata, K.; Tazoe, M.; Tamaru, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 3392.

⁵⁹⁶ Wang, M.; Yang, X.-F.; Li, C.-J. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 998.

⁵⁹⁷ Denmark, S. E.; Nguyen, S. T. *Org. Lett.* 2009, 11, 781.

⁵⁹⁸ Appelt, H. R.; Limberger, J. B.; Weber, M.; Rodrigues, O. E. D.; Oliveira, J. S.; Lüdke, D. S.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 4956.

⁵⁹⁹ Sandrick, D. R.; Fandrick, K. R.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Tang, W.; Capacci, A. G.; Rodriguez, S.; Song, J. J.; Lee, H.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 7600.

⁶⁰⁰ Zhang, Y.; Jia, X.; Wang, J.-X. *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 2983.

⁶⁰¹ Inoue, M.; Suzuki, T.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1140.

⁶⁰² Matsubara, S.; Ikeda, T.; Oshima, K.; Otimoto, K. *Chem. Lett.* 2001, 1226.

⁶⁰³ Lu, J.-F.; You, J.-S.; Gau, H.-M. *Tetrahedron Asymmetry* 2000, 11, 2531.

⁶⁰⁴ Reetz, M. T. *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1986 (монография), pp. 75–86. См. также Kim, S.-H.; Rieke, R. D. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4931.

⁶⁰⁵ Cahiez, G.; Figadere, B. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4445. См. Soai, K.; Watanabe, M.; Koyano, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1989, 62, 2124.

⁶⁰⁶ Bartoli, G.; Marcantoni, E.; Petrini, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1993, 32, 1061; Dimitrov, V.; Bratovanov, S.; Simova, S.; Kostova, K. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 6713.

⁶⁰⁷ Quan, L. G.; Lamrani, M.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4827.

шения этих побочных процессов заключается в добавлении $(\text{RO})_3\text{TiCl}$, TiCl_4 ⁶⁰⁸, $(\text{RO})_3\text{ZrCl}$ или $(\text{R}_2\text{N})_3\text{TiX}$ к реактиву Гриньяра или литийорганическому реагенту. При этом образуются титан- или цирконийорганические реагенты, которые действуют значительно более селективно, чем исходные реагенты⁶⁰⁹. Важным преимуществом этих реагентов является то, что они не затрагивают такие функциональные группы, присутствующие в молекуле субстрата, как NO_2 или CN , которые взаимодействуют с реактивом Гриньяра и литийорганическими соединениями. Реакция β -кетоамидов с TiCl_4 , например, дает комплекс, который позволяет селективно провести реакцию кетонов с $\text{MeMgCl}-\text{CeCl}_3$ с образованием соответствующих спиртов⁶¹⁰. Предварительное смешение аллильного реактива Гриньяра с SeCl_2 перед реакцией с альдегидом напрямую обеспечивает образование продукта ацильного присоединения без аллильной перегруппировки, содержащего *транс*-алкеновую функциональную группу⁶¹¹.

Соединения аллилзола легко присоединяются к альдегидам и кетонам⁶¹². Маленовая кислота благоприятствует реакции в водных средах⁶¹³. Аллилбромид реагирует с Sn, генерируя металлоорганическое соединение *in situ*, которое затем присоединяется к альдегидам⁶¹⁴. Аллилхлориды реагируют с альдегидами в присутствии диоловых соединений (например, $\text{Me}_3\text{Sn}-\text{SnMe}_3$) и Pd-катализатора⁶¹⁵. Аллилтриалкил-⁶¹⁶ и тетраалкилстаннаны реагируют с альдегидами или кетонами в присутствии эфира BF_3 ⁶¹⁷ или соединений Cu ⁶¹⁸, Ce ⁶¹⁹, Bi ⁶²⁰, Pb ⁶²¹, Ag ⁶²², Cd ⁶²³,

⁶⁰⁸ См. Reetz, M. T.; Kyung, S. H.; Hüllmann, M. *Tetrahedron* 1986, 42, 2931.

⁶⁰⁹ Reetz, M. T. *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1986. См. Weidmann, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1983, 22, 31; Reetz, M. T. *Top. Curr. Chem.* 1982, 106, 1.

⁶¹⁰ Bartoli, G.; Bosco, M.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Rinaldi, S.; Sambri, L. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6093.

⁶¹¹ Matsukawa, S.; Funabashi, Y.; Imamoto, T. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1007.

⁶¹² Marshall, J. A.; Palovich, M. R. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 4381; Zha, Z.; Qiao, S.; Jiang, J.; Wang, Y.; Miao, Q.; Wang, Z. *Tetrahedron* 2005, 61, 2521. См. Yasuda, M.; Hirata, K.; Nishino, M.; Yamamoto, A.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 13442; Masuyama, Y.; Ito, T.; Tachi, K.; Ito, A.; Kurusu, Y. *Chem. Commun.* 1999, 1261. Также см. Li, G.-l.; Zhao, G. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4272.

⁶¹³ Li, G.-l.; Zhao, G. *Synlett* 2005, 2540.

⁶¹⁴ Tan, K.-T.; Chng, S.-S.; Cheng, H.-S.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 2958; Andres, P. C.; Peatt, A. C.; Raston, C. L. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7541.

⁶¹⁵ Wallner, O. A.; Szabó, K. J. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 2934.

⁶¹⁶ См. Issacs, N. S.; Maksimovic, L.; Rintoul, G. B.; Young, D. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992, 1749; Isaacs, N. S.; Marshall, R. L.; Young, D. J. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3023.

⁶¹⁷ Naruta, Y.; Ushida, S.; Maruyama, K. *Chem. Lett.* 1979, 919. См. обзор: Yamamoto, Y. *Aldrichimica Acta* 1987, 20, 45.

⁶¹⁸ Kalita, H. R.; Borah, A. J.; Phukan, P. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 5047.

⁶¹⁹ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Kondaji, G.; Reddy, J. S. S. *Tetrahedron* 2005, 61, 879.

⁶²⁰ Choudary, B. M.; Chidara, S.; Sekhar, Ch. V. R. *Synlett* 2002, 1694.

⁶²¹ Shibata, I.; Yoshimura, N.; Yabu, M.; Baba, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 3207.

⁶²² Yanagisawa, A.; Nakashima, H.; Nakatsuka, Y.; Ishiba, A.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2001, 74, 1129.

⁶²³ Kobayashi, S.; Aoyama, N.; Manabe, K. *Synlett* 2002, 483.

Cr⁶²⁴, Pd⁶²⁵, Re⁶²⁶, Gd⁶²⁷, Ti⁶²⁸, Rh⁶²⁹, Zr⁶³⁰, Co⁶³¹ или La⁶³². Соединения пропаргилстаннана вступают во взаимодействие с альдегидами, давая спирты с хорошей антиселективностью⁶³³. Тетрааллилстаннан реагирует по типу 1,2-присоединения с сопряженными кетонами в кипящем метаноле⁶³⁴. Тетрааллилстаннан реагирует с альдегидами в ионных жидкостях⁶³⁵ и на влажном силикагеле⁶³⁶. Кроме того, алилтрибутилстаннан присоединяется к альдегидам в ионной жидкости в присутствии InCl₃⁶³⁷. Тетрааллилолово присоединяется к кетонам, давая гомоаллиловые спирты с хорошей энантиоселективностью в присутствии хиральных комплексов Ti⁶³⁸ или In⁶³⁹. Аллиловые спирты и гомоаллиловые спирты присоединяются к альдегидам в присутствии Sn(OTf)₂⁶⁴⁰, In/InCl₃⁶⁴¹ или Rh-катализатора⁶⁴².

Соединения олова можно получать *in situ*, используя α-иодкетонны с альдегидами и Bu₂SnI₂—LiI⁶⁴³. Аналогичное присоединение происходит с (аллил)₂SnBr₂ в воде⁶⁴⁴. Описана асимметрическая индукция⁶⁴⁵. Использование хиральных катализаторов на основе Rh⁶⁴⁶ или Ti⁶⁴⁷ ведет к энантиоселективному присоединению алилтрибутилстаннана к альдегидам. Алилтрибутилстаннан реагирует с альдегидами в присутствии SiCl₄ и хиральных фосфамидов с образованием гомоаллиловых спиртов с умеренной энантиоселективностью⁶⁴⁸. Тетравинилстаннан

⁶²⁴ Kwiatkowski, P.; Chaladaj, W.; Jurczak, J. *Tetrahedron* 2006, 62, 5116.

⁶²⁵ Zhang, T.; Shi, M.; Zhao, M. *Tetrahedron* 2008, 64, 2412.

⁶²⁶ Nishiyama, Y.; Kakushou, F.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 787.

⁶²⁷ Lingalah, B. V.; Ezikiel, G.; Yakaiah, T.; Reddy, G. V.; Rao, P. S. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4315.

⁶²⁸ Kii, S.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1935.

⁶²⁹ Andrade, C. K. Z.; Azevedo, N. R. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6473.

⁶³⁰ Kurosa, M.; Lorca, M. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1765.

⁶³¹ Chaudhuri, M. K.; Dehury, S. K.; Hussain, S. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6247. Также см. Tang, L.; Ding, L.; Chang, W.-X.; Li, J. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 303.

⁶³² Aspinall, H. C.; Bissett, J. S.; Greeves, N.; Levin, D. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 319.

⁶³³ Savall, B. M.; Powell, N. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* 2001, 3, 3057.

⁶³⁴ Khan, A. T.; Mondal, E. *Synlett* 2003, 694.

⁶³⁵ Gordon, C. M.; McCluskey, A. *Chem. Commun.* 1999, 1431.

⁶³⁶ Jin, Y. Z.; Yasuda, N.; Furuno, H.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8765.

⁶³⁷ Lu, J.; Ji, S.-J.; Qian, R.; Chen, J.-P.; Liu, Y.; Loh, T.-P. *Synlett* 2004, 534.

⁶³⁸ Kim, J. G.; Waltz, K. M.; Garcia, I. F.; Kwiatkowski, D.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 12580.

⁶³⁹ Lu, J.; Ji, S.-J.; Teo, Y.-C.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* 2005, 7, 159; Teo, Y.-C.; Goh, J.-D.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* 2005, 7, 2743.

⁶⁴⁰ Nokami, J.; Yoshizane, K.; Matsuura, H.; Sumida, S.-i. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 6609.

⁶⁴¹ Jang, T.-S.; Keum, G.; Kang, S. B.; Chung, B. Y.; Kim, Y. *Synthesis* 2003, 775.

⁶⁴² Masuyama, Y.; Kaneko, Y.; Kurusu, Y. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8969.

⁶⁴³ Shibata, I.; Suwa, T.; Sakakibara, H.; Baba, A. *Org. Lett.* 2002, 4, 301.

⁶⁴⁴ Chan, T. H.; Yang, Y.; Li, C. J. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4452.

⁶⁴⁵ Yanagisawa, A.; Nakashima, H.; Ishiba, A.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 4723; Motoyama, Y.; Nishiyama, H. *Synlett* 2003, 1883; Xia, G.; Shibatomi, K.; Yamamoto, H. *Synlett* 2004, 2437; Jennequin, T.; Wencel-Delord, J.; Rix, D.; Daubignard, J.; Crévisy, C.; Mauduit, M. *Synlett* 2010, 1661.

⁶⁴⁶ Moloyama, Y.; Narusawa, H.; Nishiyama, H. *Chem. Commun.* 1999, 131.

⁶⁴⁷ Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Asymmetry* 2000, 11, 4163.

⁶⁴⁸ Denmark, S. E.; Wynn, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 6199.

присоединяется к кетонам в присутствии In-катализатора⁶⁴⁹. Алленильное соединение олова ($\text{CH}_2=\text{C}=\text{CHSnBu}_3$) также реагирует с альдегидами в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ с образованием 2-диенилового спирта⁶⁵⁰. Для индуцирования 1,2-присоединения аллильной группы аллилтрибутилстаннына к сопряженным альдегидам был использован Selectfluor⁶⁵¹.

Используются как алюминиевые, так и титановые реагенты. Алюминиевый катализатор [например, метилалюминий бис(4-бром-2,6-дипрет-бутилфеноксид)] облегчает присоединение аллилтрибутилстаннына к альдегидам⁶⁵². Трифенилалюминий реагирует с ароматическими альдегидами в присутствии Ti-катализатора⁶⁵³. Триметилалюминий⁶⁵⁴ и дихлорид диметилтитана⁶⁵⁵ истощающе метилируют кетоны, давая гем-диметильные соединения⁶⁵⁶ (см. также реакцию 10-63).



Титановый реагент также диметилирует ароматические альдегиды⁶⁵⁷. Триэтилалюминий реагирует с альдегидами, давая, однако, моноэтиловые спирты, а в присутствии хиральных добавок реакция идет с хорошей асимметрической индукцией⁶⁵⁸. Показано, что комплекс $\text{Ne}_3\text{Ti} \cdot \text{MeLi}$ обеспечивает селективное 1,2-присоединение к сопряженным кетонам в присутствии несопряженных кетонов⁶⁵⁹.

Хиральные амиды реагируют с альдегидами в присутствии TiCl_4 , селективно образуя продукты *син*-присоединения⁶⁶⁰. Также известно катализируемое титаном энантиоселективное присоединение⁶⁶¹. Можно добиться высокой энантиомерной чистоты продуктов в реакциях с металлоорганическими соединениями⁶⁶², включая литийорганические соединения (метил, арил, аллил), в которых оптически активный лиганд координационно связан с Ti⁶⁶³, аллилборными и цинкорганическими

⁶⁴⁹ Zhang, X.; Chen, D.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5227.

⁶⁵⁰ Luo, M.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* 1999, 267; Yu, C.-M.; Lee, S.-J.; Jeon, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 3557.

⁶⁵¹ Liu, J.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 3915.

⁶⁵² Marx, A.; Yamamoto, H. *Synlett* 1999, 584.

⁶⁵³ Wu, K.-H.; Gau, H.-M. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 14808.

⁶⁵⁴ Meisters, A.; Mole, T. *Aust. J. Chem.* 1974, 27, 1655. См. также Jeffery, E. A.; Meisters, A.; Mole, T. *Aust. J. Chem.* 1974, 27, 2569. Обсуждение механизма этой реакции: Ashby, E. C.; Smith, R. S. *J. Organomet. Chem.* 1982, 225, 71. См. Maruoka, H.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* 1988, 44, 5001.

⁶⁵⁵ Reetz, M. T.; Westermann, J.; Kyung, S. *Chem. Ber.* 1985, 118, 1050.

⁶⁵⁶ См. Araki, S.; Katsumura, N.; Ito, H.; Butsugan, Y. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1581.

⁶⁵⁷ Reetz, M. T.; Kyung, S. *Chem. Ber.* 1987, 120, 123.

⁶⁵⁸ Chan, A. S. C.; Zhang, F.-Y.; Yip, C.-W. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 4080.

⁶⁵⁹ Markó, I. E.; Leung, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 371.

⁶⁶⁰ Crimmins, M. T.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* 2000, 2, 775.

⁶⁶¹ Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, 739.

⁶⁶² См. Takai, Y.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1707.

⁶⁶³ Wang, J.; Fan, X.; Feng, X.; Quian, Y. *Syntheses* 1989, 291; Riediker, M.; Duthaler, R. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1989, 28, 494; Riediker, M.; Hafner, A.; Piantini, U.; Rihs, G.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1989, 30, 499.

соединениями. Хиральный дендримерный титановый катализатор обеспечивает умеренную энантиоселективность⁶⁶⁴.

Цинкорганические соединения присоединяются к альдегидам и кетонам. Примером служит реакция хлоридов алкилцинка ($RZnCl$) с образованием соответствующих спиртов⁶⁶⁵. Реакцию карбонила с диалкилцинком возможно проводить энантиоселективно, если использовать хиральный катализатор⁶⁶⁶ или хиральный лиганд^{667, 668}. Было проведено сравнение стереоселективности для реакций с дифенил- и диэтилцинком⁶⁶⁹. Диалкилцинковые реагенты в присутствии хиральных комплексов Ti^{670} , Zn^{671} , Al^{672} , Cu^{673} и хиральных оснований Шиффа⁶⁷⁴ или хиральных бис(сульфонамидов)⁶⁷⁵ и других хиральных комплексов⁶⁷⁶ реагируют с альдегидами или кетонами, давая соответствующие спирты с хорошей энантиоселективностью⁶⁷⁷. Высокой энантиоселективности добивались в реакции R_2Zn (R = алкил)⁶⁷⁸ с ароматическими альдегидами⁶⁷⁹ при использовании небольших количеств различных

⁶⁶⁴ Fan, O.-H.; Liu, G.-H.; Chen, X.-M.; Deng, G.-J.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 1559.

⁶⁶⁵ Ren, H.; Dunet, G.; Mayer, P.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 5376.

⁶⁶⁶ Costa, A. M.; Garcia, C.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Tetrahedron* 2005, 61, 6442; Roudau, R.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *Tetrahedron* 2006, 62, 2388; Parrott, II, R. W.; Dore, D. D.; Chandrasekar, S. P.; Bentley, J. T.; Morgan, B. S.; Hitchcock, S. R. *Tetrahedron Asymmetry* 2008, 19, 607; Hatano, M.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *Synlett* 2006, 1762. См. Ianni, J. C.; Annamalai, V.; Phuan, P.-W.; Panda, M.; Kozlowski, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 5502. Об органических катализаторах см. Kang, Y.-f.; Liu, L.; Wang, R.; Ni, M.; Han, Z.-J. *Synth. Commun.* 2005, 35, 1819; Hui, A.; Zhang, J.; Wang, Z. *Synth. Commun.* 2008, 38, 2374; Godoi, M.; Alberto, E. E.; Paixão, M. W.; Soares, L. A.; Schneider, P. H.; Braga, A. L. *Tetrahedron* 2010, 66, 1341; Wu, Z.-L.; Wu, H.-L.; Wu, P.-Y.; Uang, B.-J. *Tetrahedron Asym.* 2009, 20, 1556; Banerjee, S.; Ferrence, G. M.; Hitchcock, S. R. *Tetrahedron Asym.* 2010, 21, 837.

⁶⁶⁷ Zhu, H. J.; Jiang, J. X.; Sacbo, S.; Pittman, Jr., C. U. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 261; Bisai, A.; Singh, P. K.; Singh, V. K. *Tetrahedron* 2007, 63, 598; Burguete, M. I.; Escorihuela, J.; Luis, S. V.; Lledós, A.; Ujaque, G. *Tetrahedron* 2008, 64, 9717; Bulut, A.; Aslan, A.; Izzü, E. S. C.; Dogan, Ö. *Tetrahedron Asymmetry* 2007, 18, 1013; Qin, Y.-C.; Pu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 45, 273; Park, J. K.; Lee, H. G.; Bolm, C.; Kim, B. M. *Chemistry: European J.* 2005, 11, 945.

⁶⁶⁸ См. Dean, M. A.; Hitchcock, S. R. *Tetrahedron Asymmetry* 2008, 19, 2563.

⁶⁶⁹ Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 1548.

⁶⁷⁰ См. обзор: Pu, L. *Tetrahedron* 2003, 59, 9873. См. Li, Z.-B.; Pu, L. *Org. Lett.* 2004, 6, 1065; Dahmen, S. *Org. Lett.* 2004, 6, 2113; Kang, Y.-F.; Liu, L.; Wang, R.; Yan, W.-J.; Zhou, Y.-F. *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 3155; Lu, G.; Li, X.; Jia, X.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5057; Xu, Z.; Wang, R.; Xu, J.; Da, C.-s.; Yan, W.-j.; Chen, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5747.

⁶⁷¹ Hatano, M.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *Org. Lett.* 2007, 9, 4535.

⁶⁷² Wieland, L. C.; Deng, H.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 1545. Также см. Friel, D. K.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 9942.

⁶⁷³ Cozzi P. G.; Kotrusz, P. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 4940.

⁶⁷⁴ Tanaka, T.; Yasuda, Y.; Hayashi, M. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 7091.

⁶⁷⁵ $C Ti(O-iPr)_4$, см. Jeon, S.-J.; Li, H.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 16416; Jeon, S.-J.; Li, H.; Garcia, C.; LaRochelle, L. K.; Walsh, P. J. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 448. См. Huang, Z.; Lai, H.; Qin, Y. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 1373.

⁶⁷⁶ Milburn, R. R.; Hussain, S. M. S.; Prien, O.; Ahmed, Z.; Snieckus, V. *Org. Lett.* 2007, 9, 4403.

⁶⁷⁷ См. Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 2879.

⁶⁷⁸ См. Rasmussen, T.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 2464.

⁶⁷⁹ См. Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4264.

катализаторов⁶⁸⁰. Энантиоселективность можно регулировать добавками (например, LiCl)⁶⁸¹. Нанесенные на силикагель хиральные лиганды⁶⁸² можно применять в сочетании с диалкилцинковыми реагентами, также используются лиганды, нанесенные на полимеры⁶⁸³.

Пропаргилацетат присоединяется к альдегидам с хорошей антиселективностью в присутствии Et₂Zn и Pd-катализатора⁶⁸⁴. Если металлоорганические соединения активных металлов (например, алкилцинковые реагенты)⁶⁸⁵ широко используют, то другие, такие как алкилртутные, не реагируют. Диметилцинк и диэтилцинк, вероятно, наиболее широко применяемые реагенты. С участием диметилцинка возможен внутримолекулярный вариант реакции аллен-альдегид. Арилгалогениды реагируют с комплексом Zn—Ni и с альдегидами, приводя к присоединению фенильной группы (ацильное присоединение)⁶⁸⁶. Реакция алилгалогенидов с Zn⁶⁸⁷ или Zn/TMSCl⁶⁸⁸ ведет к ацильному присоединению альдегидов.

Хроморганические соединения присоединяются к альдегидам или кетонам⁶⁸⁹. Эта реакция известна как реакция Нозаки-Хиямы. В оригинальной версии восстановлением хлорида хрома LiAlH₄ получают раствор Cr(II). Затем продукт реакции обрабатывают альдегидом и алилгалогенидом⁶⁹⁰. Сочетание алилгалогенидов с альдегидами в присутствии Cr-катализатора и хирального лиганда идет с хорошей энантиоселективностью⁶⁹¹. К реакциям энантиоселективного сочетания, катализируемым соединениями Cr, проявляют повышенный интерес⁶⁹². Хроморганические реагенты можно получать из винилгалогенидов, трифлатов или арильных производных⁶⁹³.

⁶⁸⁰ Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* 2001, 101, 757. См. также Danilova, T. I.; Rozenberg, V. I.; Starikova, Z. A.; Bräse, S. *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 223; Scarpi, D.; Lo Galbo, F.; Occhiato, E. G.; Guarna, A. *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 1319; Sibi, M. P.; Stanley, L. M. *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 3353; Tseng, S.-L.; Yang, T.-K. *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 3375; Harada, T.; Kanda, K.; Hiraoka, Y.; Marutani, Y.; Nakatsugawa, M. *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 3879.

⁶⁸¹ Sosa-Rivadeneira, M.; Muñoz-Muñoz, O.; de Parrodi, C. A.; Quintero, L.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 2369; Garcia, C.; La Rochelle, L. K.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10970.

⁶⁸² Fraile, J. M.; Mayoral, J. A.; Servano, J.; Pericás, M. A.; Solá, L.; Castellnou, D. *Org. Lett.* 2003, 5, 4333.

⁶⁸³ См. Lipshutz, B. H.; Shin, Y.-J. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 9515.

⁶⁸⁴ Marshall, J. A.; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 5201.

⁶⁸⁵ См. Furukawa, J.; Kawabata, N. *Adv. Organomet. Chem.* 1974, 12, 103. См. Sjöholm, R.; Rairama, R.; Ahonen, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 1217; Jones, P. R.; Desio, P. J. *Chem. Rev.* 1978, 78, 491.

⁶⁸⁶ Majumdar, K. K.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* 2000, 2, 2295.

⁶⁸⁷ См. Felpin, F.-X.; Bertrand, M.-J.; Lebreton, J. *Tetrahedron* 2002, 58, 7381.

⁶⁸⁸ Ito, T.; Ishino, Y.; Mizuno, T.; Ishikawa, A.; Kobayashi, J.-i. *Synlett* 2002, 2116.

⁶⁸⁹ О реакциях алифатических галогенидов, катализируемых Cr(II), см. Wessjohann, L. A.; Schmidt, G.; Schrekker, H. S. *Tetrahedron* 2008, 64, 2134.

⁶⁹⁰ Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 3179. См. Takai, K. *Org. React.* 2004, 64, 253.

⁶⁹¹ Miller, J. J.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 2752; Hargaden, G. C.; O'Sullivan, T. P.; Guiry, P. J. *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6, 562; Huang, X.-R.; Chen, C. *Tetrahedron Asymmetry* 2010, 21, 2999.

⁶⁹² Xia, G.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2554; Shimada, Y.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* 2005, 34, 786.

⁶⁹³ Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 5281.

Другие металлы также облегчают присоединение групп к альдегидам, как, например, в сочетании алкенов с альдегидами с использованием Ni-катализатора⁶⁹⁴. Винилбромиды реагируют с $\text{NiBr}_2/\text{CrCl}_3/\text{TMSCl}$, давая реагенты, которые присоединяются к альдегидам с образованием алиловых спиртов⁶⁹⁵. Винильные комплексы, приготовленные из алкенов и SmI_2 , присоединяются внутримолекулярно — таким путем был получен 8-членный цикл⁶⁹⁶. Винильный реагент генерируют *in situ* через цирконий-органическое соединение с Me_2Zn , комплекс Ti и терминальный алкин⁶⁹⁷.

Литийдиметилкупрат (Me_2CuLi) реагирует с альдегидами⁶⁹⁸ и некоторыми кетонами⁶⁹⁹ с образованием ожидаемых спиртов. Реагент $\text{RCu}(\text{CN})\text{ZnI}$ также вступает во взаимодействие с альдегидами в присутствии эфира BF_3 с образованием вторичных спиртов. Соединение винилтеллура реагирует с $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ и цианокупратом $[\text{R}(2\text{-тиенил})\text{CuCNLi}_2]$, при этом получается реагент, приводящий к продуктам 1,2-присоединения к сопряженным кетонам⁷⁰⁰. Винилтеллур реагирует также с *n*-бутиллитием, давая реагент, присоединяющийся к несопряженным кетонам⁷⁰¹. В сочетании с BeCl_2 литийорганические реагенты присоединяются к сопряженным кетонам. В ТГФ наблюдается 1,4-присоединение, тогда как в эфире образуется продукт 1,2-присоединения⁷⁰².

Алкены и алкины присоединяются к альдегидам или кетонам посредством образования π -связи. При использовании алкенов с BEt_3 возможно радикальное присоединение. Алкины присоединяются к альдегидной группе в той же молекуле в присутствии BEt_3 и Ni, давая циклические алиловы спирты⁷⁰³. Ненасыщенные альдегиды реагируют аналогично при использовании Me_3SiOTf ⁷⁰⁴. Таким же образом диены⁷⁰⁵ или алкины⁷⁰⁶ присоединяются к альдегидам в присутствии Ni-катализатора. Аллены присоединяются к альдегидам в присутствии Ni-катализатора с хиральным имидазолинильным карбеновым лигандом; продукт реакции улавливают в виде триметилсилилового эфира при присоединении к Et_3SiI ⁷⁰⁷. Кетен-имины присоединяются к альдегидам в присутствии SiCl_4 и хирально-

⁶⁹⁴ Ng, S.-S.; Ho, C.-Y.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 11513.

⁶⁹⁵ Kuroboshi, M.; Tanaka, M.; Kishimoto, S.; Goto, K.; Mochizuki, M.; Tanaka, H. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 81.

⁶⁹⁶ Hölemann, A.; Reissig, H.-U. *Synlett* 2004, 2732.

⁶⁹⁷ Li, H.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8355.

⁶⁹⁸ См. Reetz, M. T.; Rölffing, K.; Griebenow, N. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 1969.

⁶⁹⁹ См. Matsuzawa, S.; Isaka, M.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1975.

⁷⁰⁰ Araújo, M. A.; Barrientos-Astigarra, R. E.; Ellensohn, R. M.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 5115.

⁷⁰¹ Dabdoub, M. J.; Jacob, R. G.; Ferreira, J. T. B.; Dabdoub, V. B.; Marques, F. de. A. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7159.

⁷⁰² Krief, A.; de Vos, M. J.; De Lombart, S.; Bosret, J.; Couty, F. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6295.

⁷⁰³ Miller, K. M.; Luanphaisarnont, T.; Molinaro, C.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 4130.

⁷⁰⁴ Sugimoto, M.; Iwanami, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y. *Synlett* 2001, 1042. О реакциях, катализируемых Ni, см. Ng, S.-S.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14194.

⁷⁰⁵ Sawaki, R.; Sato, Y.; Mori, M. *Org. Lett.* 2004, 6, 1131.

⁷⁰⁶ Chaulagain, M. R.; Sormunen, G. J.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 9568; Yang, Y.; Zhu, S.-F.; Zhou, C.-Y.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 14052.

⁷⁰⁷ Ng, S.-S.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 7320.

го лиганда, давая β -циангидрины с хорошей энантиоселективностью⁷⁰⁸. В электрохимических условиях алилацетаты реагируют с кетонами с образованием гомоалилиловых спиртов с использованием бипиридила, тетрафторбората тетрабутиламмония и FeBr_2 ⁷⁰⁹. Терминальные алкины реагируют с комплексом Zr и Me_2Zn с образованием третичных алилиловых спиртов⁷¹⁰. Интернальные алкины также дают алилиловые спирты в присутствии BEt_3 и Ni -катализатора⁷¹¹. Реакция альдегидов, содержащих сопряженный диен, с диэтилцинком и Ni -катализатором ведет к циклическим спиртам, имеющим алильную цепочку⁷¹². Аналогичную реакцию удалось провести при катализе Cu ⁷¹³. Внутримолекулярное присоединение алкенов к альдегидам с использованием PhSiH_3 и Co -катализатора приводит к насыщенным циклическим спиртам⁷¹⁴.

Арилгалогениды реагируют с комплексом Ni в электрохимических условиях с присоединением арильной группы к альдегидам⁷¹⁵. Индол присоединяет альдегиды по положению 3 в присутствии Pd -катализатора⁷¹⁶. Присоединение трифторметильной группы к альдегидам достигается фотохимически при использовании CF_3I ($\text{Me}_2\text{N})_2\text{C}=\text{C}(\text{NMe}_2)_2$ ⁷¹⁷. Сложный α -иодфосфонатный эфир реагирует с альдегидами и SmI_2 с образованием сложных β -гидроксифосфоновых эфиров⁷¹⁸. Образование из алленов в присутствии Ni -⁷¹⁹ или CeCl_3 -катализатора⁷²⁰ металлоорганических интермедиатов с последующим их присоединением к альдегидам приводит к циклическим соединениям.

Внутримолекулярное присоединение сопряженных эфиров (по β -атому углерода) к альдегидам приводит к циклическим кетонам⁷²¹. Этот тип сочетания, называемый *реакцией Штеттера*⁷²², заключается в присоединении альдегидов к активированным двойным связям (реакция 15-34), которое катализируется небольшими количествами солей тиазолия в присутствии слабых оснований. Внутримолекулярное присоединение алленовой функциональной группы к альдегидам катализируется комплексом Pd в присутствии $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ ⁷²³. Были разработаны высоко энантио-

⁷⁰⁸ Denmark, S. E.; Wilson, T. W.; Burk, M. T.; Heemstra, Jr., J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 14864.

⁷⁰⁹ Durandetti, M.; Meignein, C.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 3121.

⁷¹⁰ Li, H.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 6538.

⁷¹¹ Miller, K. M.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15342.

⁷¹² Shibata, K.; Kimura, M.; Shimizu, M.; Tamaru, Y. *Org. Lett.* 2001, 3, 2181.

⁷¹³ Agaplou, K.; Cauble, D. F.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 4528.

⁷¹⁴ Baik, T.-G.; Luis, A. L.; Wang, L.-C.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 5112.

⁷¹⁵ Durandetti, M.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Org. Lett.* 2001, 3, 2073.

⁷¹⁶ Hao, J.; Taktak, S.; Aikawa, K.; Yusa, Y.; Hatano, M.; Milkami, K. *Synlett* 2001, 1443.

⁷¹⁷ Alt-Mohand, S.; Takechi, N.; Médebielle, M.; Dolbier, Jr., W. R. *Org. Lett.* 2001, 3, 4271.

⁷¹⁸ Orsini, F.; Caselli, A. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7255.

⁷¹⁹ Montgomery, J.; Song, M. *Org. Lett.* 2002, 4, 4009.

⁷²⁰ Fischer, S.; Groth, U.; Jeske, M.; Schütz, T. *Synlett* 2002, 1922.

⁷²¹ Kerr, M. S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 8876.

⁷²² Stetter, H.; Schreckenberger, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1973, 12, 81; Stetter, H.; Kuhlmann, H. *Org. React.* 1991, 40, 407; Kerr, M. S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 8876; Pesch, J.; Harms, K.; Bach, T. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 2025; Mennen, S.; Blank, J.; Tran-Dube, M. B.; Imbriglio, J. E.; Miller, S. J. *Chem. Commun.* 2005, 195. См. Mattson, A. E.; Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 2314.

⁷²³ Kang, S.-K.; Ha, Y.-H.; Ko, B.-S.; Lim, Y.; Jung, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 343.

и диастереоселективные реакции Штеттера⁷²⁴. Алкинильные альдегиды реагируют с силанами (например, Et_3SiH) и никелевым катализатором с образованием циклических соединений с силиловым эфиром и экзоциклической винилиденовой группой⁷²⁵. Ненасыщенные альдегиды образуют циклические спирты при внутримолекулярном присоединении связи $\text{C}=\text{C}$ к карбонильной группе в электрохимических условиях с участием катализатора фазового переноса⁷²⁶. Описана аналогичная циклизация с использованием SnCl_4 ⁷²⁷. Винилиденциклоалканы реагируют с альдегидами в присутствии Pd-катализатора с образованием гомоаллиловых спиртов, при этом присоединение осуществляется по экзоциклическому атому углерода⁷²⁸. Аллены реагируют с бензальдегидом при использовании HCl-SnCl_2 и Pd-катализатора⁷²⁹. Силилаллены реагируют с альдегидами в присутствии хирального Sc-катализатора, в качестве продуктов с хорошей энантиоселективностью получают гомопропаргильные спирты⁷³⁰. Внутримолекулярное присоединение алленов к альдегидам с одновременным фенилированием происходит при использовании PhI и Pd-катализатора⁷³¹. Аллены присоединяются к кетонам, давая гомоаллиловые спирты в присутствии SmI_2 и ГМФА⁷³². Алкены, имеющие аллильную метильную группу, в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ присоединяются к формальдегиду с образованием гомоаллиловых спиртов⁷³³. Сопряженные диены реагируют с альдегидами по типу аллильного присоединения по терминальному атому углерода диена в присутствии $\text{Ni}(\text{acac})_2$ и Et_2Zn ⁷³⁴.

Хотя борорганические соединения обычно не присоединяются к альдегидам и кетонам⁷³⁵, аллилбораны служат исключением⁷³⁶. При их присоединении всегда происходит аллильная перегруппировка. Аллильная перегруппировка характерна и при использовании других реагентов. Применение хиральных катализаторов ведет к асимметрической индукции⁷³⁷, и образуются хиральные аллилбораны⁷³⁸. Присоединение триалкилборана к альдегидам катализируется комплексом Ni^{739} . Следует отметить, что хлорбораны (R_2BCl) реагируют с альдегидами по типу ацильного

⁷²⁴ Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6284.

⁷²⁵ Tang, X.-Q.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 6098.

⁷²⁶ Locher, C.; Peerzada, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 179.

⁷²⁷ Alcaide, B.; Pardo, C.; Rodríguez-Ranera, C.; Rodríguez-Vicente, A. *Org. Lett.* 2001, 3, 4205.

⁷²⁸ Hao, J.; Hatano, M.; Mikami, K. *Org. Lett.* 2000, 2, 4059.

⁷²⁹ Chang, H.-M.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* 2000, 2, 3439.

⁷³⁰ Evans, D. A.; Sweeney, Z. K.; Rovis, T.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 12095.

⁷³¹ Kang, S.-K.; Lee, S.-W.; Jung, J.; Lim, Y. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 4376.

⁷³² H&Iemann, A.; Reißig, H.-U. *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 5493.

⁷³³ Okachi, T.; Fujimoto, K.; Onaka, M. *Org. Lett.* 2002, 4, 1667.

⁷³⁴ Loh, T.-P.; Song, H.-Y.; Zhou, Y. *Org. Lett.* 2002, 4, 2715.

⁷³⁵ См. Satoh, Y.; Tayano, T.; Hara, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5153.

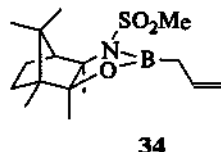
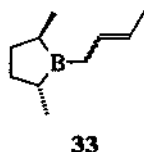
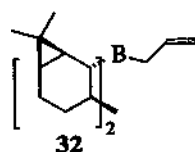
⁷³⁶ См. Hoffmann, R. W.; Niel, G.; Schlapbach, A. *Pure Appl. Chem.* 1990, 62, 1993; Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents* Academic Press, NY, 1988, pp. 310–318; Bubnov, Yu. N. *Pure Appl. Chem.* 1987, 21, 895; Buynak, J. D.; Geng, B.; Uang, S.; Strickland, J. B. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 985.

⁷³⁷ Wada, R.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 8910. Об энантиоселективных реакциях с алкоксисборанами см. Lou, S.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 12660.

⁷³⁸ См. Schneider, U.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 13824.

⁷³⁹ Hirano, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* 2005, 7, 4689.

присоединения с введением алкильной группы и образованием соответствующих спиртов после обработки водой⁷⁴⁰. Обработка катехолбораном приводит к присоединению к сопряженным кетонам, а последующая циклизация образующегося металлоорганического соединения с несопряженными кетонами ведет после обработки метанолом к циклическим спиртам, содержащим кетонную функциональную группу⁷⁴¹. В присутствии соединений Ru^{742} , Cu^{743} , Ni^{744} или Pd^{745} $RB(OH)_2$ и арилбороновые кислоты $[ArB(OH)_2]$; см. реакцию 12-28] присоединяются к альдегидам с образованием соответствующих спиртов. Арилбороновые кислоты присоединяются к альдегидам в присутствии хиральных лигандов, давая спирты с хорошей энантиоселективностью⁷⁴⁶. Энантиоселективная внутримолекулярная реакция арилбороновых кислот с функциональной кетогруппой в цепи требует катализа Pd^{747} . Арилбораты, связанные с полимером, присоединяют арильную группу к альдегидам в присутствии Rh-катализатора⁷⁴⁸. Известна внутримолекулярная версия реакции, индуцируемая фенилбороновой кислотой, когда молекула с кетонной и сопряженной кетонной функциями превращается в циклический спирт с участием хирального Rh-катализатора⁷⁴⁹. Аллилбораты присоединяются к альдегидам⁷⁵⁰, причем известен энантиоселективный вариант проведения этой реакции⁷⁵¹.



⁷⁴⁰ Kabalka, G. W.; Wu, Z.; Ju, Y. *Tetrahedron* 2002, 58, 3243.

⁷⁴¹ Huddleston, R. R.; Cauble, D. F.; Krische, M. J. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 11.

⁷⁴² Ueda, M.; Miyauchi, N. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 4450 и ссылки, приведенные там же; Duan, H.-F.; Xie, J.-H.; Shi, W.-J.; Zhang, Q.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* 2006, 8, 1479. См. Son, S. U.; Kim, S. B.; Reingold, J. A.; Carpenter, G. B.; Sweigart, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 12238.

⁷⁴³ Zheng, H.; Zhang, Q.; Chen, J.; Liu, M.; Cheng, S.; Ding, J.; Wu, H.; Su, W. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 943.

⁷⁴⁴ Zhou, L.; Du, X.; He, R.; Ci, Z.; Bao, M. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 406.

⁷⁴⁵ Yamamoto, T.; Ohta, T.; Ito, Y. *Org. Lett.* 2005, 7, 4153.

⁷⁴⁶ Ji, J.-X.; Wu, J.; Au-Yeung, T. T.-L.; Yip, C.-W.; Haynes, R. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 1093; Wu, P.-Y.; Wu, H.-L.; Uang, B.-J. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 833; Duan, H.-F.; Xie, J.-H.; Qiao, X.-C.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 4351; Braga, A. L.; Lüdtk, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* 2005, 2512; Schmidt, F.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Synthesis* 2006, 3625; Jagt, R. B. C.; Toullec, P. Y.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 773; Junde, V. R.; Facchetti, S.; Iuliano, A. *Tetrahedron Asym.* 2010, 21, 2775.

⁷⁴⁷ Liu, G.; Lu, X. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 6504.

⁷⁴⁸ C. M. Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Synthesis* 2005, 840.

⁷⁴⁹ Cauble, D. F.; Gipson, J. D.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1110.

⁷⁵⁰ См. Gravel, M.; Lachance, H.; Lu, X.; Hall, D. G. *Synthesis* 2004, 1290; Bouffard, J.; Itami, K. *Org. Lett.* 2009, 11, 4410.

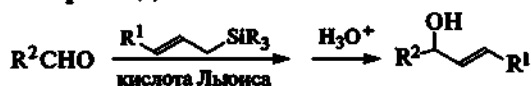
⁷⁵¹ Chai, Z.; Liu, X.-Y.; Zhang, J.-K.; Zhao, G. *Tetrahedron Asymmetry* 2007, 18, 724; Schneider, U.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 5909; Hall, D. G. *Synlett* 2007, 1644. См. Barnett, D. S.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 8679.

Был использован ряд оптически активных аллилборных соединений, в частности⁷⁵² В-аллилбис(2-изокаранил)боран (32)⁷⁵³, (*E*)- и (*Z*)-критил- (*R,R*)-2,5-диметилбороланы (33)⁷⁵⁴ и производное борнеола (34)⁷⁵⁵, каждое из которых присоединяет аллильную группу к альдегидам с хорошей энантиоселективностью. Регенерируемый 10-ТМС-9-борабицикло[3.3.2]декан применялся для асимметрического присоединения аллильной и кротильной групп к альдегидам⁷⁵⁶. При наличии в субстрате арильной группы или тройной связи использование комплексных карбониллов металлов повышает энантиоселективность реакции⁷⁵⁷.

Алкилтрифторбораты калия (реакция 12-28) реагируют с альдегидами и вторичными аминами в ионных жидкостях с образованием пропаргиламинов⁷⁵⁸. Аллильные трифторбораты (реакция 12-28) реагируют с альдегидами с образованием гомоаллиловых спиртов. Катализируемая Pd реакция ароматических альдегидов с PhBF_3K приводит к диарильным спиртам⁷⁵⁹. Катализируемая Ru реакция арилтрифторборатов позволяет получать пространственно затрудненные диарилкетоны⁷⁶⁰. Алифатические альдегиды реагируют с этим реагентом в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ с образованием гомоаллиловых спиртов с аллильной перегруппировкой и преимущественным образованием *син*-диастереомера⁷⁶¹. Арилальдегиды реагируют так же⁷⁶².

16-26 Присоединение триалкилаллилсиланов к альдегидам и кетонам

О-Гидро-С-алкил-присоединение



Аллильные триалкил-, триалкокси- и тригалогенсиланы присоединяются к альдегидам с образованием гомоаллиловых спиртов в присутствии кислот Льюиса⁷⁶³ (включая TaCl_5 ⁷⁶⁴ и YbCl_3 ⁷⁶⁵), фторид-ионов⁷⁶⁶, про-

⁷⁵² См. Roush, W. R.; Ando, K.; Powers, D. B.; Palkowitz, A. D.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 6339; Brown, H. C.; Randad, R. S. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 455; Stürmer, R.; Hoffmann, R. W. *Synlett* 1990, 759.

⁷⁵³ Racheria, U. S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 401 и ссылки, приведенные там же.

⁷⁵⁴ Garcia, J.; Kim, B. M.; Masamune, S. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 4831.

⁷⁵⁵ Reetz, M. T.; Zierke, T. *Chem. Ind. (London)* 1988, 663.

⁷⁵⁶ Burgos, C. H.; Canales, E.; Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8044.

⁷⁵⁷ Roush, W. R.; Park, J. C. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1143.

⁷⁵⁸ Kabalka, G. W.; Venkataiah, B.; Dong, G. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 729.

⁷⁵⁹ Kuriyama, M.; Shimazawa, R.; Enomoto, T.; Shirai, R. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 6939.

⁷⁶⁰ Chuzel, O.; Roesch, A.; Genet, J.-P.; Darses, S. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7800.

⁷⁶¹ Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4289.

⁷⁶² Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V.; Lough, A. J. *Synthesis* 2000, 990.

⁷⁶³ Fleming, I.; Dunogué, J.; Smithers, R. *Org. React.* 1989, 37, 57, pp. 113–125, 290–328; Parnes, Z. N.; Bolestova, G. I. *Synthesis* 1984, 991, pp. 997–1000. См. Aggarwal, V. K.; Ven-nall, G. P. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 3745.

⁷⁶⁴ Chandrasekhar, S.; Mohanty, P. K.; Raza, A. *Synth. Commun.* 1999, 29, 257.

⁷⁶⁵ Fang, X.; Watkin, J. G.; Warner, B. P. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 447.

⁷⁶⁶ См. Cossy, J.; Lutz, F.; Alauze, V.; Meyer, C. *Synlett* 2002, 45.

азафосфатранов⁷⁶⁷ или каталитических количеств иода⁷⁶⁸. Сочетание арилсиланов и альдегидов проводят в присутствии Ru-катализатора⁷⁶⁹. Аллил(триметокси)силан присоединяет аллильную группу к альдегидам при использовании катализатора CdF_2 ⁷⁷⁰ и хирального комплекса AgF^{771} . В реакциях с альдегидами были также использованы аллилтрихлорсиланы⁷⁷². Присоединение аллильной группы аллилтрихлорсилана к альдегиду облегчали основание Хунига (iPr_2NEt) и сульфоксид⁷⁷³. Исследован механизм этой реакции⁷⁷⁴.

Аллилтрихлорсилан реагирует с альдегидами в присутствии некоторых добавок с образованием соответствующих спиртов⁷⁷⁵; при использовании хиральных добавок реакция идет с хорошей энантиоселективностью⁷⁷⁶. Можно использовать различные хиральные добавки⁷⁷⁷, а также хиральные катализаторы⁷⁷⁸ и хиральные комплексы аллилсиланов⁷⁷⁹. Триметоксиаллилсиланы реагируют с альдегидами в присутствии Cu-катализатора и хиральных лигандов, приводя к хиральным спиртам⁷⁸⁰. Хиральные аллилсилановые производные присоединяются к альдегидам с образованием хиральных гомоаллиловых спиртов⁷⁸¹.

Аллилсиланы реагируют с геминальными диацетатами в присутствии InCl_3 с образованием гомоаллилацетатов⁷⁸² или с диметилацетатами и TMSOTf в ионной жидкости с образованием гомоаллиловых метиловых

⁷⁶⁷ Wang, Z.; Kisanga, P.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 6459.

⁷⁶⁸ Yadav, J. S.; Chand, P. K.; Anjaneyulu, S. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 3783.

⁷⁶⁹ Fujii, T.; Koike, T.; Mori, A.; Osakada, K. *Synlett* 2002, 298.

⁷⁷⁰ Aoyama, N.; Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* 2003, 676.

⁷⁷¹ Yanagisawa, A.; Kageyama, H.; Nakatsuka, Y.; Asakawa, K.; Matsumoto, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 3701.

⁷⁷² Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 6620.

⁷⁷³ Massa, A.; Malkov, A. V.; Kocovsky, P.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7179.

⁷⁷⁴ Bottoni, A.; Costa, A. L.; Di Tommaso, D.; Rossi, I.; Tagliavini, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 12131; Denmark, S. E.; Weber, E. J.; Wilson, T.; Willson, T. M. *Tetrahedron* 1989, 45, 1053; Keck, G. E.; Andrus, M. B.; Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8136.

⁷⁷⁵ Malkov, A. V.; Bell, M.; Orsini, M.; Pernazza, D.; Massa, A.; Hermann, P.; Meghani, P.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9659.

⁷⁷⁶ Malkov, A. V.; Ramirez-Lopez, P.; Biedermannová (née Bendová), L.; Rulisek, L.; Dufková, L.; Kitora, M.; Zhu, F.; Kocovsky, P. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 5341; Pignataro, L.; Benaglia, M.; Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1458; Denmark, S. E.; Fu, J.; Coe, D. M.; Su, X.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1513; Denmark, S. E.; Fu, J.; Lawler, M. J. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1523; Traverse, J. F.; Zhao, Y.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* 2005, 7, 3151; Malkov, A. V.; Bell, M.; Castelluzzo, F.; Kocovsky, P. *Org. Lett.* 2005, 7, 3219; Chai, Q.; Song, C.; Sun, Z.; Ma, Y.; Ma, C.; Dai, Y.; Andrus, M. B. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 8611; De Sio, V.; Massa, A.; Scettri, A. *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 3055; Oh, Y. S.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Asym.* 2010, 21, 1833.

⁷⁷⁷ Angell, R. M.; Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; Swallow, S.; Vickery, B. D. *Chem. Commun.* 1997, 919.

⁷⁷⁸ Malkov, A. V.; Dufková, L.; Farrugia, L.; Kocovsky, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 3802.

⁷⁷⁹ Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron* 1999, 55, 977.

⁷⁸⁰ Tomita, D.; Wada, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4138; Yamamoto, H.; Wadamoto, M. *Chemistry: Asian J.* 2007, 2, 692.

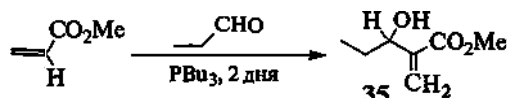
⁷⁸¹ Kubota, K.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 946; Hackman, B. M.; Lombardi, P. J.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* 2004, 6, 4375.

⁷⁸² Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Madhuri, Ch.; Sabitha, G. *Chem. Lett.* 2001, 18.

эфиров⁷⁸³. Аллиловые спирты обрабатывают TMS—Cl и NaI, затем Bi, чтобы получить металлоорганический реагент, присоединяющийся к альдегидам⁷⁸⁴.

16-27 Присоединение сопряженных алкенов к альдегидам (реакция Бейлиса—Хилмана)⁷⁸⁵

О-Гидро-С-алкенил-присоединение



В присутствии оснований⁷⁸⁶ (1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан, ДАБЦО) или триалкилфосфинов сопряженные карбонильные соединения (кетоны, сложные эфиры, включая лактоны)⁷⁸⁷, тиокарбонильные соединения⁷⁸⁸ и амиды⁷⁸⁹ присоединяются к альдегидам по α-атому углерода с образованием α-алкенил-β-гидроксиэфиров и амидов. Эта последовательность называется *реакцией Бейлиса—Хилмана* или *реакцией Морита—Бейлиса—Хилмана*⁷⁹⁰, и ее можно проиллюстрировать на примере образования 35⁷⁹¹. Механизм этой реакции изучен⁷⁹². Метилвинилкетон в реакции Бейлиса—Хилмана дает другие продукты, которые сопряженные эфиры не образуют⁷⁹³. Разработан метод проведения реакции Бейлиса—Хилмана в условиях основного катализа⁷⁹⁴. Для иницирования этой реакции⁷⁹⁵ использовали микроволны⁷⁹⁶ и ультразвук⁷⁹⁷. Реакцию Бейлиса—Хилмана

⁷⁸³ Zerth, H. M.; Leonard, N. M.; Mohan, R. S. *Org. Lett.* 2003, 5, 55.

⁷⁸⁴ Miyoshi, N.; Nishio, M.; Murakami, S.; Fukuma, T.; Wada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2000, 73, 689.

⁷⁸⁵ См. Basavalah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* 2003, 103, 811.

⁷⁸⁶ См. Luo, S.; Mi, X.; Xu, H.; Wang, P. G.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8413.

⁷⁸⁷ См. Karur, S.; Hardin, J.; Headley, A.; Li, G. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2991.

⁷⁸⁸ См. Tarsis, E.; Gromova, A.; Lim, D.; Zhou, G.; Coltart, D. M. *Org. Lett.* 2008, 10, 4819.

⁷⁸⁹ См. Faltin, C.; Fleming, E. M.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6496.

⁷⁹⁰ Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. *Ger. Offen.* 2, 155, 133; *Chem. Abstr.* 1972, 77, 34174q [*U.S. Patent* 3, 743, 668]; Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* 1988, 44, 4653. См. обзор: Basavalah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* 1996, 52, 8001.

⁷⁹¹ Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1521. См. также Drewes, S. E.; Rohwer, M. B. *Synth. Commun.* 1997, 27, 415.

⁷⁹² Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Jeremy N.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 15513 (вычисления); Roy, D.; Sunoj, R. B. *Org. Lett.* 2007, 9, 4873 (вычисления). Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 3980.

⁷⁹³ Shi, M.; Li, C.-Q.; Jiang, J.-K. *Chem. Commun.* 2001, 833.

⁷⁹⁴ Pereira, S. I.; Adrio, J.; Silva, A. M. S.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10175; Lin, Y.-S.; Liu, C.-W.; Tsai, T. Y.-R. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 1859; Zhao, S.-H.; Chen, Z.-B. *Synth. Commun.* 2005, 35, 3045. Об иммобилизованных основаниях ионных жидкостях см. Mi, X.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2338. См. Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Fulford, S. Y. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 692.

⁷⁹⁵ Усовершенствованные методики: Zhao, S.-H.; Ble, H.-Y.; Chen, Z.-B. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2005, 37, 231.

⁷⁹⁶ Kundu, M. K.; Mukherjee, S. B.; Balu, N.; Padmakumar, R.; Bhat, S. V. *Synlett* 1994, 444.

⁷⁹⁷ Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* 2002, 58, 7437.

проводили и в водных кислых средах⁷⁹⁸. Известны катализируемые белками реакции⁷⁹⁹. В некоторых условиях добивались ускорения превращения⁸⁰⁰. Реакция идет в ионной жидкости⁸⁰¹, полиэтиленгликоле⁸⁰² или сульфолане⁸⁰³, а также может не требовать органического растворителя⁸⁰⁴. Отмечено, что реакции бис(арилтио)мочевины, катализируемой ДАБЦО⁸⁰⁵, протекают быстрее, а также то, что реакция Бейлиса–Хилмана идет более гладко в присутствии соединений переходных металлов⁸⁰⁶ и $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ⁸⁰⁷. Известна силановая разновидность метода, включающая реакцию винилсиланов и альдегидов⁸⁰⁸. аза-Реакция Бейлиса–Хилмана (16-31) обсуждается далее.

Внутримолекулярный вариант реакции Бейлиса–Хилмана приводит к образованию производных циклопентанона из ацетиленовых альдегидов при катализе Rh ⁸⁰⁹. Известны и другие варианты проведения внутримолекулярной циклизации⁸¹⁰. Циклизация сопряженных эфиров, использующая ДАБЦО, когда «спиртовая группа» содержит альдегидную группу (производные α -гидроксисильдегидов), приводит к лактону с гидроксигруппой в положении C(3) по отношению к карбонилу и с α -винилиденной группой⁸¹¹.

Энантиселективная реакция Бейлиса–Хилмана⁸¹² возможна при использовании хиральных амидных⁸¹³ или эфирных⁸¹⁴ вспомогательных групп. Для достижения хорошей энантиселективности можно применять органические катализаторы⁸¹⁵. Сообщалось об использовании сахаров в качестве вспомогательных сложноэфирных веществ, в реакции с арил-

⁷⁹⁸ Caumul, P.; Hailes, H. C. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8125.

⁷⁹⁹ Reetz, M. T.; Mondière, R.; Carballera, J. D. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 1679.

⁸⁰⁰ См. Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1521; Luo, S.; Wang, P. G.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 555; Cai, J.; Park, K. S.; Kim, J.; Choo, H.; Chong, Y. *Synlett* 2007, 395. Обсуждение влияния солей см. в Kumar, A.; Pawar, S. S. *Tetrahedron* 2003, 59, 5019.

⁸⁰¹ Rosa, J. N.; Afonso, C. A. M.; Santos, A. G. *Tetrahedron* 2001, 57, 4189. Например, в хиральной ионной жидкости: Pégot, B.; Vo-Thanh, G.; Gori, D.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6425.

⁸⁰² Chandrasekhar, S.; Narsimulu, Ch.; Saritha, B.; Sultana, S. S. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 5865.

⁸⁰³ Krishna, P. R.; Manjuvani, A.; Kannan, V.; Sharma, G. V. M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 1183.

⁸⁰⁴ Asano, K.; Matsubara, S. *Synthesis* 2009, 3219.

⁸⁰⁵ Maher, D. J.; Common, S. J. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 1301.

⁸⁰⁶ См. Nemoto, T.; Fukuyama, T.; Yamamoto, E.; Tamura, S.; Fukuda, T.; Matsumoto, T.; Akimoto, Y.; Hamada, Y. *Org. Lett.* 2007, 9, 927.

⁸⁰⁷ Walsh, L. M.; Winn, C. L.; Goodman, J. M. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 8219.

⁸⁰⁸ Chuprakov, S.; Malyshev, D. A.; Trofimov, A.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 14868.

⁸⁰⁹ Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 11492.

⁸¹⁰ Keck, G. E.; Welch, D. S. *Org. Lett.* 2000, 4, 3687.

⁸¹¹ Krishna, P. R.; Kannan, V.; Sharma, G. V. M. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6467.

⁸¹² См. Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4614; см. также Markó, I. E.; Giles, P. R.; Hindley, N. J. *Tetrahedron* 1997, 53, 1015.

⁸¹³ Brzezinski, L. J.; Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 4317.

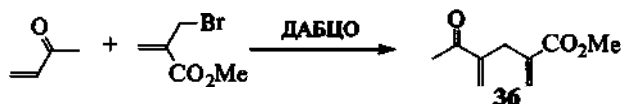
⁸¹⁴ См. Wei, H.-X.; Chen, D.; Xu, X.; Li, G.; Paré, P. W. *Tetrahedron Asymmetry* 2003, 14, 971.

⁸¹⁵ Imbriglio, J. E.; Vabinder, M. M.; Miller, S. J. *Org. Lett.* 2003, 5, 3741. См. также Wang, J.; Li, H.; Yu, X.; Zu, L.; Wang, W. *Org. Lett.* 2005, 7, 4293; Berkessel, A.; Roland, K.; Neudörfl, J. M. *Org. Lett.* 2006, 8, 4195; Lattanzi, A. *Synlett* 2007, 2106.

альдегидами и 20% ДАБЦО получали алильные спирты с умеренной энантиоселективностью⁸¹⁶.

Другая разновидность реакции — *циклизация Рохата—Карриера*⁸¹⁷, в которой сопряженные карбонильные соединения реагируют с алильной группой второй сопряженной системы. Известны другие внутримолекулярные варианты реакции⁸¹⁸. В индуцируемой трифторидом бора реакции между альдегидом и сопряженным кетоном с хорошей антиселективностью образуются β-гидроксикетоны⁸¹⁹. Для сочетания альдегидов и сопряженных кетонов используют $TiCl_4$ ⁸²⁰, диалкилалюминиевые галогениды⁸²¹ и (полиметил)гидросилоксан с Cu-катализатором⁸²². Сопряженные эфиры сочетаются с альдегидами в присутствии ДАБЦО и La-катализатора⁸²³. Альдегиды сочетаются с сопряженными эфирами с участием хирального хинуклидинового и Ti-катализаторов, а также в присутствии тозиламина; в конечном счете образуется алильный N-тозиламин с умеренной энантиоселективностью⁸²⁴.

В процессе, известном как *алкилирование Морита—Бейлиса—Хилмана*, алкилгалогениды сочетаются с сопряженными карбонильными соединениями с образованием алкилированных производных⁸²⁵. Сложные α-бромметилловые эфиры реагируют с сопряженными кетонами и ДАБЦО, давая продукт сочетания 36⁸²⁶. Описана аналогичная реакция α-бромметилловых эфиров с сопряженными нитросоединениями с использованием ДБУ⁸²⁷.



Метод можно модифицировать для получения дополнительных продуктов, как в реакции *o*-гидроксibenзальдегида и метилвинилкетона с ДАБЦО, где первоначальный продукт реакции Бейлиса—Хилмана циклизуется за счет сопряженного присоединения фенольного гидроксила к со-

⁸¹⁶ Filho, E. P. S.; Rodrigues, J. A. R.; Moran, P. J. S. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 847.

⁸¹⁷ Rauhut, M. M.; Currier, H. U. S. Patent 3074999/19630122, American Cyanamid Co., 1963.

⁸¹⁸ Aroyan, C. E.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 256.

⁸¹⁹ Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, Ch.; Reddy, N. R.; Reddy, M. S. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2583.

⁸²⁰ Li, G.; Wei, H.-X.; Gao, J. J.; Caputo, T. D. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 1; Shi, M.; Jiang, J.-K.; Feng, Y.-S. *Org. Lett.* 2000, 2, 2397.

⁸²¹ Pei, W.; Wei, H. X.; Li, G. *Chem. Commun.* 2002, 2412.

⁸²² Arnold, L. A.; Imbos, R.; Mandoli, A.; de Vries, A. H. M.; Naasz, R.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* 2000, 56, 2865.

⁸²³ Yang, K.-S.; Lee, W.-D.; Pan, J.-F.; Chen, K. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 915.

⁸²⁴ Balan, D.; Adolfsson, H. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2521.

⁸²⁵ Krafft, M. E.; Haxell, T. F. M.; Seibert, K. A.; Abboud, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 4174; Krafft, M. E.; Haxell, T. F. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10168; Krafft, M. E.; Seibert, K. A.; Haxell, T. F. N.; Hirose, C. *Chem. Commun.* 2005, 5772.

⁸²⁶ Basavaiah, D.; Sharada, D. S.; Kumaragurubaran, N.; Reddy, R. M. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7135.

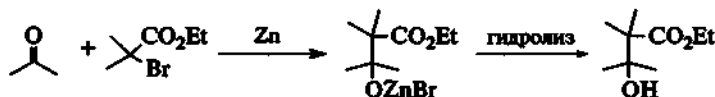
⁸²⁷ Ballini, R.; Barboni, L.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Mignini, E.; Palmieri, A. *Tetrahedron* 2004, 60, 4995.

пряженному кетону (реакция 15-31)⁸²⁸. Альдегиды и сопряженные эфиры сочетали с сульфонидами с образованием аллиламинов⁸²⁹.

См. OS 2010, 87, 201.

16-28 Реакция Реформатского

О-Гидро-С-α-этоксикарбонилалкил-присоединение



Реакция Реформатского очень похожа на реакцию 16-24⁸³⁰. Альдегид или кетон обрабатывают цинком и галогенидом; галогенид почти всегда представляет собой α-галогензамещенный сложный эфир или винил-лог такого соединения (см. разд. 6.2, например, RCHBrCH=CHCOOEt), хотя могут использоваться и α-галогеннитрилы⁸³¹, α-галогенкетоны⁸³² и α-галоген-N,N-дизамещенные амиды. Особенно бурно реакция идет при использовании активированного Zn ⁸³³, а также Zn и ультразвука⁸³⁴. Каталитические количества цинка можно использовать совместно с иодом при ультразвуковом воздействии⁸³⁵. Кроме Zn подходят и другие металлы, включая In ⁸³⁶, Mn ⁸³⁷, низковалентный Ti ⁸³⁸, металлические соединения Ti ⁸³⁹, Sn ⁸⁴⁰, Sm ⁸⁴¹ или Sc ⁸⁴². Введение добавок (например, Ge ⁸⁴³ или Me_2Zn)⁸⁴⁴ обеспечивает высокую селективность реакций⁸⁴⁵. Комбинация Zn с α-бромэфиром может быть использована в сочетании с $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ с последующей обработкой пероксидом бензоила⁸⁴⁶. Альдегиды и кетоны

⁸²⁸ Kaye, P. T.; Nocanda, X. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2000, 1331.

⁸²⁹ Balan, D.; Adolffson, H. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2329.

⁸³⁰ См. Fürstner, A. *Synthesis* 1989, 571; Rathke, M. W. *Org. React.* 1975, 22, 423; Gaudemar, M. *Organomet. Chem. Rev. Sect. A* 1972, 8, 183; Ocampo, R.; Dolbier Jr., W. R. *Tetrahedron* 2004, 60, 9325.

⁸³¹ Palomo, C.; Alzpurua, J. M.; López, M. C.; Aurrekoetxea, N. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 2205; Zheng, J.; Yu, Y.; Shen, Y. *Synth. Commun.* 1990, 20, 3277.

⁸³² См. Huang, Y.; Chen, C.; Shen, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1988, 2855.

⁸³³ Riecke, R. D.; Uhm, S. J. *Synthesis* 1975, 452; Bouhlal, E.; Rathke, M. W. *Synth. Commun.* 1991, 21, 133.

⁸³⁴ Han, B.; Boudjouk, P. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5030.

⁸³⁵ Ross, N. A.; Bartsch, R. A. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 360.

⁸³⁶ Araki, S.; Yamada, M.; Butsugan, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1994, 67, 1126.

⁸³⁷ Suh, Y. S.; Riecke, R. D. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 1807.

⁸³⁸ Aoyagi, Y.; Tanaka, W.; Ohta, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 1225.

⁸³⁹ См. Parrish, J. D.; SheHon, D. R.; Little, R. D. *Org. Lett.* 2003, 5, 3615.

⁸⁴⁰ Shibata, I.; Kawasaki, M.; Yasuda, M.; Baba, A. *Chem. Lett.* 1999, 689.

⁸⁴¹ Utimoto, K.; Matsui, T.; Takai, T.; Matsubara, S. *Chem. Lett.* 1995, 197; Arime, T.; Takahashi, H.; Kobayashi, S.; Yamaguchi, S.; Mori, N. *Synth. Commun.* 1995, 25, 389; Park, H. S.; Lee, I. S.; Kim, Y. H. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 1673; Molander, G. A.; Etter, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 6556.

⁸⁴² Kagoshima, H.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 8465.

⁸⁴³ Kagoshima, H.; Hashimoto, Y.; Oguro, D.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 691.

⁸⁴⁴ Cozzi, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 2951.

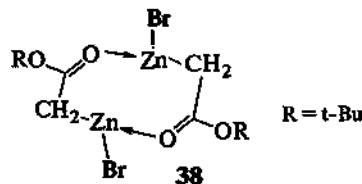
⁸⁴⁵ Cozzi, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 2568.

⁸⁴⁶ Chattopadhyay, A.; Salaskar, A. *Synthesis* 2000, 561.

могут быть алифатическими, ароматическими или гетероциклическими и могут содержать различные функциональные группы. В качестве растворителя обычно используют эфиры, в частности OEt_2 , ТГФ или 1,4-диоксан, хотя реакцию можно проводить и в воде⁸⁴⁷ с применением пероксида бензоила и MgClO_4 .

При использовании хиральных вспомогательных групп⁸⁴⁸ и хиральных катализаторов⁸⁴⁹ удается достичь хорошей энантиоселективности⁸⁵⁰. Соединения диалкилцинка служат альтернативным источником Zn в реакции Реформатского. Реакция α -бромэфира, альдегида и диэтилцинка в ТГФ в присутствии Rh-катализатора приводит к сложным β -кетозэфирам⁸⁵¹.

Формально эта реакция аналогична реакции Гриньяра (16-24), а получающийся интермедиат $\text{OEt}_2\text{C}-\text{C}-\text{ZnBr}$ (37) является аналогом RMgX ⁸⁵². В реакции из цинка и сложного эфира образуется интермедиат, строение которого представлено формулой 38, что было установлено методом РСА твердого интермедиата, приготовленного из $t\text{-BuOCOCH}_2\text{Br}$ и Zn ⁸⁵³. Как можно видеть, он обладает теми же характеристиками, что и 37.



Обычно после гидролиза в качестве продукта получают спирт, но иногда (особенно в случае ароматических альдегидов) происходит элиминирование и продуктом является алкен. При использовании Bu_3P вместе с Zn алкен может стать основным продуктом реакции⁸⁵⁴, представляя собой альтернативу реакции Виттига (16-44). Алкен образуется и в случае применения $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$ с 2% ПЭГ-теллурид⁸⁵⁵. Поскольку реактив Гриньяра невозможно получить из α -галогензамещен-

⁸⁴⁷ Bieber, L. W.; Malvestiti, I.; Storch, E. C. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 9061.

⁸⁴⁸ См. Orsini, F.; Sello, G.; Manzo, A. M.; Lucci, E. M. *Tetrahedron Asymmetry* 2005, 16, 1913.

⁸⁴⁹ Kloetzing, R. J.; Thaler, T.; Knochel, P. *Org. Lett.* 2006, 8, 1125; Shin, E.-k.; Kim, H. J.; Kim, Y.; Kim, Y.; Park, Y. S. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 1933; Emmerson, D. P. G.; Hems, W. P.; Davis, B. G. *Tetrahedron Asymmetry* 2005, 16, 213; Fernández-Ibáñez, M. A.; Maciá, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1317; *Chem. Commun.* 2008, 2571; Cozzi, P. G.; Mignogna, A.; Zoli, L. *Pure Appl. Chem.* 2008, 80, 891.

⁸⁵⁰ См. Ribeiro, C. M. R.; de S. Santos, E.; de O. Jardim, A. H.; Maia, M. P.; da Silva, F. C.; Moreira, A. P. D.; Ferreira, V. F. *Tetrahedron Asymmetry* 2002, 13, 1703.

⁸⁵¹ Kanai, K.; Wakabayashi, H.; Honda, T. *Org. Lett.* 2000, 2, 2549.

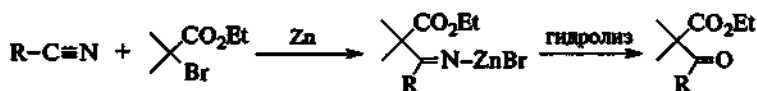
⁸⁵² См. Maiz, J.; Arrieta, A.; Lopez, X.; Ugalde, J. M.; Cossio, F. P.; Fakultatea, K.; Unibertsitatea, E. H.; Lecea, B. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6111.

⁸⁵³ Dekker, J.; Budzelaar, P. H. M.; Boersma, J.; van der Kerk, G. J. M.; Spek, A. L. *Organometallics* 1984, 3, 1403.

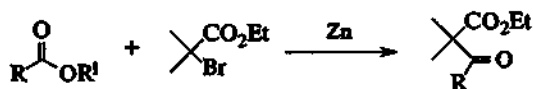
⁸⁵⁴ Shen, Y.; Xin, Y.; Zhao, J. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 6119. Другие методы: Huang, Y.; Shi, L.; Li, S.; Wen, X. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1989, 2397.

⁸⁵⁵ Huang, Z.-Z.; Ye, S.; Xia, W.; Yu, Y.-H.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3096.

ных сложных эфиров, то метод весьма полезен, хотя в этой реакционной системе протекают и конкурирующие реакции, поэтому выходы иногда невелики. Аналогичная реакция (называемая *реакцией Блэза*) проведена и с нитрилами⁸⁵⁶:



В качестве субстратов также использовались сложные эфиры, но в этом случае, как и следовало ожидать (см. разд. 16.1), результатом является присоединение, а не замещение:



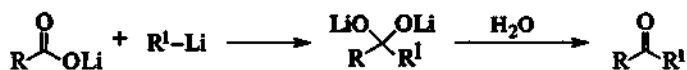
Продукт здесь тот же, что и в реакции соответствующего нитрила, хотя пути взаимодействия различны. Реакция совместима с наличием аминного заместителя; α -(N,N-дибензиламино)альдегиды были использованы для получения β -гидрокси- γ -(N,N-дибензиламино)эфиров с хорошей *анти*-селективностью⁸⁵⁷.

По поводу альтернативного варианта с участием эфиров енолов — см. реакцию 16-36.

OS 3, 408; 4, 120, 444; 6, 598; IX, 275.

16-29 Превращение солей карбоновых кислот в кетоны под действием металлоорганических соединений

Алкил-де-оксидо-замещение



Хорошие выходы кетонов часто достигаются при обработке литиевой соли карбоновой кислоты алкиллитиевым реагентом с последующим гидролизом⁸⁵⁸. Реакцию можно проводить обработкой карбоновой кислоты 1 мол. экв. R^1Li . Группа R^1 может быть первичной, вторичной или третичной алкильной. Наиболее часто используются метил- и фениллитий. Группа R может быть алкильной или арильной, хотя ацетат лития обычно дает низкие выходы. Побочно образуются третичные спирты. В случае применения $\text{R}(\text{PrNH})\text{Mg}$ соли карбоновых кислот дают кетоны⁸⁵⁹.

⁸⁵⁶ См. Hannick, S. M.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3833.

⁸⁵⁷ Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Perez, A.; Perez-Encabo, A. *Tetrahedron* 2001, 57, 8521.

⁸⁵⁸ См. Jorgenson, M. J. *Org. React.* 1970, 18, 1; Rubottom, G. M.; Kim, C. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 1550.

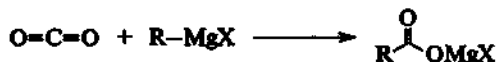
⁸⁵⁹ Ohki, M.; Asaoka, M. *Chem. Lett.* 2009, 38, 856.

Вариант этого превращения — реакция кислоты с нафталинидом лития в присутствии 1-хлорбутана. Продуктом реакции служит кетон⁸⁶⁰. В родственной реакции литиевые соли карбоновых кислот обрабатывают металлическим литием и алкилгалогенидом, при этом в условиях ультразвукового воздействия образуются кетоны⁸⁶¹. Фенилбороновые кислоты (реакция 12-28) реагируют с арилкарбоновыми кислотами в присутствии Pd-катализатора и дисукциноилкарбоната с образованием диарилкетонов⁸⁶².

OS V, 775.

16-30 Присоединение металлоорганических соединений к CO₂ и CS₂

C-Алкил-О-галогенмагнезио-присоединение



Реактивы Гриньяра присоединяются к CO₂ по одной связи C=O, так же как к карбонильной группе альдегида или кетона⁸⁶³. При этом, конечно, образуется соль карбоновой кислоты. Реакцию обычно проводят, выпливая раствор реактива Гриньяра на сухой лед. Таким путем были получены многие карбоновые кислоты, и эта реакция является важным методом увеличения длины углеродной цепи на один атом. А поскольку меченый CO₂ коммерчески доступен, то это и хороший метод синтеза карбоновых кислот с меченой карбоксильной группой. Применялись и другие металлоорганические соединения (RLi⁸⁶⁴, RNa, RCaX, RBa⁸⁶⁵ и т. п.), но значительно реже. Образование соли карбоновой кислоты при прибавлении CO₂ к реакционной смеси служит тестом на присутствие карбанионов или реакционноспособных металлоорганических интермедиатов (см. также реакцию 16-42).

Соединения арилбора реагируют с CO₂ в присутствии Ru-катализатора с образованием соответствующих карбоновых кислот⁸⁶⁶. Арил- и алкенилбороновые эфиры образуют карбоксилаты в присутствии Cu-катализатора⁸⁶⁷. Винилгалогениды реагируют с CO и водой с Pd-катализатором в ионной жидкости с образованием сопряженных карбоновых кислот⁸⁶⁸. Цинкорганические соединения превращаются в карбоновые кислоты с применением CO₂ и катализа Ni⁸⁶⁹. Известно также карбоксилирование цинкоргани-

⁸⁶⁰ Alonso, F.; Lorenzo, E.; Yus, M. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 6058.

⁸⁶¹ Aurell, M. J.; Danhui, Y.; Einhorn, J.; Einhorn, C.; Luche, J. L. *Synlett* 1995, 459. См. также Aurell, M. J.; Einhorn, C.; Einhorn, J.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 8.

⁸⁶² Gooßen, L. J.; Ghosh, K. *Chem. Commun.* 2001, 2084.

⁸⁶³ См. Volpin, M. E.; Kolomnikov, I. S. *Organomet. React.* 1975, 5, 313; Sneed, R. P. A. в Patai, S. *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, Wiley, NY, 1969, pp. 137–173; Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 913–948. Большой обзор: Lapidus, A. L.; Ping, Y. Y. *Russ. Chem. Rev.* 1981, 50, 63.

⁸⁶⁴ Кинетическое изучение см. в Nudelman, N. S.; Doctorovich, F. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1994, 1233.

⁸⁶⁵ Yanagisawa, A.; Yasue, K.; Yamamoto, H. *Synlett* 1992, 593.

⁸⁶⁶ Ukai, K.; Aoki, M.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8706.

⁸⁶⁷ Takaya, J.; Tadami, S.; Ukai, K.; Iwasawa, N. *Org. Lett.* 2008, 10, 2697.

⁸⁶⁸ Zhao, X.; Alper, H.; Yu, Z. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3988.

⁸⁶⁹ Ochiai, H.; Jang, M.; Hirano, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* 2008, 10, 2681.

ческих соединений без использования металлов⁸⁷⁰. В присутствии CO_2 и органических катализаторов альдегиды превращаются в соответствующие карбоновые кислоты⁸⁷¹. Прямое карбоксилирование арилбромидов возможно при использовании CO_2 и Pd-катализатора⁸⁷². Аллены превращаются в β, γ -ненасыщенные кислоты при действии CO_2 в присутствии Et_2Zn ⁸⁷³.

При использовании хиральных добавок (например, (-)-спартеина) для начальной реакции с литийорганическим реагентом реакция с CO_2 приводит к карбоновым кислотам с хорошей асимметрической индукцией⁸⁷⁴.

В тесно связанной реакции реактив Гриньяра присоединяется к CS_2 с образованием солей дитиокарбоновых кислот⁸⁷⁵. Эти соли можно улавливать аминами с образованием тиоамидов⁸⁷⁶. Также стоит упомянуть две другие реакции: (1) литийдиалкилкупраты реагируют с дитиокарбоновыми эфирами с образованием третичных тиолов⁸⁷⁷; (2) тиолактоны можно превратить в циклические эфиры⁸⁷⁸, например:



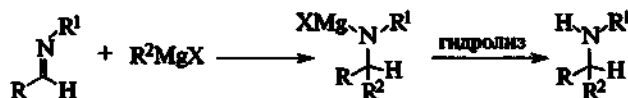
Это ценный метод, поскольку средние и большие циклы не так просто синтезировать, тогда как соответствующие тиолактоны можно получить из доступных лактонов (см. реакцию 16-63) по реакции 16-11.

Терминальные алкины можно превратить в анионы в электрохимических условиях в присутствии CO_2 с образованием пропаргиловых кислот ($\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$)⁸⁷⁹.

OS I, 361, 524; II, 425; III, 413, 553, 555; V, 890, 1043; VI, 845; IX, 317.

16-31 Присоединение металлоорганических соединений по связи $\text{C}=\text{N}$

N-Гидро-С-алкил-присоединение



⁸⁷⁰ Kobayashi, K.; Kondo, Y. *Org. Lett.* 2009, 11, 2035.

⁸⁷¹ Nair, V.; Varghese, V.; Paul, R. P.; Jose, A.; Sinu, C. R.; Menon, R. S. *Org. Lett.* 2010, 12, 2653.

⁸⁷² Correa, A.; Martín, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 15974.

⁸⁷³ North, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 4104.

⁸⁷⁴ Park, Y. S.; Beak, P. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1574.

⁸⁷⁵ Cm. Ramadas, S. R.; Srinivasan, P. S.; Ramachandran, J.; Sastry, V. V. S. K. *Syntheses* 1983, 605.

⁸⁷⁶ Katritzky, A. R.; Moutou, J.-L.; Yang, Z. *Synlett* 1995, 99.

⁸⁷⁷ Bertz, S. H.; Dabbagh, G.; Williams, L. M. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4414.

⁸⁷⁸ Nicolaou, K. C.; McGarry, D. G.; Somers, P. K.; Veale, C. A.; Furst, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2504.

⁸⁷⁹ Köster, F.; Dinjus, E.; Dufach, E. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 2507.

Под действием реактивов Гриньяра альдимины превращаются во вторичные амины⁸⁸⁰. В случае кетиминов вместо присоединения обычно происходит восстановление. Однако литийорганические соединения как с альдимидами, так и кетимидами приводят к нормальным продуктам присоединения⁸⁸¹. При этом определенную роль играют растворитель и агрегатное состояние литийорганических реагентов⁸⁸². Для присоединения металлоорганических соединений к иминам с целью получения первичных аминов нужно, чтобы $R' = H$ в $RCH=NR'$, однако такие соединения редко являются устойчивыми. Такое превращение, тем не менее, можно осуществить для $R =$ арил при использовании скрытой формы реагента $(ArCH=N)_2SO_2$ [полученного из альдегида ($RCHO$) и сульфида $((NH_2)_2SO_2)$]. Присоединение R^2MgX или R^2Li к этим соединениям дает после гидролиза $ArCHR^2NH_2$ ⁸⁸³. Известен внутримолекулярный вариант реакции, который приводит к 2-фенилпирролидину⁸⁸⁴. Реактив Гриньяра присоединяется к иминам в присутствии различных катализаторов на основе переходных металлов, в том числе $Sc(OTf)_3$ ⁸⁸⁵ или $CpZrCl_2$ ⁸⁸⁶. Алкины присоединяются к иминам с образованием пропартиламинов⁸⁸⁷. При использовании хиральных добавок в сочетании с литийорганическими реагентами образуются хиральные амины⁸⁸⁸ с хорошей асимметрической индукцией⁸⁸⁹. Хиральные вспомогательные группы применяли в реакциях присоединения металлоорганических соединений к иминам⁸⁹⁰ и производным оксимов⁸⁹¹. Асимметрическое алкилирование использует в качестве катализатора переходный металл — Cu ⁸⁹². Применение хирального катализатора ведет к энантиоселективному присоединению алкинов к иминам с образованием аминов⁸⁹³. Хиральные N-сульфинилимины реагируют с литийсиланами с образованием α-силилсульфинилиаминов⁸⁹⁴.

⁸⁸⁰ См. Harada, K. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, Wiley, NY, 1970, pp. 266–272; Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 1204–1227; Wang, D.-K.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4187; Bambridge, K.; Begley, M. J.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3391.

⁸⁸¹ Huet, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1964, 952, 960, 967, 973.

⁸⁸² Qu, B.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10820; *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 9355.

⁸⁸³ Davis, F. A.; Giangordano, M. A.; Starmer, W. E. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 3957.

⁸⁸⁴ Yus, M.; Soler, T.; Foubelo, F. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 6207.

⁸⁸⁵ Saito, S.; Hatanaka, K.; Yamamoto, H. *Synlett* 2001, 1859.

⁸⁸⁶ Gandon, V.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 3677.

⁸⁸⁷ Zani, L.; Bolm, C. *Chem. Commun.* 2006, 4263.

⁸⁸⁸ См. обзоры Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron Asymmetry*, 1997, 8, 1895.

⁸⁸⁹ Denmark, S. E.; Stiff, C. M. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5875; Chrzanowska, M.; Sokolowska, J. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 1435.

⁸⁹⁰ См. Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron* 2007, 63, 2541; Ferraris, D. *Tetrahedron* 2007, 63, 9581.

⁸⁹¹ Dieter, R. K.; Datar, R. *Can. J. Chem.* 1993, 71, 814.

⁸⁹² Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *Chem. Rev.* 2008, 108, 2874.

⁸⁹³ Hatano, M.; Asai, T.; Ishihara, K. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 379; Liu, J.; Liu, B.; Jia, X.; Li, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Asymmetry* 2007, 18, 396; Liu, B.; Huang, L.; Liu, J.; Zhong, Y.; Li, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Asymmetry* 2007, 18, 2901; Zani, L.; Eichhorn, T.; Bolm, C. *Chemistry: European J.* 2007, 13, 2587; Ding, H.; Friestad, G. K. *Synthesis* 2005, 2815; Zhou, C.-Y.; Zhu, S.-F.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 10955.

⁸⁹⁴ Ballweg, D. M.; Miller, R. C.; Gray, D. L.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* 2005, 7, 1403.

Металлический цинк взаимодействует с аллилбромидом с образованием аллилцинкового комплекса, который реагирует с имидами с образованием гомоаллильных аминов⁸⁹⁵. Эту реакцию катализирует TMSCl ⁸⁹⁶. Диалкилцинк присоединяется к функционализированным имидам, давая функционализированные амины, часто при катализе переходными металлами (например, соединениями Ni)⁸⁹⁷. Диалкилцинк присоединяется к N -тозилимидам с образованием алкилированных тозиламинов⁸⁹⁸. В присутствии хиральных лигандов катализируемые металлами реакции можно провести с хорошей энантиоселективностью⁸⁹⁹, в качестве катализатора можно использовать медь⁹⁰⁰. Реакция иминов (например, $\text{ArN}=\text{CHCO}_2\text{Et}$), где R — хиральный бензильный заместитель, с ZnBr_2 , а затем с $R'\text{ZnBr}$ ведет к хиральным α -аминоэфирам⁹⁰¹. Терминальные алкины присоединяются к имидам при использовании ZnCl_2 и TMSCl ; с участием хиральных лигандов, присоединенных к азоту, реакция протекает энантиоселективно⁹⁰². Диметилцинк применяли для проведения реакций присоединения терминальных алкинов к N -тозил-имидам⁹⁰³.

К алдимидам присоединяются и другие металлоорганические соединения⁹⁰⁴, включая Sn ⁹⁰⁵, Sm ⁹⁰⁶, Ge ⁹⁰⁷, Zr ⁹⁰⁸, металлический галлий в условиях воздействия ультразвуком⁹⁰⁹, Yb с Me_3SiCl ⁹¹⁰ и In ⁹¹¹. Каталитические количества металлических соединений можно использовать с аллил-

⁸⁹⁵ Lee, C.-L. K.; Ling, H.-Y.; Loh, T.-P. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 7787. См. van der Sluis, M.; Dalmolen, J.; de Lange, B.; Kaptein, B.; Kellogg, R. M.; Broxterman, Q. B. *Org. Lett.* 2001, 3, 3943.

⁸⁹⁶ Legros, J.; Meyer, F.; Coliboeuf, M.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J.-P. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6444.

⁸⁹⁷ Xiao, X.; Wang, H.; Huang, Z.; Yang, J.; Bian, X.; Qin, Y. *Org. Lett.* 2006, 8, 139; Almansa, R.; Gujjarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* 2007, 63, 1167.

⁸⁹⁸ См. Dickstein, J. S.; Fennie, M. W.; Norman, A. L.; Paulose, B. J.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 15794; Gao, F.; Deng, M.; Qian, C. *Tetrahedron* 2005, 61, 12238.

⁸⁹⁹ См. Fu, P.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 5530; Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. *Org. Lett.* 2006, 8, 979; Basra, S.; Fennie, M. W.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* 2006, 8, 2659; Charette, A. B.; Boezio, A. A.; Côté, A.; Moreau, E.; Pytkowicz, J.; Desrosiers, J.-N.; Legault, C. *Pure Appl. Chem.* 2005, 77, 1259.

⁹⁰⁰ Fujiwara, H.; Nagai, K.; Yomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 12055. См. Wang, C.-J.; Shi, M. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6229.

⁹⁰¹ Chiev, K. P.; Roland, S.; Mangeney, P. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 13, 2205.

⁹⁰² Jiang, B.; Si, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6767.

⁹⁰³ Zani, L.; Alesi, S.; Cozzi, P. G.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1558.

⁹⁰⁴ Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 847–863.

⁹⁰⁵ Nakamura, H.; Nakamura, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 4242; Kobayashi, S.; Iwamoto, S.; Nagayama, S. *Synlett* 1997, 1099.

⁹⁰⁶ См. Kim, B.; Han, R.; Park, R.; Bai, K.; Jun, Y.; Baik, W. *Synth. Commun.* 2001, 31, 2297.

⁹⁰⁷ Akiyama, T.; Iwai, J.; Onuma, Y.; Kagoshima, H. *Chem. Commun.* 1999, 2191.

⁹⁰⁸ С медным катализатором: Sato, A.; Ito, H.; Okada, M.; Nakamura, Y.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8381.

⁹⁰⁹ Andrews, P. C.; Peatt, A. C.; Raston, C. L. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 243.

⁹¹⁰ Su, W.; Li, J.; Zhang, Y. *Synth. Commun.* 2001, 31, 273.

⁹¹¹ Kargbo, R.; Takahashi, Y.; Bhor, S.; Cook, G. R.; Lloyd-Jones, G. C.; Shepperson, I. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 3846. С медным катализатором: Black, D. A.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* 2006, 8, 1991.

оловом⁹¹², причем реакции могут быть энантиоселективными⁹¹³. Сообщалось о проведении этих реакций в ионных жидкостях⁹¹⁴. Арилтриалкилстаннан присоединяет арильную группу к N-тозилиминому при использовании Rh-катализатора и ультразвука⁹¹⁵. Аллилгалогениды реагируют с имидами в присутствии металлического индия⁹¹⁶ или его хлорида⁹¹⁷, давая гоомаллил-амины, а также с N-сульфонилиминами с образованием гоомаллилсульфониламидов⁹¹⁸. Последняя реакция протекает *анти*-селективно, если проводить ее в воде, и *син*-селективно в водном ТГФ⁹¹⁹. Арилиодиды присоединяются к N-арилиминам в присутствии Rh-катализатора⁹²⁰. Арилирование N-тозилкетиминов идет с хорошей энантиоселективностью в присутствии Rh-катализатора⁹²¹. Пропартилгалогениды присоединяются к имидам в присутствии металлического индия в водном ТГФ⁹²².

Терминальные алкины реагируют с ароматическими альдегидами и арил-аминами без катализатора, в результате образуются пропартиламины⁹²³. Применение катализа Ir⁹²⁴ или Cu⁹²⁵ также ведет к пропартиламинам⁹²⁶. Терминальные алкины присоединяются к N-замещенным имидам с хорошей энантиоселективностью при использовании хиральных комплексов Cu⁹²⁷. Литинированные алкинильные анионы присоединяются к хиральным N-сульфинилиминам в присутствии Me₃Al с образованием хиральных соединений⁹²⁸. Диены присоединяются к N-сульфинилиминам в присутствии хиральных Rh-катализаторов с образованием соответствующих аллилсульфиниламинов⁹²⁹. Алкены присоединяются к N-сульфонилиминам в присутствии Rh-катализатора, приводя к алкилированным сульфонидам⁹³⁰.

- ⁹¹² Al: Niwa, Y.; Shimizu, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3720. La: Aspinall, H. C.; Bissett, J. S.; Greeves, N.; Levin, D. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 323. Nb: Andrade, C. K. Z.; Oliveira, G. R. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1935; Akiyama, T.; Onuma, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2002, 1157. Pd: Fernandes, R. A.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 3562. Ta: Shibata, I.; Nose, K.; Sakamoto, K.; Yasuda, M.; Baba, A. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 2185. Zr: Gastner, T.; Ishitani, H.; Akiyama, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 1896.
- ⁹¹³ См. Kobayashi, Sh.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* 1999, 99, 1069.
- ⁹¹⁴ Chowdari, N. S.; Ramachary, D. B.; Barbas, III, C. F. *Synlett* 2003, 1906.
- ⁹¹⁵ Ding, R.; Zhao, C. H.; Chen, Y. J.; Lu, L.; Wang, D.; Li, C. J. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2995.
- ⁹¹⁶ Choucair, B.; Léon, H.; Miré, M.-A.; Lebreton, C.; Mosset, P. *Org. Lett.* 2000, 2, 1851. См. Hirashita, T.; Hayashi, Y.; Mitsui, K.; Araki, S. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 1309.
- ⁹¹⁷ В условиях электролиза: Hilt, G.; Smolko, K. I.; Waloch, C. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1437.
- ⁹¹⁸ Lu, W.; Chan, T. H. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 8589.
- ⁹¹⁹ Lu, W.; Chan, T. H. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 3467.
- ⁹²⁰ Ishiyama, T.; Hartwig, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 12043.
- ⁹²¹ Shintani, R.; Takeda, M.; Tsuji, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 13168.
- ⁹²² Prajapati, D.; Laskar, D. D.; Gogoi, B. J.; Devi, G. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6755.
- ⁹²³ Li, C.-J.; Wei, C. *Chem. Commun.* 2002, 268.
- ⁹²⁴ Fischer, C.; Carreira, E. M. *Synthesis* 2004, 1497.
- ⁹²⁵ Koradin, C.; Gommermann, N.; Polborn, K.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* 2003, 9, 2797.
- ⁹²⁶ Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5638.
- ⁹²⁷ См. Colombo, F.; Benaglia, M.; Orlandi, S.; Uselli, F.; Celentano, G. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 2064.
- ⁹²⁸ Patterson, A. W.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 7110.
- ⁹²⁹ Kong, J.-R.; Cho, C.-W.; Kische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11269.
- ⁹³⁰ Komanduri, V.; Grant, C. D.; Kische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 12592.

Триэтилалюминий присоединяет этильную группу к иминам в присутствии Eu-катализатора. В результате реакции PhSnMe_3 и N-тозилиминов с участием Rh-катализатора фенил присоединяется к атому углерода связи $\text{C}=\text{N}^{931}$. Другие N-сульфонилимины реагируют аналогично, давая соответствующие сульфонамиды, причем в присутствии хиральных лигандов реакция характеризуется хорошей энантиоселективностью⁹³². N-Тозилимины также реагируют с диалкилцинковыми реагентами с образованием сульфонамидов с умеренной энантиоселективностью⁹³³. N-Сульфенилимины $[\text{R}_2\text{CH}=\text{NS}(=\text{O})\text{R}']^{934}$ реагируют с реактивами Гриньяра по атому углерода с образованием соответствующих N-сульфиниламинов⁹³⁵. Производные фурана присоединяются в положение C(2) с хорошей энантиоселективностью при использовании в качестве катализаторов хиральных фосфорных кислот⁹³⁶. Алкены присоединяются к N-тозилиминам с Yb-катализатором⁹³⁷, а аллены — к N-карбамоилиминам в присутствии V-катализатора⁹³⁸. N-Карбамоилимины, полученные *in situ*, реагируют с аллилсиланами в присутствии иодного катализатора⁹³⁹. N-Карбамоилимины присоединяют ацетонитрил (по углероду) в присутствии ДБУ и Ru-катализатора⁹⁴⁰.

Арилбораны (реакция 12-28) присоединяются к N-сульфонилиминам в присутствии Rh-катализатора, при этом образуются соответствующие сульфонамиды⁹⁴¹. Хиральные медные комплексы также были использованы для эффективного аллилирования кетиминов⁹⁴². Арилбороновые кислоты (реакция 12-28) присоединяют арильную группу к N-тозилиминам с применением катализа Rh^{943} или Pd^{944} . Арилбороновые кислоты реагируют аналогично в присутствии хиральных Rh-⁹⁴⁵ или Ir-катализаторов⁹⁴⁶ с образованием хиральных сульфид- или сульфонамидов. Аллилбораты также присоединяются к альдегидам, а последующая

⁹³¹ Oi, S.; Moro, M.; Fukuhara, H.; Kawanishi, T.; Inoue, Y. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 9259.

⁹³² Hayashi, T.; Ishigedani, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 976.

⁹³³ Soeta, T.; Nagai, K.; Fujihara, H.; Kuriyama, M.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9723.

⁹³⁴ См. Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 984.

⁹³⁵ Tang, T. P.; Volkman, S. K.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 8772.

⁹³⁶ Uruguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 11804. См. также Spanedda, M. V.; Ourévitich, M.; Crouse, B.; Bégue, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 5023.

⁹³⁷ Yamanaka, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 3112.

⁹³⁸ Trost, B. M.; Jonasson, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 2063.

⁹³⁹ Phukan, P. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4005.

⁹⁴⁰ Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 13632.

⁹⁴¹ Ueda, M.; Saito, A.; Miyaura, N. *Synlett* 2000, 1637.

⁹⁴² Wada, R.; Shibuguchi, T.; Makino, S.; Oisaki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7687.

⁹⁴³ Duan, H.-F.; Jia, Y.-X.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* 2006, 8, 2567; Trincado, M.; Ellman, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 5623; Marelli, C.; Monti, C.; Gennari, C.; Piarulli, U. *Synlett* 2007, 2213.

⁹⁴⁴ Zhang, Q.; Chen, J.; Liu, M.; Wu, H.; Cheng, J.; Qin, C.; Su, W.; Ding, J. *Synlett* 2008, 935.

⁹⁴⁵ Weix, D. J.; Shi, Y.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 1092; Beenen, M. A.; Weix, D. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 6304; Wang, Z.-Q.; Feng, C.-G.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 5336.

⁹⁴⁶ Ngai, M.-Y.; Barchuk, A.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12644.

обработка аммиаком приводит к гомоаллиламинам⁹⁴⁷. Винилбораты присоединяются к нитронам в присутствии Me_2Zn , при этом винильная группа присоединяется к связи $\text{C}=\text{N}$ ⁹⁴⁸. Аллилтрифторбораты калия реагируют с N-тозилиминами в присутствии Pd-катализатора⁹⁴⁹.

Аллилсиланы (например, аллилтриметилсилан) присоединяется к N-замещенным имиnam в присутствии Pd-катализатора, давая гомоаллиламины⁹⁵⁰. К аналогичным результатам приводит обработка силана и имиnam каталитическими количествами фторида тетрабутиламмония⁹⁵¹. Аллилтрихлорсиланы присоединяются к гидразонам с образованием гомоаллильных производных гидразина с отличной антиселективностью⁹⁵² и с хорошей энантиоселективностью при использовании хиральных лигандов⁹⁵³. Разработаны методы получения хиральных производных аллилсиланов, которые присоединяются к гидразонам с хорошей энантиоселективностью⁹⁵⁴.

Известна *аза-реакция Бейлиса–Хилмана*, которая превращает имины и сопряженные карбонильные соединения в сопряженные α -аминосоединения⁹⁵⁵. N-Тозилимины можно использовать вместо альдегидов, и в реакции имиnam, сопряженного эфира и ДАБЦО образуются аллил-N-тозилимины⁹⁵⁶. Описана также «двойная реакция» Бейлиса–Хилмана с участием N-тозилиминов и сопряженных кетонов⁹⁵⁷. Присутствие хиральных катализаторов приводит к энантиоселективному образованию продуктов реакции⁹⁵⁸. Аза-реакцию Бейлиса–Хилмана⁹⁵⁹ проводили в хиральных реакционных средах⁹⁶⁰. Альдегиды присоединяются по α -атому углерода при участии пролина, при этом β -аминоальдегиды образуются с хорошей селективностью⁹⁶¹.

Силиловые эфиры енолов присоединяются к гидразонам в присутствии ZnF_2 и хиральных лигандов с образованием хиральных β -гидразин-

⁹⁴⁷ Sugiura, M.; Hirano, K.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 7182.

⁹⁴⁸ Pandya, A.; Pinet, S. U.; Chavant, P. Y.; Vallée, Y. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 3621.

⁹⁴⁹ Solin, N.; Wallner, O. A.; Szabó, K. J. *Org. Lett.* 2005, 7, 689.

⁹⁵⁰ Nakamura, K.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2614.

⁹⁵¹ См. Fernandes, R. A.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 735.

⁹⁵² Hirabayashi, R.; Ogawa, C.; Sugiura, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9493.

⁹⁵³ Kobayashi, S.; Ogawa, C.; Konishi, H.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 6610.

⁹⁵⁴ Berger, R.; Duff, K.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 5686.

⁹⁵⁵ Declerck, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Rev.* 2009, 109, 1. См. Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3680; Shi, M.; Chen, L.-H.; Li, C.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3790; Gajda, A.; Gajda, T. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 8643.

⁹⁵⁶ Xu, Y.-M.; Shi, M. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 417.

⁹⁵⁷ Shi, M.; Xu, Y.-M. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4784.

⁹⁵⁸ Qi, M.-J.; Ai, T.; Shi, M.; Li, G. *Tetrahedron* 2008, 64, 1181; Utsumi, N.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 1878.

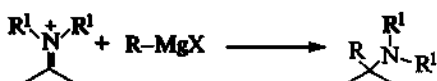
⁹⁵⁹ См. Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4614.

⁹⁶⁰ Gausepohl, R.; Buskens, P.; Kleinen, J.; Bruckmann, A.; Lehmann, C. W.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 3689.

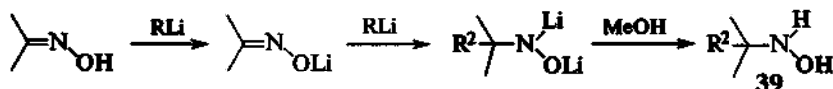
⁹⁶¹ Notz, W.; Tanaka, F.; Watanabe, S.; Chowdari, N. S.; Turner, J. M.; Thayumanavan, R.; Barbas III, C. F. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9624; Chowdari, N. S.; Suri, J. T.; Barbas, III, C. F. *Org. Lett.* 2004, 6, 2507.

кетонов⁹⁶². Аналогичное присоединение к производным иминов достигается при использовании кетенсилилацеталей и Amberlyst-15⁹⁶³. В альтернативном варианте имин сначала вводят во взаимодействие с $Zn(OTf)_2$, а затем с кетенсилилацеталем⁹⁶⁴.

Нитросоединения присоединяются к N-карбамоилиминам в присутствии хирального диаминоного катализатора, при этом наблюдается некоторая энантиоселективность⁹⁶⁵. Сообщалось о присоединении нитросоединений по атому углерода в присутствии Cu-катализатора и хорошей энантиоселективности при использовании хиральных лигандов⁹⁶⁶. Сопряженные основания нитросоединений (образующиеся при обработке нитросоединений $BuLi$) реагируют с реактивами Гриньяра в присутствии $ClCH=NMe_2^+Cl^-$ с образованием оксимов: $RCH=N(O)OLi + R'MgX \rightarrow RR'C=NOH$ ⁹⁶⁷.



Иминиевые соли⁹⁶⁸ непосредственно образуют третичные амины по реакции 1,2-присоединения к связи $C=N$. Хлориминиевые соли $[ClCH=NR_2^+Cl^-]$, генерируемые *in situ* из амидов ($HCONR_2$) и фосгена ($COCl_2$), реагируют с 2 мол. экв. реактива Гриньяра $RMgX$, один из которых присоединяется по связи $C=N$, а другой замещает Cl , приводя к образованию третичных аминов (R_2CHNR)⁹⁶⁹.



Многие системы со связью $C=N$ (фенилгидразоны, эфиры оксимов и т.п.) дают продукты 1,2-присоединения при обработке реактивами Гриньяра, хотя иногда происходит восстановление или даже наблюдаются смешанные реакции. Церийорганические реагенты присоединяются к гидразонам⁹⁷⁰. Металлический индий способствует присоединению алкилиодидов к гидразонам⁹⁷¹. Гидразоны могут образовываться *in situ* в реакции альдегидов с производными гидразина. В присутствии тетраал-

⁹⁶² Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 7768. Об аналогичных реакциях, использующих Bi-катализатор, см. работы Ollevier, T.; Nadeau, E. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 9292.

⁹⁶³ Shimizu, M.; Itohara, S.; Hase, E. *Chem. Commun.* 2001, 2318.

⁹⁶⁴ Ishimaru, K.; Kojima, T. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4959.

⁹⁶⁵ Nugent, B. M.; Yoder, R. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3418.

⁹⁶⁶ Nishiwaki, N.; Knudson, K. R.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 2992.

⁹⁶⁷ Fujisawa, T.; Kurita, Y.; Sato, T. *Chem. Lett.* 1983, 1537.

⁹⁶⁸ Paukstels, J. V.; Cook, A. G. в Cook, A. G. *Enamines*, 2nd ed., Marcel Dekker, NY, 1988, pp. 275–356.

⁹⁶⁹ Wieland, G.; Simchen, G. *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 2178.

⁹⁷⁰ Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Nicaise, O. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 569.

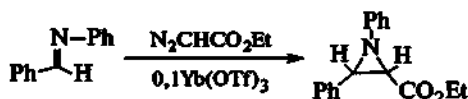
⁹⁷¹ Miyabe, H.; Ueda, M.; Nishimura, A.; Naito, T. *Tetrahedron* 2004, 60, 4227.

лиланнана и Sc-катализатора образуются производные гомоаллилгидразина⁹⁷². Производные гидразонов реагируют с иодалкенами в присутствии InCl_3 и $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$ в фотохимических условиях с образованием производных гидразина⁹⁷³. Кетендитиоацетали присоединяются к гидразонам с использованием хирального Zr-катализатора с образованием пиразолидинов⁹⁷⁴. Оксимы превращаются в гидроксимины (39) при обработке 2 мол. экв. алкиллитиевого реагента, а затем метанолом⁹⁷⁵. Эфиры оксимов присоединяют аллильную группу в ходе реакции с аллилбромидом и металлическим индием в воде⁹⁷⁶. Нитроны $[\text{R}_2\text{C}=\text{N}^+(\text{R}')-\text{O}^-]$ реагируют с аллилбромидом и Sm с образованием гомоаллилоксимов⁹⁷⁷, а с терминальными алкинами при катализе Zn дают пропартилоксимы⁹⁷⁸. Реактивы Гриньяра также присоединяются к нитронам⁹⁷⁹. Нитроны реагируют с $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{InBr}$ в водном ДМФА с образованием гомоаллилоксимов⁹⁸⁰ и с силилкетенацеталами в присутствии хирального Ti-катализатора с хорошей энантиоселективностью⁹⁸¹.

Аллиловые спирты присоединяются к имиnam в присутствии Pd-катализатора с образованием гомоаллиламинов⁹⁸².

OS IV, 605; VI, 64. См. также OS III, 329.

16-32 Присоединение карбенов и диазоалканов по связи $\text{C}=\text{N}$



В присутствии катализаторов (например, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$) диазоалканы присоединяются к имиnam с образованием азиридинов⁹⁸³. Реакция до некоторой степени избирательна для *цис*-диастереомеров. Использование в этой реакции хиральных добавок приводит к энантиоселективному образованию азиридинов⁹⁸⁴. В ходе реакции альдегидов с аминами можно получать имины, а последующая обработка Me_3SiH и бутиллитием приводит к образованию азиридинов⁹⁸⁵. N-Тозилимины реагируют с ди-

⁹⁷² Kobayashi, S.; Hamada, T.; Manabe, K. *Synlett* 2001, 1140.

⁹⁷³ Friedstad, G. K.; Qin, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9922.

⁹⁷⁴ Yamshita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 11279.

⁹⁷⁵ Richey Jr., H. G.; McLane, R. C.; Phillips, C. J. *Tetrahedron Lett.* 1976, 233.

⁹⁷⁶ Bernardi, L.; Ceré, V.; Femoni, C.; Pollicino, S.; Ricci, A. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 3348.

⁹⁷⁷ Laskar, D. D.; Prajapati, D.; Sandu, J. S. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7883.

⁹⁷⁸ Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 11245. См. Pinet, S.; Pandya, S. U.; Chavant, P. Y.; Ayling, A.; Vallee, Y. *Org. Lett.* 2002, 4, 1463.

⁹⁷⁹ См. Merino, P.; Tejero, T. *Tetrahedron* 2001, 57, 8125.

⁹⁸⁰ Kumar, H. M. S.; Anjaneyulu, S.; Reddy, E. J.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 9311.

⁹⁸¹ Murahashi, S.-I.; Imada, Y.; Kawakami, T.; Harada, K.; Yonemushi, Y.; Tomita, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 2888.

⁹⁸² Shimizu, M.; Kimura, M.; Watanabe, T.; Tamaru, Y. *Org. Lett.* 2005, 7, 637.

⁹⁸³ См. Nagayama, S.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* 1998, 685. См. также Rasmussen, K. G.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 1401.

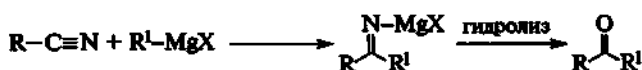
⁹⁸⁴ См. Janardanan, D.; Sunoj, R. B. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 8163.

⁹⁸⁵ Rectz, M. T.; Lee, W. K. *Org. Lett.* 2001, 3, 3119.

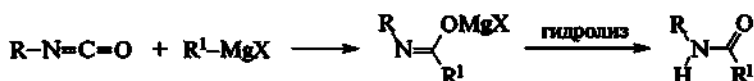
азоалканами с образованием N-тозилазиридинов с хорошей *син*-селективностью⁹⁸⁶, умеренной энантиоселективностью в присутствии хирального Cu-катализатора⁹⁸⁷ и отличной энантиоселективностью с хиральным Rh⁹⁸⁸ или органическим катализатором⁹⁸⁹. Отметим, что N-тозилазиридины образуются в реакции алкенов с PhI=NTs и Cu-катализатором⁹⁹⁰. N-Ацилимины реагируют с диазоэфирами с внедрением по связи C–N с использованием Pt-катализатора⁹⁹¹. Взаимодействие алкенов с диазосоединениями обсуждалось в реакции 15-53.

16-33 Присоединение реактивов Гриньяра к нитрилам и изоцианатам

Алкил, оксо-де-нитрило-тризамещение (общее превращение)



N-Гидро-С-алкил-присоединение



Кетоны можно получать присоединением реактива Гриньяра к нитрилу с последующим гидролизом. Этим методом синтезированы многие кетоны, однако если обе группы R — алкильные, то выходы невысоки⁹⁹². Выходы можно повысить при использовании солей Cu(I)⁹⁹³ или бензола, содержащего 1 экв. эфира в качестве растворителя вместо чистого эфира⁹⁹⁴. Соли кетиминов обычно не взаимодействуют с реактивами Гриньяра, поэтому третичные спирты и третичные алкиламины редко бывают побочными продуктами⁹⁹⁵. При осторожном гидролизе соли иногда удается выделить кетимин ($\text{RR}'\text{C}=\text{NH}$)⁹⁹⁶, особенно если R и R' = арильные группы. Присоединение реактивов Гриньяра к группе $\text{C}\equiv\text{N}$ обычно идет медленнее, чем к группе $\text{C}=\text{O}$, и цианосоединения, содержащие альдегидную группу, присоединяют реактивы Гриньяра без затрагива-

⁹⁸⁶ Krumper, J. R.; Gerisch, M.; Suh, J. M.; Bergman, R. G.; Tilley, T. D. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9705; Williams, A. L.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1612.

⁹⁸⁷ Juhl, K.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 2293.

⁹⁸⁸ Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 1433.

⁹⁸⁹ Lu, Z.; Zhang, Y.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 7185. Также см. Branco, P. S.; Raje, V. P.; Dourado, J.; Gordo, J. *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 2968.

⁹⁹⁰ Handy, S. T.; Czopp, M. *Org. Lett.* 2001, 3, 1423.

⁹⁹¹ Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 9360.

⁹⁹² См. Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 767–845.

⁹⁹³ Welberth, F. J.; Hall, S. S. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3901.

⁹⁹⁴ Canonne, P.; Foscolos, G. B.; Lemay, G. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 155.

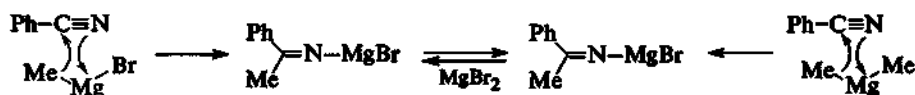
⁹⁹⁵ Cm. Gauthier, R.; Axiotis, G. P.; Chastrette, M. *J. Organomet. Chem.* 1977, 140, 245.

⁹⁹⁶ Pickard, P. L.; Toblert, T. L. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 4886.

ния группы CN^{997} . Литийорганические соединения присоединяются к нитрилам в присутствии LiBr с образованием N-ацетиленаминов⁹⁹⁸. Используют также соединения других металлов, в частности Sm с аллилгалогенидами⁹⁹⁹ и церийорганические соединения (например, MeCeCl_2)¹⁰⁰⁰. Аллилгалогениды реагируют с избытком Zn и 40% AlCl_3 и в присутствии нитрила после гидролиза образуют гомоаллилкетоны¹⁰⁰¹.

Присоединение реактивов Гриньяра¹⁰⁰² или литийорганических реагентов¹⁰⁰³ к ω -галогеннитрилам приводит к C(2)-замещенным циклическим иминам. Реакция Блэза (реакция цинкорганических реагентов, полученных из α -бромэфиров с металлическим цинком) с нитрилами дает соответствующие сложные β -кетозиферы¹⁰⁰⁴.

Для реакции метильного реактива Гриньяра с бензонитрилом был предложен следующий механизм¹⁰⁰⁵:



Арилбороновые кислоты присоединяются к нитрилам в присутствии Pd -катализатора¹⁰⁰⁶. Арил- и алкенилбороновые кислоты присоединяются к изоцианатам в присутствии Pd -¹⁰⁰⁷ или Rh -катализатора¹⁰⁰⁸.

Арены присоединяются к нитрилам в присутствии Pd -катализатора в смеси ДМСО/трифторуксусная кислота с образованием диарилкетонов¹⁰⁰⁹.

Присоединение реактивов Гриньяра к изоцианатам дает после гидролиза N-замещенные амиды¹⁰¹⁰. Эта очень удобная реакция может быть использована для получения производных алкил- и арилгалогенидов. Реакцию можно также проводить с алкиллитиевыми соединениями¹⁰¹¹. Изотиоцианаты приводят к N-замещенным тиоамидам. К изоцианатам присоединяются и другие металлоорганические соединения. Винилолово дает сопряженные амиды¹⁰¹².

⁹⁹⁷ Cason, J.; Kraus, K. W.; McLeod, Jr., W. D. *J. Org. Chem.* 1959, 24, 392.

⁹⁹⁸ Savarin, C. G.; Boice, G. N.; Murry, J. A.; Corley, E.; DiMichele, L.; Hughes, D. *Org. Lett.* 2006, 8, 3903.

⁹⁹⁹ Yu, M.; Zhang, Y.; Guo, H. *Synth. Commun.* 1997, 27, 1495.

¹⁰⁰⁰ Ciganek, E. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 4521.

¹⁰⁰¹ Lee, A. S.-Y.; Lin, L.-S. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8803.

¹⁰⁰² Fry, D. F.; Fowler, C. B.; Dieter, R. K. *Synlett* 1994, 836.

¹⁰⁰³ Gallulo, V.; Dimas, L.; Zezza, C. A.; Smith, M. B. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1989, 21, 297.

¹⁰⁰⁴ Blaise, E. E. *Compt. Rend.* 1901, 132, 478; Rao, H. S. P. R.; Rafi, S.; Padmavathy, K. *Tetrahedron* 2008, 64, 8037.

¹⁰⁰⁵ Ashby, E. C.; Chao, L.; Neumann, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 4896, 5186.

¹⁰⁰⁶ Zhao, B.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 6765.

¹⁰⁰⁷ Kianmehr, E.; Rajabi, A.; Ghanbari, M. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 1687.

¹⁰⁰⁸ Miura, T.; Takahashi, Y.; Murakami, M. *Chem. Commun.* 2007, 3577.

¹⁰⁰⁹ Zhou, C.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 2302.

¹⁰¹⁰ Cm. Screttas, C. G.; Steele, B. R. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1990, 22, 271.

¹⁰¹¹ Cooke, Jr., M. P.; Pollock, C. M. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 7474. О других методах см.

Einhorn, J.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 501.

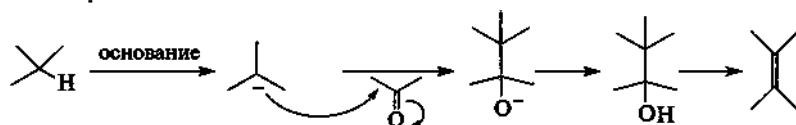
¹⁰¹² Niestroj, M.; Neumann, W. P.; Thies, O. *Chem. Ber.* 1994, 127, 1131.

Отметим, что терминальные алкины присоединяются к атому углерода изонитрилов в присутствии комплексов урана с образованием пропаргил-иминов¹⁰¹³.

OSCV III, 26, 562; V 120, 520.

Ж. Атака соединений, содержащих активный водород, на атом углерода

Реакции 16-34–16-50 представляют собой катализируемую основанием конденсацию (хотя некоторые из них катализируются также и кислотами)¹⁰¹⁴. В реакциях 16-34–16-44 основание отщепляет протон от реагента, давая карбанион, который затем присоединяется к связи C=O. Протон присоединяется к кислороду, а получающийся спирт иногда дегидратируется в зависимости от того, содержится ли α-водород в полученном продукте и сопряжена ли новая двойная связь с уже имеющимися двойными связями:

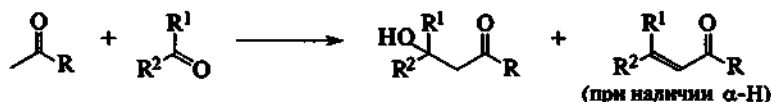


Реакции отличаются между собой природой соединения, содержащего активный водород, и природой карбонильного субстрата. В табл. 16.2 эти реакции объединены. Реакция 16-50 аналогична реакции, включающей присоединение к связи C≡N.

16-34 Альдольная конденсация¹⁰¹⁵

О-Гидро-С-(α-ацилалкил)-присоединение

α-Ацилалкилиден-де-оксо-дизамещение



При альдольной реакции, или альдольной конденсации¹⁰¹⁶, α-атом углерода альдегида или кетона присоединяется к карбонильной группе другой

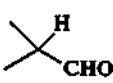
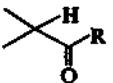
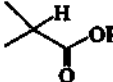
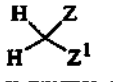
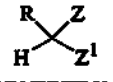
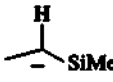
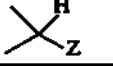
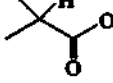
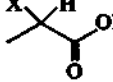
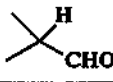
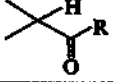
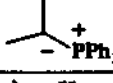
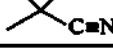
¹⁰¹³ Barnea, E.; Andrea, T.; Kapon, M.; Berthet, J.-C.; Ephritikhine, M.; Eisen, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10860.

¹⁰¹⁴ См. House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed., W. A. Benjamin, NY, 1972, pp. 629–682; Reeves, R. L. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbonyl Group*, pt. 1, Wiley, NY, 1966, pp. 567–619. См. также Stowell, J. C. *Carbanions in Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1979.

¹⁰¹⁵ См. Mahrwald, R. *Modern Aldol Reactions*, 2 Volume Set, Wiley, NJ, 2004; Smith, M. B. *Organic Synthesis*, 3rd ed., Wavefunction Inc. / Elsevier, Irvine, CA / London, England, 2010, pp. 816–823. Научная статья, в которой рассказывается о первооткрывателе альдольной конденсации Александре Бородине: Podlech, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 6490.

¹⁰¹⁶ Эта реакция называется также альдольной конденсацией, хотя, строго говоря, этот термин применим только к β-ненасыщенному продукту реакции, а не к альдолу.

Таблица 16.2. Карбонильные и содержащие активный водород компоненты реакций конденсации, катализируемых основаниями

Реакция	Название реакции	Компонент, содержащий активный водород	Карбонильный компонент	Последующие реакции
16-34	Альдольная конденсация	 	Альдегид, кетон	Возможна дегидратация
16-36			Альдегид, кетон (обычно без α -водородов)	Возможна дегидратация
16-38	Кнёвенагеля	  и другие аналогичные молекулы	Альдегид, кетон (обычно без α -водородов)	Обычно идет дегидратация
16-41	Питерсона		Альдегид, кетон	Возможна дегидратация
16-42		 $Z = \text{COR}, \text{COOR}, \text{NO}_2$	CO_2, CS_2	
16-39	Перкина		Ароматический альдегид	Обычно идет дегидратация
16-40	Дарзана		Альдегид, кетон	Эпоксидирование
16-43	Толленса	 	Формальдегид	Перекрестная реакция Канницаро
16-44	Виттига		Альдегид, кетон	Всегда идет дегидратация
16-50	Торпа		Нитрил	

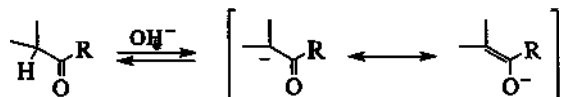
молекулы¹⁰¹⁷. Хотя известна реакция, катализируемая кислотой¹⁰¹⁸, наиболее часто для этой реакции используются основания. Есть доказательства того, что для ароматических кетонов реакции идут по *SET*-механизму¹⁰¹⁹. Раньше в качестве основания использовали гидроксиды, теперь пользу-

¹⁰¹⁷ См. Thebtaranonth, C.; Thebtaranonth, Y. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Enones*, pt. 1, Wiley, NY, 1989, pp. 199–280, 99–212; Hajos, Z. G. в Augustine, R. L. *Carbon–Carbon Bond Formation*, Vol. 1; Marcel Dekker, NY, 1979; pp. 1–84; Nielsen, A. T.; Houlihan, W. J. *Org. React.* 1968, 16, 1.

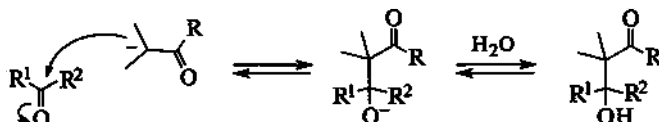
¹⁰¹⁸ См. Mahrwald, R.; Gündogan, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 413.

¹⁰¹⁹ Ashby, E. C.; Argyropoulos, J. N. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 472.

ются, как правило, более сильными основаниями [например, алкоксидами (RO^-) или амидами (R_2N^-)]. Аминные основания используют в качестве катализаторов для проведения альдольной конденсации¹⁰²⁰. Гидроксид-ион не достаточно сильное основание, чтобы практически все молекулы альдегида или кетона можно было превратить в соответствующий енолят-ион, т. е. равновесие реакции в значительной мере смещено влево как для альдегидов, так и для кетонов.



Тем не менее енолят-ионы присутствуют в количестве, достаточном для того, чтобы реакция шла:



Если вместо гидроксидов использовать алкоксиды, равновесие сместится вправо, но равновесие все еще будет преимущественно сдвинуто *влево*. С участием же амидных оснований, особенно в апротонных растворителях, равновесие в большей степени сдвинуто *вправо*. Протонные растворители (например, вода или спирт) достаточно кислые, чтобы реагировать с енолят-анионом, поэтому смещают равновесие влево. Было отмечено, что в апротонных растворителях (например, в эфире или ТГФ) с сильным амидным основанием (например, ЛДА, см. разд. 8.6, п. 7) равновесие больше сдвинуто вправо¹⁰²¹. Для депротонирования альдегидов или кетонов применяют различные амиды, и в случае несимметричных кетонов удаляется более кислый протон, что ведет к кинетическому енолят-аниону¹⁰²². Сообщалось о применении амидных оснований на полимерных носителях¹⁰²³ и твердофазных хиральных амидов лития¹⁰²⁴. Нанесенные на полимеры фосфамиды используются в качестве катализаторов альдольной конденсации¹⁰²⁵.

Продуктом является β -гидроксиальдегид (называемый *альдалем*) или β -гидроксикетон, причем в некоторых случаях в процессе реакции продукт дегидратируется. Альдоли легко выделить, если субстрат представляет собой не ароматический альдегид или кетон, а реакция проводится в апротонных растворителях и мягких условиях. Известны альдольные

¹⁰²⁰ Markert, M.; Mulzer, M.; Schetter, B.; Mahrwald, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 7258.
См. Erkkila, A.; Pihko, P. M. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 2538.

¹⁰²¹ См. Cainelli, G.; Galletti, P.; Giacomini, D.; Orioli, P. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7383.

¹⁰²² См. Zhao, P.; Lucht, B. L.; Kenkre, S. L.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 242; Zhao, P.; Condo, A.; Keresztes, I.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3113.

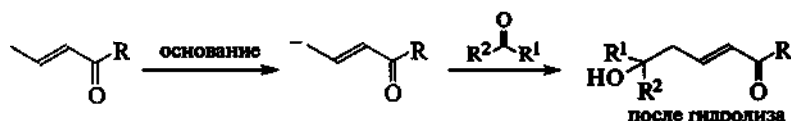
¹⁰²³ Seki, A.; Ishiwata, F.; Takizawa, Y.; Asami, M. *Tetrahedron* 2004, 60, 5001.

¹⁰²⁴ Johansson, A.; Abrahamsson, P.; Davidsson, Ö. *Tetrahedron Asymmetry* 2003, 14, 1261.

¹⁰²⁵ Flowers, II, R. A.; Xu, X.; Timmons, C.; Li, G. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 2988.

реакции, осуществляемые в ионных жидкостях¹⁰²⁶. Если дегидратация самопроизвольно не идет, ее легко провести, так как образующаяся двойная связь будет сопряжена со связью C=O. Таким образом, эта реакция представляет собой метод синтеза α,β -ненасыщенных альдегидов и кетонов, а также β -гидроксизамещенных альдегидов и кетонов. Описан одnoreакторный метод получения сопряженных соединений¹⁰²⁷. Вся реакционная система находится в равновесии (включая стадию дегидратации), и α,β -ненасыщенные и β -гидроксизамещенные альдегиды и кетоны можно расщепить при обработке OH^- (*ретроальдольная реакция*). Ретроальдольную реакцию используют для перекрестных альдольных реакций¹⁰²⁸. Известны винилогичные (т. 1, разд. 6.2) альдольные реакции¹⁰²⁹, так же как и «двойные» альдольные¹⁰³⁰. Описаны ферментативные альдольные реакции с использованием двух альдегидов, в частности с формальдегидом¹⁰³¹.

Согласно принципу винилогии (т. 1, разд. 6.2) активным водородом может также быть и атом в γ -положении α,β -ненасыщенного карбонильного соединения:



При альдольной конденсации возможно пять комбинаций взаимодействующих веществ.

1. **Конденсация двух молекул одного и того же альдегида.** Гомосочетание. В протонных растворителях в качестве оснований применяют гидроксиды или алкоксиды¹⁰³², и реакция вполне осуществима. Этим путем в альдоли и (или) продукты их дегидратации были превращены многие альдегиды. Наиболее эффективными катализаторами здесь служат основные ионообменные смолы. Естественно, что в эту реакцию вступают только альдегиды, содержащие атом водорода в α -положении.
2. **Конденсация двух молекул одного и того же кетона.** Гомосочетание. При использовании в качестве оснований гидроксидов или алкоксидов в протонных растворителях равновесие значительно сдвинуто влево¹⁰³³, и реакция осуществима только в том случае, когда

¹⁰²⁶ Zheng, X.; Zhang, Y. *Synth. Commun.* 2003, 161.

¹⁰²⁷ Kourouli, T.; Kefalas, P.; Ragoussis, N.; Ragoussis, V. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 4615.

¹⁰²⁸ См. Simpura, I.; Nevalainen, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 3422.

¹⁰²⁹ См. Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Appendino, G.; Rassu, G. *Chem. Rev.* 2000, 100, 1929; Casiraghi, G.; Zanardi, E.; Rassu, G. *Pure Appl. Chem.* 2000, 72, 1645; Denmark, S. E.; Heemstra, Jr., J. R.; Beutner, G. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 4782.

¹⁰³⁰ См. Abiko, A.; Inoue, T.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10759.

¹⁰³¹ Demir, A. S.; Ayhan, P.; Imdir, A. C.; Duygu, A. N. *Tetrahedron* 2004, 60, 6509.

¹⁰³² Обсуждение констант равновесия в альдольных реакциях см. Guthrie, J. P.; Wang, X. *Can. J. Chem.* 1991, 69, 339; Guthrie, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 7249 и ссылки, приведенные там же.

¹⁰³³ Было определено, что равновесная концентрация продукта из ацетона в чистом ацетоне составляет 0,01%: Maple, S. R.; Allerhand, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 6609.

равновесие можно сместить. Часто это удается сделать при проведении реакции в экстракторе Сокслета (см., например, OS I, 199). Как и в случае альдегидов, широко используются диалкиламидные основания (например, ЛДА или гексаметилдисилазид лития, разд. 8.6, п. 7) в апротонных растворителях (например, эфир, ТГФ). Конденсация несимметричных кетонов происходит с той стороны, которая содержит больше атомов водорода, при использовании алкоксидов в спиртах — по наименее гидрогенизированной стороне.

3. **Конденсация двух различных альдегидов.** Кросс-сочетание. В общем случае такая реакция должна приводить к четырем продуктам (к восьми, если считать алкены). Однако, если один альдегид не содержит α -атомов водорода, возможно образование только двух альдолов, и во многих случаях образуется всего один продукт конденсации. Альдольная кросс-конденсация часто называется *реакцией Кляйзена—Шмидта*¹⁰³⁴. Перекрестные альдольные реакции легко осуществимы при использовании амидов в апротонных растворителях. Один альдегид обрабатывают, например, ЛДА в ТГФ при -78°C , чтобы создать енолят-анион. Последующая обработка вторым альдегидом ведет к смешанному альдольному соединению. Перекрестную конденсацию двух альдегидов можно проводить при использовании *трет*-бутоксидов калия и $\text{Ti}(\text{OBu})_4$ ¹⁰³⁵.
4. **Конденсация двух различных кетонов.** Кросс-сочетание. Такие реакции редко пытаются проводить с гидроксидами или алкоксидами в протонных растворителях по причинам, указанным для альдегидов. Как правило, эти реакции проводят с амидами в апротонных растворителях, но это несколько труднее, чем для альдегидов.
5. **Конденсация между альдегидом и кетоном.** Обычно такие реакции осуществимы с гидроксидами или алкоксидами в протонных растворителях, особенно если альдегид не имеет атомов водорода в α -положении, поскольку они не осложняются конкурентной реакцией гомоконденсации кетона¹⁰³⁶. Такое взаимодействие также называют *реакцией Кляйзена—Шмидта*. Даже если альдегид содержит α -атомы водорода, то происходит присоединение α -атома углерода кетона к карбонильному атому альдегида, а не наоборот. Однако обычно образуются смеси. Если кетон или альдегид обработать амидом в апротонном растворителе, а затем добавить второй альдегид или кетон, можно получить альдольный анион с высокой региоселективностью. Реакция также будет региоселективной, если енольное производное кетона приготовить заранее¹⁰³⁷, а затем прибавить его к альдегиду (или кетону), что обеспечит протекание сочетания по желаемой стороне. Другой тип предварительно получаемых

¹⁰³⁴ Вариант реакции с раствором см. в Buonora, P. T.; Rosauer, K. G.; Dai, L. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 4009.

¹⁰³⁵ Han, Z.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4415.

¹⁰³⁶ См. Kad, G. L.; Kaur, K. P.; Singh, V.; Singh, J. *Synth. Commun.* 1999, 29, 2583.

¹⁰³⁷ См. Mukaiyama, T. *Isr. J. Chem.* 1984, 24, 162; Caine, D. в Augustine, R. L. *Carbon—Carbon Bond Formation*, Vol. 1, Marcel Dekker, NY, 1979, pp. 264—276.

производных, которые реагируют с альдегидами и кетонами, — это енамины (при катализе кислотами Льюиса)¹⁰³⁸ и енолборинаты ($R'CH=CR^2-OBR_2$)¹⁰³⁹, которые можно синтезировать по реакции 15-27 или непосредственно из альдегидов и кетонов¹⁰⁴⁰. Используются также предварительно приготовленные металлические еноляты. Один из таких способов заключается в прибавлении енолята лития (полученного по реакции 12-23)¹⁰⁴¹ в присутствии $ZnCl_2$ ¹⁰⁴²; в этом случае альдольный продукт стабилизируется хелатным связыванием двух его атомов кислорода с ионом цинка¹⁰⁴³. Для альдольной реакции можно применять и еноляты других металлов, либо приготовленные заранее, либо полученные *in situ*, с каталитическими количествами соединений металлов. Соединения, используемые для этих целей, включают комплексы металлов: Mg¹⁰⁴⁴, Ti¹⁰⁴⁵, Zr¹⁰⁴⁶, Pd¹⁰⁴⁷, In¹⁰⁴⁸, Sn¹⁰⁴⁹, La¹⁰⁵⁰ и Sm¹⁰⁵¹, которые дают продукты реакций с диастереоселективностью от умеренной до хорошей¹⁰⁵² и региоселективностью. α -Алкоксикетоны реагируют с литиевыми енолятами относительно быстро¹⁰⁵³. Бис(альдольная) конденсация была описана для эпоксикетонов и альдегидов с использованием SmI_2 ¹⁰⁵⁴.

Относительно переходного состояния альдольной конденсации ведется дискуссия. Есть экспериментальные доказательства существования переходного состояния литиевых енолятов метилкетонов, участвующих в альдольной реакции¹⁰⁵⁵. В ходе вычислительных экспериментов получены значения энергии активации для анионов литиевых енолятов в газовой фазе¹⁰⁵⁶, проводилось изучение механизма альдольной реакции в чистой воде¹⁰⁵⁷.

¹⁰³⁸ Takazawa, O.; Kogami, K.; Hayashi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1985, 58, 2427.

¹⁰³⁹ См. Hooz, J.; Oudenes, J.; Roberts, J. L.; Benderly, A. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 1347; Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 1041. См. обзор: Pelter, A.; Smith, K.; Brown, K. *Borane Reagents*, Academic Press, NY, 1988, pp. 324–333. Об изучении *ab initio* см. Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron* 2001, 57, 6239.

¹⁰⁴⁰ См. Brown, H. C.; Ganesan, K. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3421.

¹⁰⁴¹ См. Arnett, E. M.; Fisher, F. J.; Nichols, M. A.; Ribeiro, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 801.

¹⁰⁴² House, H. O.; Crumrine, D. S.; Teranishi, A. Y.; Olmstead, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 3310.

¹⁰⁴³ Утверждается, что такая стабилизация не требуется: Mulzer, J.; Bräntrup, G.; Finke, J.; Zippel, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 7723.

¹⁰⁴⁴ Wei, H.-X.; Jasoni, R. L.; Shao, H.; Hu, J.; Paré, P. W. *Tetrahedron* 2004, 60, 11829.

¹⁰⁴⁵ См. Mahrwald, R.; Costisella, B.; Gündogan, B. *Synthesis* 1998, 262.

¹⁰⁴⁶ Evans, D. A.; McGee, L. R. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 3975; *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 2876.

¹⁰⁴⁷ Nokami, J.; Mandai, T.; Watanabe, H.; Ohyama, H.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 4126.

¹⁰⁴⁸ См. Loh, T.-P.; Feng, L.-C.; Wei, L.-L. *Tetrahedron* 2001, 57, 4231.

¹⁰⁴⁹ Yanagisawa, A.; Kimura, K.; Nakatsuka, Y.; Yamamoto, H. *Synlett* 1998, 958.

¹⁰⁵⁰ Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Takahori, T. *Synthesis* 1993, 371.

¹⁰⁵¹ Yokoyama, Y.; Mochida, K. *Synlett* 1996, 445; Sasai, H.; Arai, S.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 2661. См. также Bao, W.; Zhang, Y.; Wang, J. *Synth. Commun.* 1996, 26, 3025.

¹⁰⁵² См. обзор: Mahrwald, R. *Chem. Rev.* 1999, 99, 1095.

¹⁰⁵³ Das, G.; Thornton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 5360.

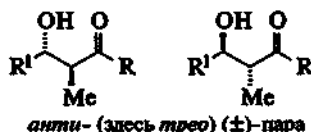
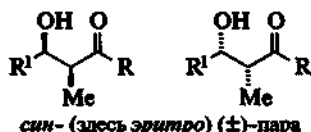
¹⁰⁵⁴ Mukaiyama, T.; Arai, H.; Shiina, I. *Chem. Lett.* 2000, 580.

¹⁰⁵⁵ Liu, C. M.; Smith, III, W. J.; Gustin, D. J.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5770.

¹⁰⁵⁶ Pratt, L. M.; Nguyễn, N. V.; Ramachandran, B. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4279.

¹⁰⁵⁷ Zhang, X.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 9712.

Реакции с заранее полученными енольными производными служат методом регулирования стереоселективности альдольной конденсации¹⁰⁵⁸. В реакции Михаэля (15-24) образуются два новых хиральных центра и в общем случае получаются четыре стереоизомера альдольного продукта (два диастереомерных рацемата), которые можно представить как *син*- и *анти*-диастереомеры. Реакция может быть диастереоселективной, если один преобладает над другим.



Среди применявшихся таким образом заранее полученных производных енолов — еноляты лития¹⁰⁵⁹, магния, титана¹⁰⁶⁰ и олова¹⁰⁶¹, а также силиловые эфиры енолов¹⁰⁶², енолборинаты¹⁰⁶³ и енолбораты $[R^1CH=CR^2OB(OR)_2]$ ¹⁰⁶⁴. Была исследована нуклеофильность силиловых эфиров енолов¹⁰⁶⁵; реакции этих соединений обсуждаются в 16-35.

Образование енолят-анионов под действием оснований, как правило, ведет к смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров, и в большинстве случаев в качестве оснований применяются диалкиламины. (*E/Z*)-Стереоселективность зависит от строения диалкиламидного литиевого основания; наивысшая селективность получена со смешанными агрегатами $LiTMP$ —бутиллитий в ТГФ¹⁰⁶⁶. В случае системы Li —ГМДС результат (*E/Z*)-стереоселективности обратный. В целом металлические (*Z*)-еноляты дают *син*-пару или *эритро*-пару и поэтому такие реакции очень широко

¹⁰⁵⁸ Heathcock, C. H. *Aldrichimica Acta* 1990, 23, 99; *Science* 1981, 214, 395; N6grádi, M. *Stereoselective Synthesis*, VCH, NY, 1986, pp. 193–220; Heathcock, C. H. в Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, NY, 1984, pp. 111–212; Heathcock, C. H. в Bunce, E.; Durst, T. *Comprehensive Carbanion Chemistry*, pt. B, Elsevier, NY, 1984, pp. 177–237; Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.* 1982, 13, 1; Evans, D. A. *Aldrichimica Acta* 1982, 15, 23; Braun, M.; Sacha, H.; Galle, D.; Baskaran, S. *Pure Appl. Chem.* 1996, 68, 561; Kitamura, M.; Nakano, K.; Milki, T.; Okada, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8939.

¹⁰⁵⁹ Ertas, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 961.

¹⁰⁶⁰ Schetter, B.; Ziemer, B.; Schnakenburg, G.; Mahrwald, R. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 813; Mahrwald, R.; Schetter, B. *Org. Lett.* 2006, 8, 281.

¹⁰⁶¹ Labadie, S. S.; Stille, J. K. *Tetrahedron* 1984, 40, 2329; Yura, T.; Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* 1986, 187. См. также Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 3347.

¹⁰⁶² Yamamoto, Y.; Maruyama, K.; Matsumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 6963; Sakurai, H.; Sasaki, K.; Hosomi, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1983, 56, 3195; Hagiwara, H.; Kimura, K.; Uda, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 860.

¹⁰⁶³ Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 5747. В целях ознакомления см. Paterson, I. *Chem. Ind. (London)* 1988, 390; Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*, Academic Press, NY, 1988, p. 324.

¹⁰⁶⁴ Hoffmann, R. W.; Ditrach, K.; Fr6ch, S. *Liebigs Ann. Chem.* 1987, 977.

¹⁰⁶⁵ Patz, M.; Mayr, H. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3393.

¹⁰⁶⁶ Pratt, L. M.; Newman, A.; Cyr, J. S.; Johnson, H.; Miles, B.; Lattier, A.; Austin, E.; Henderson, S.; Hershey, B.; Lin, M.; Balamraju, Y.; Sammonds, L.; Cheramie, J.; Karnes, J.; Hymel, E.; Woodford, B.; Carter, C. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6387.

используются для диастереоселективного синтеза¹⁰⁶⁷. (Е)-Изомеры обычно реагируют нестереоселективно. Однако в ряде случаев анти-стереоселективность может быть достигнута при использовании енолятов Ti^{1068} , Mg^{1069} , некоторых боринатов¹⁰⁷⁰, литиевых енолятов при -78°C^{1071} . Енолизация приводит к син-анти-изомеризации альдолей¹⁰⁷². В других вариантах β -кетоамиды Вейнреба (см. реакцию 16-82) реагируют с TiCl_4 , основанием Хунига (iPr_2NEt) и альдегидами с образованием β -гидроксикетонов¹⁰⁷³.

Эти реакции энантиоселективны¹⁰⁷⁴ (в любой такой реакции преобладает только один из четырех изомеров)¹⁰⁷⁵ при использовании¹⁰⁷⁶ хиральных производных енолов¹⁰⁷⁷, хиральных альдегидов или кетонов¹⁰⁷⁸ или и тех и других¹⁰⁷⁹. Для этой цели подходят хиральные основания¹⁰⁸⁰ (например, пролин)¹⁰⁸¹, производные пролина¹⁰⁸² или хиральные добавки в сочетании с органическими основаниями¹⁰⁸³. Действительно, хиральные

¹⁰⁶⁷ См. Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 481; Denmark, S. E.; Henke, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 2177.

¹⁰⁶⁸ См. Nerz-Stormes, M.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2489.

¹⁰⁶⁹ Swiss, K. A.; Choi, W.; Liotta, D.; Abdel-Magid, A. F.; Maryanoff, C. A. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 5978.

¹⁰⁷⁰ Danda, H.; Hansen, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 173. См. также Corey, E. J.; Kim, S. S. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 3715.

¹⁰⁷¹ Hirama, M.; Noda, T.; Takeishi, S.; Itô, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, 61, 2645; Majewski, M.; Gleave, D. M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5681.

¹⁰⁷² Ward, D. E.; Sales, M.; Sasmal, P. K. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4808.

¹⁰⁷³ Calter, M. A.; Guo, X.; Liao, W. *Org. Lett.* 2001, 3, 1499.

¹⁰⁷⁴ Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 558; Saito, S.; Yamamoto, H. *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 570; Geary, L. M.; Hultin, P. G. *Tetrahedron Asym.* 2009, 20, 131. Обсуждение хелатируемого и нехелатируемого контроля см. Yan, T.-H.; Tan, C.-W.; Lee, H.-C.; Lo, H.-C.; Huang, T.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 2613. См. Majewski, M.; Lazny, R.; Nowak, P. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 5465; Smith, M. B. *Organic Synthesis*, 3rd ed., Wavefunction Inc. / Elsevier, Irvine, CA / London, England, 2010, pp. 861–873. О модели адиклического стереоконтроля см. Evans, D. A.; Cee, V. J.; Siska, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 9433.

¹⁰⁷⁵ Об антиселективных альдольных реакциях см. Oppolzer, W.; Lienard, P. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 4321. О «не-эвансовских» син-альдолях см. Yan, T.-H.; Lee, H.-C.; Tan, C.-W. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3559.

¹⁰⁷⁶ Klein, J. в Patai, S. *Supplement A: The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups*, Vol. 2, pt. 1, Wiley, NY, 1989, pp. 567–677; Braun, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1987, 26, 24.

¹⁰⁷⁷ Paterson, I.; Goodman, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 997; Siegel, C.; Thornton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 5722; Faunce, J. A.; Grisso, B. A.; Mackenzie, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 3418.

¹⁰⁷⁸ См. Reetz, M. T.; Kesseier, K.; Jung, A. *Tetrahedron* 1984, 40, 4327.

¹⁰⁷⁹ См. Short, R. P.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 2841.

¹⁰⁸⁰ Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 580.

¹⁰⁸¹ См. Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 6798. См. Suri, J. T.; Mitsumori, S.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3822; Guizzetti, S.; Benaglia, M.; Pignataro, L.; Puglisi, A. *Tetrahedron Asymmetry* 2006, 17, 2754. См. Chimni, S. S.; Mahajan, D. *Tetrahedron* 2005, 61, 5019.

¹⁰⁸² Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L.-T.; Cui, X.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 5262; Zhong, G.; Fan, J.; Barbas, III, C. F. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 5681.

¹⁰⁸³ См. Mahrwald, R. *Org. Lett.* 2000, 2, 4011; Zhou, Y.; Shan, Z. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9510.

органические катализаторы чрезвычайно важны¹⁰⁸⁴, включая те, которые можно использовать в водных средах¹⁰⁸⁵. Были разработаны хиральные вспомогательные группы¹⁰⁸⁶, которые можно задействовать в альдольных конденсациях, хиральные комплексы переходных металлов¹⁰⁸⁷ и хиральные лиганды¹⁰⁸⁸ для каталитических реакций. Сообщалось об энантиоселективной конденсации метилвинилкетона с альдегидами с использованием хирального Zn-катализатора¹⁰⁸⁹. Структурные вариации альдегидов и кетонов совместимы со многими энантиоселективными реакциями конденсации. При конденсации α -гидроксикетонов с альдегидами с применением хирального Zn-катализатора образуются альдоли (α,β -дигидроксикетоны) с хорошей *син*- и энантиоселективностью¹⁰⁹⁰. Описаны хиральные винилогичные (т. 1, разд. 6.2) альдольные реакции¹⁰⁹¹. Полученные при действии хиральных амидов магниевые енолаты присоединяются к альдегидам с энантиоселективным образованием спиртов¹⁰⁹². Хиральные комплексы цинка с полифункциональными диаминными гидроксипроизводными,

¹⁰⁸⁴ См. обзор: Guillena, G.; Nájera, C.; Ramón, D. J. *Tetrahedron Asymmetry* 2007, 18, 2249. Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Chen, X.-H.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 9285; Samanta, S.; Zhao, C.-G. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7442; Luo, S.; Xu, H.; Li, J.; Zhang, L.; Cheng, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 3074; Liu, J.; Yang, Z.; Wang, Z.; Wang, F.; Chen, X.; Liu, X.; Feng, X.; Su, Z.; Hu, C. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 5654; Denmark, S. E.; Bul, T. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10393; Guillena, G.; Hita, M. d. C.; Nájera, C.; Vióquez, S. F. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 5933; Wang, W.; Mei, Y.; Li, H.; Wang, J. *Org. Lett.* 2005, 7, 601; Krattiger, P.; Kovasy, R.; Revell, J. D.; Ivan, S.; Wennemers, H. *Org. Lett.* 2005, 7, 1101; Samanta, S.; Liu, J.; Dodda, R.; Zhao, C.-G. *Org. Lett.* 2005, 7, 5321; Revell, J. D.; Wennemers, H. *Tetrahedron* 2007, 63, 8420; Lombardo, M.; Easwar, S.; Pasi, F.; Trombini, C.; Dhavale, D. D. *Tetrahedron* 2008, 64, 9203; Guillena, G.; Hita, M. d. C.; Nájera, C. *Tetrahedron Asymmetry* 2006, 17, 1493; Tang, X.; Liégault, B.; Renaud, J.-L.; Bruneau, C. *Tetrahedron Asymmetry* 2006, 17, 2187; Rodríguez, B.; Bruckmann, A.; Bolm, C. *Chemistry: European J.* 2007, 13, 4710; Córdova, A.; Zou, W.; Ibrahim, I.; Reyes, E.; Engqvist, M.; Liao, W.-W. *Chem. Commun.* 2005, 3586; Sun, G.; Fan, J.; Wang, Z.; Li, Y. *Synlett* 2008, 2491; Rambo, R. S.; Schneider, P. H. *Tetrahedron Asym.* 2010, 21, 2254.

¹⁰⁸⁵ См. Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 734; Chi, Y.; Scroggins, S. T.; Boz, E.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 17287; Guizzetti, S.; Benaglia, M.; Raimondi, L.; Celentano, G. *Org. Lett.* 2007, 9, 1247; Maya, V.; Raj, M.; Singh, V. K. *Org. Lett.* 2007, 9, 2593; Chimni, S. S.; Mahajan, D.; Suresh Babu, V. V. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 5617; Akagawa, K.; Sakamoto, S.; Kudo, K. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8185; Lei, L.; Shi, L.; Li, G.; Chen, S.; Weihai, W.; Ge, Z.; Cheng, T.; Li, R. *Tetrahedron* 2007, 63, 7892; Amedjikouh, M. *Tetrahedron Asymmetry* 2005, 16, 1411; Chimni, S. S.; Mahajan, D. *Tetrahedron Asymmetry* 2006, 17, 2108; Hayashi, Y.; Sumiya, T.; Takahashi, J.; Gotoh, H.; Urushima, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 958; Jiang, Z.; Liang, Z.; Wu, X.; Lu, Y. *Chem. Commun.* 2006, 2801.

¹⁰⁸⁶ Hein, J. E.; Hultin, P. G. *Synlett* 2003, 635.

¹⁰⁸⁷ См. Kantam, M. L.; Ramani, T.; Chakrapani, L.; Kumar, K. V. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 1498; Inoue, H.; Kikuchi, M.; Ito, J.-i.; Nishiyama, H. *Tetrahedron* 2008, 64, 493.

¹⁰⁸⁸ Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 12003.

¹⁰⁸⁹ Trost, B. M.; Shin, S.; Sclafani, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8602.

¹⁰⁹⁰ Yoshikawa, N.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Moll, G.; Ohshima, T.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 2466; Trost, B. M.; Ito, H.; Silcoff, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3367.

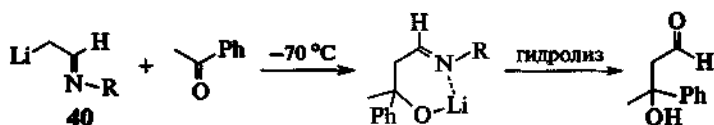
¹⁰⁹¹ Takikawa, H.; Ishihara, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Synlett* 2004, 732; Denmark, S. E.; Heemstra Jr., J. R. *Synlett* 2004, 2411.

¹⁰⁹² Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 392.

обладающими кислотными свойствами, использованы для асимметрической альдольной реакции¹⁰⁹³.

Силиловые эфиры енолов реагируют с альдегидами в присутствии хиральных боранов¹⁰⁹⁴ или других добавок¹⁰⁹⁵ с образованием альдолей с хорошей асимметрической индукцией (см. альдольную реакцию Мукаймы в 16-35). Также были использованы хиральные борные еноляты¹⁰⁹⁶. Поскольку оба стереогенных центра образуются энантиоселективно, такой тип процесса называют *двойным асимметрическим синтезом*¹⁰⁹⁷. Если и производное енолята, и субстрат ахиральны, проведение реакции в присутствии оптически активного борного соединения¹⁰⁹⁸ или диамина, координационно связанного с соединением Sp^{1099} , дает альдольный продукт с отличной энантиоселективностью для одного стереоизомера. Производные борных трифлатов (R_2BOTf) применяли для конденсаций кеталей и кетонов, приводящих к β -алкоксикетонам¹¹⁰⁰.

Присоединение α -атома углерода альдегида к карбонильному атому кетона можно провести при использовании имида вместо альдегида и ди-изопропила лития в качестве основания, в результате образуется α -литийимин (40)¹¹⁰¹. Такое взаимодействие известно как *направленная альдольная реакция*. Аналогичные реакции можно провести с α -литиированными диметилгидразонами альдегидов или кетонов¹¹⁰² и с α -литиированными альдоксимами¹¹⁰³.



Альдольная конденсация осуществима также в условиях кислотного катализа, причем в этом случае реакция обычно сопровождается дегидра-

¹⁰⁹³ Trost, B. M.; Fettes, A.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 2660.

¹⁰⁹⁴ Ishihara, K.; Maruyama, T.; Mouri, M.; Gao, Q.; Furuta, K.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1993, 66, 3483.

¹⁰⁹⁵ Corey, E. J.; Cywin, C. L.; Roper, T. D. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6907.

¹⁰⁹⁶ См. Yoshida, K.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 1901.

¹⁰⁹⁷ См. обзор: Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1985, 24, 1.

¹⁰⁹⁸ Furuta, K.; Maruyama, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 1041; Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Komura, M.; Matsuo, H.; Nakano, M. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2276. См. обзор: Bernardi, A.; Gennari, C.; Goodman, J. M.; Paterson, I. *Tetrahedron Asymmetry* 1995, 6, 2613.

¹⁰⁹⁹ Mukaiyama, T.; Uchiro, H.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* 1990, 1147.

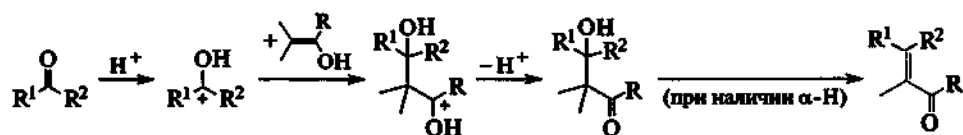
¹¹⁰⁰ Li, L.-S.; Das, S.; Sinha, S. C. *Org. Lett.* 2004, 6, 127.

¹¹⁰¹ Wittig, G.; Frommheld, H. D.; Suchanek, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1963, 2, 683. В целях ознакомления см. Mukaiyama, T. *Org. React.* 1982, 28, 203; Wittig, G. *Top. Curr. Chem.* 1976, 67, 1; Wittig, G.; Reiff, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1968, 7, 7; Reiff, H. *Newer Methods Prep. Org. Chem.* 1971, 6, 48.

¹¹⁰² Corey, E. J.; Enders, D. *Tetrahedron Lett.* 1976, 11. См. также Sugawara, T.; Toyoda, T.; Sasakura, K. *Synth. Commun.* 1979, 9, 515; Depeyaz, J.; Le Merrier, Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1981, II-306.

¹¹⁰³ Hassner, A.; Nümann, F. *Chem. Ber.* 1988, 121, 1823.

тацией. Первоначально происходит протонирование карбонильной группы, которая атакует α -атом углерода енольной формы другой молекулы¹¹⁰⁴:



По отношению к енолу этот механизм аналогичен механизму галогенирования (реакция 12-4). Побочной реакцией, которая иногда осложняет такие синтезы, является дальнейшая конденсация, возможная потому, что продукт альдольной конденсации по-прежнему представляет собой альдегид или кетон. Альдольную конденсацию альдегидов можно также провести, используя смесь пирролидина и бензойной кислоты¹¹⁰⁵.

Альдольная конденсация часто используется для получения пяти- или шестичленных циклов. Благоприятные энтропийные факторы (т. 1, разд. 6.4) способствуют тому, что подобные реакции циклизации идут легко¹¹⁰⁶ при использовании гидроксидов или алкоксидов в протонных растворителях. В апротонных растворителях с амидными основаниями образование енолят-аниона происходит за счет депротонирования более кислого атома с последующей циклизацией со вторым карбонилем. Известна внутримолекулярная альдольная конденсация, катализируемая кислотой, и исследован ее механизм¹¹⁰⁷. Стереоселективная, катализируемая пролином, внутримолекулярная альдольная реакция дает продукт циклизации с хорошей энантиоселективностью¹¹⁰⁸. Использование хиральных лигандов в сочетании с соединениями Cu и переходных металлов ведет к асимметрической внутримолекулярной альдольной конденсации¹¹⁰⁹. Асимметрическую внутримолекулярную альдольную реакцию катализируют аминами¹¹¹⁰. Региоселективность внутримолекулярной альдольной конденсации ненасыщенных 1,5-дикетоннов сильно зависит от присутствия или отсутствия триалкилфосфинов¹¹¹¹.

Важным примером может служить *аннелирование по Робинсону*¹¹¹². Эта реакция часто применялась для синтеза стероидов и терпенов. Согласно методу один циклический кетон превращается в другой циклический кетон в равновесных условиях при использовании гидроксидов или алкоксидов в протонных растворителях, формируя дополнительный шестичлен-

¹¹⁰⁴ См. Baigrie, L. M.; Cox, R. A.; Slebocka-Tilk, H.; Tencer, M.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 3640.

¹¹⁰⁵ Ishikawa, T.; Uedo, E.; Okada, S.; Saito, S. *Synlett* 1999, 450.

¹¹⁰⁶ См. Guthrie, J. P.; Guo, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 11472; Eberle, M. K. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3844.

¹¹⁰⁷ Bouillon, J.-P.; Portella, C.; Bouquant, J.; Humbel, S. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5823.

¹¹⁰⁸ Pidathala, C.; Hoang, L.; Vignola, N.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 2785.

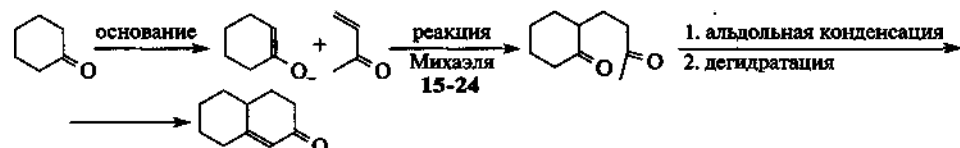
¹¹⁰⁹ Lipshutz, B. H.; Amorelli, B.; Unger, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 14378.

¹¹¹⁰ Zhou, J.; Wakchaure, V.; Kraft, P.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 7656.

¹¹¹¹ Thalji, R. K.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 16778.

¹¹¹² Gawley, R. E. *Synthesis* 1976, 777; Jung, M. E. *Tetrahedron* 1976, 32, 1; Mundy, B. P. *J. Chem. Educ.* 1973, 50, 110. Перечень ссылок приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1356–1358.

ный цикл, содержащий двойную связь. Реакцию можно проводить по-стадийно, используя амиды в апротонных растворителях. При реакциях с гидроксидами или алкоксидами в спиртовых или водных растворителях субстрат обрабатывают метилвинилкетон (или простым производным метилвинилкетона) и основанием¹¹¹³. Енолят-ион субстрата присоединяется к метилвинилкетону по реакции Михаэля (реакция 15-24) с образованием дикетона, который самопроизвольно или под внешним воздействием вступает во внутримолекулярную альдольную конденсацию и при последующей дегидратации дает продукт¹¹¹⁴.



Аннелирование по Робинсону можно объединить с алкилированием¹¹¹⁵. Была развита технология энантиоселективного аннелирования Робинсона, включая реакции, катализируемые пролином¹¹¹⁶. Аннелирование по Робинсону можно проводить в ионных жидкостях¹¹¹⁷ и без растворителя¹¹¹⁸.

Поскольку метилвинилкетон склонен к полимеризации, вместо него часто используются так называемые предшественники, т. е. соединения, которые дают метилвинилкетон при действии основания. Один из наиболее широко известных примеров — $\text{MeCOCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2\text{Me}^+\text{T}^-$ (см. реакцию 17-9), который легко получается кватернизацией $\text{MeCOCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$. Это последнее соединение синтезируют по реакции Манниха (реакция 16-19) из ацетона, формальдегида и диэтиламина. α -Силилированные винилкетоны $[\text{RCOC}(\text{SiMe}_3)=\text{CH}_2]$ также были успешно использованы в реакции аннелирования¹¹¹⁹, поскольку группа SiMe_3 легко удаляется. Если замыкание цикла в 1,5-дикетоне катализируется аминокислотой (*S*)-пролином, образуется оптически активный продукт реакции с высокой энантиомерной чистотой¹¹²⁰. Для внутримолекулярного присоединения енолят-аниона кетона к сопряженному кетону с образованием циклического спирта с кетонной группой в цепи использовали реагент Стрикера¹¹²¹ $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ ¹¹²².

¹¹¹³ См. Heathcock, C. H.; Ellis, J. E.; McMurry, J. E.; Coppolino, A. *Tetrahedron Lett.* 1971, 4995.

¹¹¹⁴ Об оптимизации условий см. Sato, T.; Wakahara, Y.; Otera, J.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 1581 и ссылки, приведенные там же.

¹¹¹⁵ Tal, C.-L.; Ly, T. W.; Wu, J.-D.; Shia, K.-S.; Liu, H.-J. *Synlett* 2001, 214.

¹¹¹⁶ Rajagopal, D.; Narayanan, R.; Swaminathan, S. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4887.

¹¹¹⁷ Morrison, D. W.; Forbes, D. C.; Davis Jr., J. H. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6053.

¹¹¹⁸ Miyamoto, H.; Kanetaka, S.; Tanaka, K.; Yoshizawa, K.; Toyota, S.; Toda, F. *Chem. Lett.* 2000, 888.

¹¹¹⁹ Stork, G.; Singh, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 6181; Boeckman, Jr., R. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 6179.

¹¹²⁰ Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1971, 10, 496; Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 1615. См. Agami, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1988, 499.

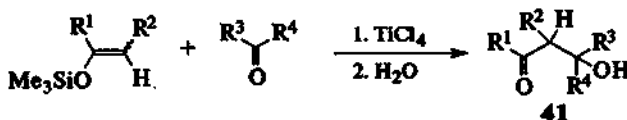
¹¹²¹ Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 291; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5677.

¹¹²² Chiu, P.; Szeto, C.-P.; Geng, Z.; Cheng, K.-F. *Org. Lett.* 2001, 3, 1901.

OS I, 77, 78, 81, 199, 283, 341; II, 167, 214; III, 317, 353, 367, 747, 806, 829; V, 486, 869; VI, 496, 666, 692, 781, 901; VII, 185, 190, 332, 363, 368, 473; VIII, 87, 208, 241, 323, 339, 620; IX, 432, 610; X, 339.

16-35 Альдольная реакция Мукаймы и родственные процессы¹¹²³ О-Гидро-С-(α -ацеталкил)-присоединение

Важная вариация альдольной конденсации включает обработку альдегидов или кетонов силилкетенацеталами $[R_2C=C(OSiMe_3)OR']^{1124}$ или силиловыми эфирами енолов в присутствии $TiCl_4$ ¹¹²⁵ с образованием соединений 41. Этот процесс известен как *реакция Мукаймы*. Силилкетенацетали можно рассматривать как предшественники-еноляты, которые дают альдольные соединения в присутствии $TiCl_4$ с последующим гидролизом в водных растворах или в отсутствие катализатора¹¹²⁶. Протекание альдольной реакции Мукаймы также облегчали сочетанием $TiCl_4$ с N-тозилиминами¹¹²⁷.



Реакция по карбонильной группе насыщенных карбонильных соединений происходит намного быстрее, чем 1,2-присоединение к ненасыщенным карбонильным соединениям¹¹²⁸. Изучен механизм реакции¹¹²⁹. Для этой реакции были использованы и другие катализаторы, в том числе $InCl_3$ ¹¹³⁰, SmI_2 ¹¹³¹, HgI_2 ¹¹³², $Yb(OTf)_3$ ¹¹³³, $Cu(OTf)_2$ ¹¹³⁴, $LiClO_4$ ¹¹³⁵, $VOCl_3$ ¹¹³⁶, соедине-

¹¹²³ См. Smith, M. B. *Organic Syntheses*, 3rd ed., Wavefunction Inc. / Elsevier, Irvine, CA / London, England, 2010, pp. 837–841.

¹¹²⁴ Перечень ссылок приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1745–1752. Также см. Revis, A.; Hilty, T. K. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4809 и ссылки, приведенные там же.

¹¹²⁵ Mukaiyama, T. *Pure Appl. Chem.* 1983, 55, 1749; Kohler, B. A. B. *Synth. Commun.* 1985, 15, 39; Mukaiyama, T.; Narasaka, K. *Org. Synth.* 65, 6. См. Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G.; Schimper, G. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2754; Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1977, 16, 817. См. также Reetz, M. T. *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer, NY, 1986.

¹¹²⁶ Miura, K.; Sato, H.; Tamaki, K.; Ito, H.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2585. О некатализируемых реакциях при высоких давлениях см. Bellassoued, M.; Reboul, E.; Dumas, F. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 5631.

¹¹²⁷ Miura, K.; Nakagawa, T.; Hosomi, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 536.

¹¹²⁸ Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1469.

¹¹²⁹ Hollis, T. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 4570. О геометрии переходного состояния см. Denmark, S. E.; Lee, W. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 707.

¹¹³⁰ Muñoz-Muñiz, O.; Quintanar-Audelo, M.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 1622.

¹¹³¹ Van de Weghe, P.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3881.

¹¹³² Dicker, I. B. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2324.

¹¹³³ Этот катализатор допускает применение воды. См. Kobayashi, S.; Hachiya, I. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 3590.

¹¹³⁴ Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *Chem. Lett.* 1997, 959.

¹¹³⁵ Reetz, M. T.; Fox, D. N. A. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1119.

¹¹³⁶ Kurihara, M.; Hayashi, T.; Miyata, N. *Chem. Lett.* 2001, 1324.

ния Fe^{1137} и $\text{Bi}(\text{OTf})_3^{1138}$. Для реакции альдегидов с силиловыми эфирами енолов можно применять перхлорат лития в ацетонитриле (5 М)¹¹³⁹. Реакция осуществима в воде с использованием Sc-катализатора¹¹⁴⁰ или глины монтмориллонит К-10¹¹⁴¹. Силиловые эфиры енолов реагируют с водным формальдегидом в присутствии фторида тетрабутиламмония (ТБАФ) с образованием альдолей¹¹⁴². Каталитические количества Me_3SiCl облегчают реакцию, катализируемую Ti^{1143} . В качестве катализатора можно использовать сульфонамиды (например, $\text{HN}(\text{TF}_2)^{1144}$, а также N-оксид пиридина¹¹⁴⁵ и N-метилимидазол¹¹⁴⁶. Расчеты *ab initio* некатализируемой альдольной реакции Мукайямы показывают, что для осуществления реакции важны нуклеофильность силилового эфира енола и электрофильность альдегида¹¹⁴⁷. Реакцию также можно проводить с альдегидами и кетонами, вводя их в реакцию в форме ацеталей $[\text{R}^3\text{R}^4\text{C}(\text{OR}')_2]$, в этом случае продуктом реакции будет эфир $\text{R}^1\text{COCHR}^2\text{CR}^3\text{R}^4\text{OR}'$, а не 41¹¹⁴⁸. Винилюги силилкетенацеталей (т. 1, разд. 6.2) при использовании катализаторов на основе Ti^{1149} , Cu^{1150} , In^{1151} , Fe^{1152} , Zn^{1153} или органических катализаторов¹¹⁵⁴ дают продукты реакции с хорошей энантиоселективностью.

Силиловые эфиры енолов¹¹⁵⁵, полученные из эфиров (силилкетенацеталей), реагируют с альдегидами в присутствии различных катализаторов с образованием β -гидроксифиринов. Вода ускоряет реакции альдегидов и кетенолиацеталей без всяких других добавок¹¹⁵⁶. Реакцию катализирует трифенилфосфин¹¹⁵⁷, а также SiCl_4 с хиральным бисфосфорамидом¹¹⁵⁸. Реак-

¹¹³⁷ Bach, T.; Fox, D. N. A.; Reetz, M. T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992, 1634.

¹¹³⁸ Ollevier, T.; Desyroy, V.; Debailleul, B.; Vaur, S. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 4971; 2006, 1061; Ollevier, T.; Li, Z. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 5665.

¹¹³⁹ Sudha, R.; Sankararaman, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 383.

¹¹⁴⁰ Manabe, K.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3773. См. Tian, H.-Y.; Chen, Y.-J.; Wang, D.; Bu, Y.-P.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1803; Komoto, I.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 680.

¹¹⁴¹ Loh, T.-P.; Li, X.-R. *Tetrahedron* 1999, 55, 10789.

¹¹⁴² Ozasa, N.; Wadamoto, M.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Synlett* 2003, 2219.

¹¹⁴³ Yoshida, Y.; Matsumoto, N.; Hamasaki, R.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4227.

¹¹⁴⁴ Ishihara, K.; Hiraiwa, Y.; Yamamoto, H. *Synlett* 2001, 1851.

¹¹⁴⁵ Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 4233.

¹¹⁴⁶ Hagiwara, H.; Inoguchi, H.; Fukushima, M.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 5371.

¹¹⁴⁷ Wong, C. T.; Wong, M. W. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 124.

¹¹⁴⁸ Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron* 1988, 44, 4259. Обзор по реакциям кросс-сочетания ацеталей: Mukaiyama, T.; Murakami, M. *Synthesis* 1987, 1043.

¹¹⁴⁹ Shirokawa, S.-i.; Kamiyama, M.; Nakamura, T.; Okada, M.; Nakazaki, A.; Hosokawa, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 13604.

¹¹⁵⁰ Moreau, X.; Bazán-Tejeda, B.; Campagne, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 7288; Oisaki, K.; Zhao, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7164.

¹¹⁵¹ Fu, F.; Teo, Y.-C.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4267.

¹¹⁵² Jankowska, J.; Paradowska, J.; Mlynarski, J. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 5281.

¹¹⁵³ Jankowska, J.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1317.

¹¹⁵⁴ Denmark, S. E.; Heemstra, Jr., J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 1038; Jang, H.-Y.; Hong, J.-B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 7004.

¹¹⁵⁵ См. Carswell, E. L.; Hayes, D.; Henderson, K. W.; Kerr, W. J.; Russell, C. J. *Synlett* 2003, 1017.

¹¹⁵⁶ Loh, T.-P.; Feng, L.-C.; Wei, L.-L. *Tetrahedron* 2000, 56, 7309.

¹¹⁵⁷ Matsukawa, S.; Okano, N.; Imamoto, T. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 103.

¹¹⁵⁸ Denmark, S. E.; Heemstra, Jr., J. R. *Org. Lett.* 2003, 5, 2303; Denmark, S. E.; Wynn, T.; Beutner, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 13405.

ции можно проводить в отсутствие катализатора в ионной жидкости¹¹⁵⁹. Известно, что винилогичные реакции (т. 1, разд. 6.2) дают δ -гидрокси- α,β -ненасыщенные эфиры¹¹⁶⁰. Интересная разновидность этой реакции — комбинация межмолекулярной альдольной реакции Мукаймы с последующей внутримолекулярной («домино») реакции Мукаймы, которая приводит к циклическим сопряженным кетонам¹¹⁶¹. В других условиях силилкетенацетали сопряженных эфиров реагируют с альдегидами с образованием сопряженных лактонов¹¹⁶². Имины реагируют с силилкетенацеталами в присутствии SmI_2 с образованием β -аминоэфиров¹¹⁶³. Имины реагируют с силиловыми эфирами енолов в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, давая β -аминокетоны¹¹⁶⁴. Силилкетенацетали также подвергаются сопряженному присоединению в реакции с сопряженными кетонами¹¹⁶⁵. Пропаргилацетали реагируют с силиловыми эфирами енолов в присутствии Sc-катализатора с образованием β -алкоксикетонов¹¹⁶⁶. α -Силилсилиловые эфиры енолов $[\text{RCH}=\text{CH}(\text{OTMS})\text{SiMe}_3]$ реагируют с ацетальдами в присутствии SnCl_4 , давая β -алкоксисилилкетены¹¹⁶⁷. Борные соединения [например, $\text{C}=\text{C}-\text{OB}(\text{NMe}_2)_2$] реагируют с альдегидами с образованием β -аминокетонов¹¹⁶⁸.

Описаны¹¹⁶⁹ асимметрическая альдольная реакция Мукаймы и реакции силилкетенацеталей, использующие хиральные добавки¹¹⁷⁰, а также хиральные вспомогательные группы¹¹⁷¹. Особенно эффективны хиральные катализаторы (в основном комплексы переходных металлов с хиральными лигандами¹¹⁷²), но роль органических катализаторов также чрезвычайно важна¹¹⁷³.

¹¹⁵⁹ Chen, S.-L.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 375.

¹¹⁶⁰ Bluet, G.; Campagne, J.-M. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4293; Christmann, M.; Kalesse, M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1269.

¹¹⁶¹ Langer, P.; Köhler, V. *Org. Lett.* 2000, 2, 1597.

¹¹⁶² Bluet, G.; Bazán-Tejeda, B.; Campagne, J.-M. *Org. Lett.* 2001, 3, 3807.

¹¹⁶³ Hayakawa, R.; Shimizu, M. *Chem. Lett.* 1999, 591.

¹¹⁶⁴ Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Chem. Lett.* 1999, 947.

¹¹⁶⁵ Harada, T.; Iwai, H.; Takatsuki, H.; Fujita, K.; Kubu, M.; Oki, A. *Org. Lett.* 2001, 3, 2101.

¹¹⁶⁶ Yoshimatsu, M.; Kuribayashi, M.; Koike, T. *Synlett* 2001, 1799.

¹¹⁶⁷ Honda, M.; Oguchi, W.; Segi, M.; Nakajima, T. *Tetrahedron* 2002, 58, 6815.

¹¹⁶⁸ Sugimoto, M.; Uehlin, L.; Yamamoto, A.; Murakami, M. *Org. Lett.* 2004, 6, 1167.

¹¹⁶⁹ Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1994, 33, 417. Обсуждение стереоэлектронного контроля см. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Cozzi, P. G.; Consolandi, E. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 456.

¹¹⁷⁰ Cm. Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 4077; Kaneko, Y.; Matsuo, T.; Kiyooka, S. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 4107; Kiyooka, S.; Kido, Y.; Kaneko, Y. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5243.

¹¹⁷¹ Cm. Vasconcellos, M. L.; Desmaële, D.; Costa, P. R. R.; d'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4921.

¹¹⁷² Ag: Wadamoto, M.; Ozasa, N.; Yanigisawa, A.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 5593. Ce: Kobayashi, S.; Hamada, T.; Nagayama, S.; Manabe, K. *Org. Lett.* 2001, 3, 165. Cm: Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *Tetrahedron* 1999, 55, 8739. Pb: Nagayama, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 11531. Sc: Ishikawa, S.; Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 12236. Ti: Imashiro, R.; Kuroda, T. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 974. Zr: Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Yamashita, Y.; Ueno, M.; Shimizu, H. *Tetrahedron* 2001, 57, 861.

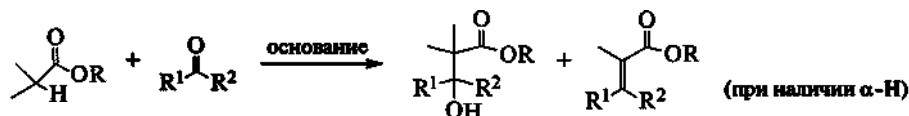
¹¹⁷³ Denmark, S. E.; Beutner, G. L.; Wynn, T.; Eastgate, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3774; Denmark, S. E.; Bul, T. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10190; Adachi, S.; Harada, T. *Org. Lett.* 2008, 10, 4999; Senapati, B. K.; Gao, L.; Lee, S. I.; Hwang, G.-S.; Ryu, D. H. *Org. Lett.* 2010, 12, 5088.

Енолацетаты и эфиры енолов также приводят к аналогичным продуктам при обработке ацетатами и такими катализаторами, как TiCl_4 ¹¹⁷⁴. Разновидность этой реакции, использующая енолацетаты и альдегиды в присутствии Et_2AlOEt , приводит к альдолям¹¹⁷⁵.

16-36 Реакции альдольного типа между производными карбоновых кислот и альдегидами или кетонами

О-Гидро-С-(α -алкоксикарбонилалкил)-присоединение

α -Алкоксикарбонилалкилиден-де-оксо-дизамещение



В присутствии сильного основания сложный эфир или другое производное кислоты может конденсироваться по α -атому углерода с карбонильным атомом углерода альдегида или кетона, в результате чего образуется β -гидроксизамещенный сложный эфир¹¹⁷⁶, который может дегидратироваться до α,β -ненасыщенного сложного эфира, амида и т. п. Иногда эту реакцию называют реакцией Кляйзена¹¹⁷⁷, однако такое название неудачно, поскольку оно более прочно закрепилось за реакцией 16-85. Лучшее название — *конденсация Кляйзена*. В ранних работах в качестве оснований применяли гидроксиды или алкоксиды в водных или спиртовых растворах, в которых гомоконденсация была основным процессом. В таких условиях обычно выбирали альдегиды или кетоны, у которых отсутствует α -протон. Гораздо более эффективный контроль над реакцией достигается при использовании диалкиламидных оснований в апротонном растворителе (например, в ТГФ). Реакция *трет*-бутилацетата и ЛДА¹¹⁷⁸ в гексане или (чаще) в ТГФ при -78°C приводит к енолят-аниону *трет*-бутилацетата¹¹⁷⁹ (например, реакция 12-23, хотя иногда гомоконденсация и здесь является проблемой). В процессах енолизации эфиров под действием ЛДА важную роль играют добавки¹¹⁸⁰. Последующая реакция с кетоном представляет собой простую и быструю альтернативу реакции Реформатского (16-28) для получения β -гидрокси-*трет*-бутиловых эфиров. Возможно также присоединение α -атома углерода альдегида или кетона к карбонильному атому углерода сложного эфира, но это совершенно другая реакция (16-86), включающая нуклеофильное замещение, а не присоединение к связи $\text{C}=\text{O}$ (хотя она может быть побочной реакцией, если альдегид или кетон содержит α -атом водорода).

¹¹⁷⁴ Kitazawa, E.; Imamura, T.; Saigo, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* 1975, 569.

¹¹⁷⁵ Mukaiyama, T.; Shibata, J.; Shimamura, T.; Shiina, I. *Chem. Lett.* 1999, 951.

¹¹⁷⁶ См. Solladié, G. *Chimia* 1984, 38, 233.

¹¹⁷⁷ По имени разработчика: Claisen, L. *Ber.* 1890, 23, 977.

¹¹⁷⁸ Huerta, F. F.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* 2001, 3, 1209.

¹¹⁷⁹ Rathke, M. W.; Sullivan, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 3050.

¹¹⁸⁰ Ramirez, A.; Sun, X.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 10326.

Как известно, конденсацию эфиров с альдегидами или кетонами облегчают переходные металлы. Реакция тиоэфиров с арилальдегидами в присутствии $TiCl_4-NBu_3$, например, дает β -гидрокситиоэфир с хорошей *син*-селективностью¹¹⁸¹. Селеноамиды $[RCH_2C(=Se)NR'_2]$ реагируют с ЛДА и альдегидами с образованием β -гидроксиселеноамидов¹¹⁸². Реакция α,β -ненасыщенных эфиров с бензальдегидом в присутствии хирального Ru-катализатора дает β -гидроксиэфир с хорошей диастерео- и энантиоселективностью¹¹⁸³.

Вместо обычных эфиров (содержащих α -водород), реакцию также можно проводить с лактонами и, как в реакции 16-34, по γ -положению α,β -ненасыщенных эфиров (см. о винилогии, т. 1, разд. 6.2). Енолят-анион амида может конденсироваться с альдегидами¹¹⁸⁴. Тиоэфиры также подвергаются конденсации альдольного типа¹¹⁸⁵.

Для реакций большинства сложных эфиров требуется значительно более сильное основание, чем для альдольной конденсации. Среди используемых для этой цели оснований — $(iPr)_2NLi$ (ЛДА, разд. 8.6, п. 7), Ph_3CNa и $LiNH_2$. Эфиры малоновой и янтарной кислот реагируют легче, с ними нет необходимости в таких сильных основаниях. Например, диэтилсукцинат и его производные конденсируются с альдегидами или кетонами в присутствии таких оснований, как, например, $NaOEt$, NaN и $KOCMe_3$. Эта реакция называется *конденсацией Штоббе (Stobbe condensation)*¹¹⁸⁶. В реакции происходит гидролиз одной (а иногда и обеих) сложноэфирных групп. Для механизма реакции следует иметь в виду следующее: (1) эфиры янтарной кислоты реагируют легче остальных эфиров; (2) одна эфирная группа обычно расщепляется; (3) образуется не спирт, а алкен. Кроме того, из реакционной смеси был выделен промежуточный лактон (42)¹¹⁸⁷. Конденсация Штоббе была распространена на ди-*трет*-бутиловый эфир плутаровой кислоты¹¹⁸⁸. Известна реакция, катализируемая бором¹¹⁸⁹.

Внутримолекулярная реакция альдегид — карбоновая кислота в присутствии триэтиламина и соли пиридиния ведет к циклизации с последующим образованием β -лактона¹¹⁹⁰.

Амиды, которые вступают в такие реакции с альдегидами в присутствии Ва-катализатора, дают производные β -гидроксинамидов¹¹⁹¹. Реакция амидов с ЛДА в присутствии ацилсиланов, а затем с алкилгалогенидами

¹¹⁸¹ Tanabe, Y.; Matsumoto, N.; Funakoshi, S.; Manta, N. *Synlett* 2001, 1959.

¹¹⁸² Murai, T.; Suzuki, A.; Kato, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2001, 2711.

¹¹⁸³ Nishiyama, H.; Shiomi, T.; Tsuchiya, Y.; Matsuda, I. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6972.

¹¹⁸⁴ См. Shang, X.; Liu, H.-J. *Synth. Commun.* 1994, 24, 2485.

¹¹⁸⁵ Yost, J. M.; Zhou, G.; Coltart, D. M. *Org. Lett.* 2006, 8, 1503.

¹¹⁸⁶ См. Johnson, W. S.; Daub, G. H. *Org. React.* 1951, 6, 1.

¹¹⁸⁷ Robinson, R.; Seijo, E. *J. Chem. Soc.* 1941, 582.

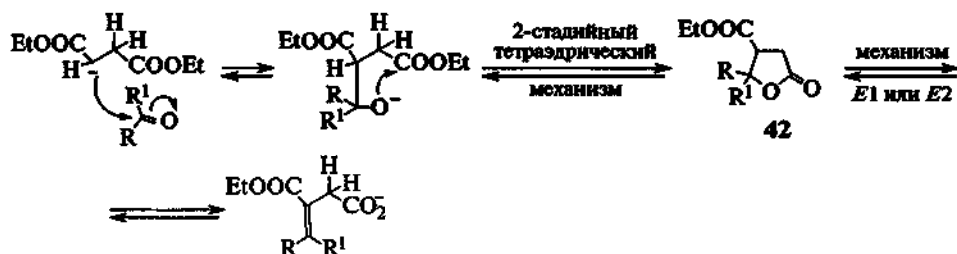
¹¹⁸⁸ Puterbaugh, W. H. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 4010. См. также El-Newaihy, M. F.; Salem, M. R.; Enayat, E. I.; El-Bassiouny, F. A. *J. Prakt. Chem.* 1982, 324, 379.

¹¹⁸⁹ См. Abiko, A. *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 387.

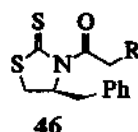
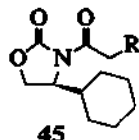
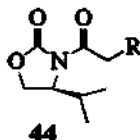
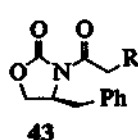
¹¹⁹⁰ Oh, S. H.; Cortez, G. S.; Romo, D. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2835.

¹¹⁹¹ Saito, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8704.

приводит к β -гидроксиаминам с дополнительной алкильной группой при β -атоме углерода¹¹⁹².



Добавление хиральных реагентов (например, диазaborолидинов), присоединяющихся к сложным эфирам, с последующей обработкой основаниями, а затем альдегидами приводит к образованию хиральных β -гидроксиэфиров¹¹⁹³. Для присоединения амидов к производным карбоновых кислот были использованы различные хиральные амиды или производные оксазолидинонов. Эти хиральные вспомогательные группы передают хиральность енолят-аниону в реакциях алкилирования и ацильного замещения в альдегидах или кетонах и их называют *хиральными вспомогательными группами Эванса* (43–45)¹¹⁹⁴. К разновидности данной реакции относят катализируемую галогенидами магния *анти*-альдольную реакцию хиральных N-ацилтиазолидинтионов (46)¹¹⁹⁵. Использование хиральных N-ацилтиазолидинтионов с TiCl_4 и спартеином также обеспечивает хорошую селективность ацильного присоединения¹¹⁹⁶. Известно, что хиральные диазaborные производные облегчают конденсацию α -фенилтиозэфиров с альдегидами¹¹⁹⁷.



Конденсацию енолятов эфиров с кетонами¹¹⁹⁸ можно использовать как часть стратегии, подобной аннелированию по Робинсону (см. реакцию 16-34).

¹¹⁹² Lettan, H. R. B.; Reynolds, T. E.; Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 15566.

¹¹⁹³ Corey, E. J.; Choi, S. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 2769.

¹¹⁹⁴ См. Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4071.

¹¹⁹⁵ Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* 2002, 4, 1127.

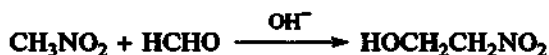
¹¹⁹⁶ Crimmins, M. T.; McDougall, P. J. *Org. Lett.* 2003, 5, 591.

¹¹⁹⁷ Corey, E. J.; Choi, S. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 2769.

¹¹⁹⁸ Posner, G. H.; Lu, S.; Asirvatham, E.; Silversmith, E. F.; Shulman, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 511; Posner, G. H.; Webb, K. S.; Asirvatham, E.; Jew, S.; Degl'Innocenti, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4754.

OS I, 252; III, 132; V, 80, 564; 70, 256; X, 437; 81, 157. См. также OS IV, 278, 478; V, 251.

16-37 Реакция Анри¹¹⁹⁹



Классическую конденсацию алифатических нитросоединений с альдегидами или кетонами обычно называют *реакцией Анри (Henry reaction)*¹²⁰⁰ или *реакцией Камле (Kamlet reaction)* и, по существу, это нитроальдольная реакция. Описаны различные условия, включая использование регенерируемых полимерных катализаторов¹²⁰¹, кремниевых катализаторов¹²⁰², гидроксидов тетраалкиламмония¹²⁰³, проазафосфоранов¹²⁰⁴; сообщалось о проведении реакции в водных средах¹²⁰⁵ и ионных жидкостях¹²⁰⁶. Реакцию Анри проводили в отсутствие растворителей — нитроалкан и альдегид реагировали на поверхности порошка КОН¹²⁰⁷. Реакцию без растворителя осуществляли в условиях микроволнового облучения¹²⁰⁸. В реакции нитрометана и ариальдегидов применяли фосфат калия¹²⁰⁹. Реакцию Анри проводили с использованием ZnEt_2 и 20%-го этаноламина¹²¹⁰. Основания, заключенные в гель, также катализируют эту реакцию¹²¹¹. Известно о применении органических катализаторов в данной реакции¹²¹².

¹¹⁹⁹ Baer, H. H.; Urbas, L. в Feuer, H. *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, Wiley, NY, 1970, pp. 76–117. См. также Rosini, G.; Ballini, R.; Sorrenti, P. *Syntheses* 1983, 1014; Matsumoto, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1984, 23, 617; Eyer, M.; Seebach, D. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 3601. Обзор по нитроалканам, являющимся продуктами этой реакции: Barrett, A. G. M.; Graboski, G. G. *Chem. Rev.* 1986, 86, 751; Kabalka, G. W.; Varma, R. S. *Org. Prep. Proced. Int.* 1987, 19, 283.

¹²⁰⁰ Henry, L. *Compt. Rend.* 1895, 120, 1265; Kamlet, J. *U. S. Patent* 2, 151, 171, 1939 [*Chem. Abstr.* 33: 50039, 1939]; Hass, H. B.; Riley, E. F. *Chem. Rev.* 1943, 32, 373 (p. 406); Lichtenhaler, F. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1964, 3, 211. См. обзор: Luzzio, F. A. *Tetrahedron* 2001, 57, 915.

¹²⁰¹ Yan, S.; Gao, Y.; Xing, R.; Shen, Y.; Liu, Y.; Wu, P.; Wu, H. *Tetrahedron* 2008, 64, 6294.
¹²⁰² Demicheli, G.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Righi, P.; Sartori, G.; Bigi, F. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 2401; Hagiwara, H.; Sekifuji, M.; Tsubokawa, N.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Chem. Lett.* 2009, 38, 790.

¹²⁰³ Bulbule, V. J.; Jnaneshwara, G. K.; Deshmukh, R. R.; Borate, H. B.; Deshpande, V. H. *Synth. Commun.* 2001, 31, 3623.

¹²⁰⁴ Kisanga, P. B.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4298.

¹²⁰⁵ Phukan, M.; Borah, K. J.; Borah, R. *Synth. Commun.* 2008, 38, 3068.

¹²⁰⁶ Jiang, T.; Gao, H.; Han, B.; Zhao, G.; Chang, Y.; Wu, W.; Gao, L.; Yang, G. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2699.

¹²⁰⁷ Ballini, R.; Bosica, G.; Parrini, M. *Chem. Lett.* 1999, 1105.

¹²⁰⁸ Gan, C.; Chen, X.; Lai, G.; Wang, Z. *Synlett* 2006, 387.

¹²⁰⁹ Desai, U. V.; Pore, D. M.; Mane, R. B.; Solabannavar, S. B.; Wadgaonkar, P. P. *Synth. Commun.* 2004, 34, 19.

¹²¹⁰ Klein, G.; Pandiaraju, S.; Reiser, O. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7503.

¹²¹¹ Bandgar, B. P.; Uppalla, L. S. *Synth. Commun.* 2000, 30, 2071.

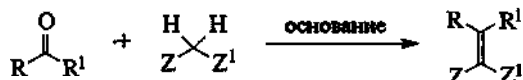
¹²¹² Purkharthofer, T.; Gruber, K.; Gruber-Khadjawi, M.; Walch, K.; Skranc, W.; Mink, D.; Griengl, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 3454.

Каталитическая энантиоселективная реакция Анри¹²¹³ протекает в присутствии хиральных катализаторов на основе Cu¹²¹⁴, Zn¹²¹⁵, Nd¹²¹⁶ или Ti¹²¹⁷. Реакция нитрометана и хиральных альдегидов в условиях повышенного давления дает β-нитроспирты с отличной энантиоселективностью¹²¹⁸. Энантиоселективные нитроальдольные реакции катализируются различными органическими соединениями¹²¹⁹ (например, цинхониевыми алкалоидами¹²²⁰).

В разновидности этой реакции нитросоединения превращаются в нитронаты [RCH=N⁺(OTMS)-O⁻], которые затем реагируют с альдегидом в присутствии Cu-катализатора, давая β-нитроспирты¹²²¹. В ходе аза-реакции Анри нитроалканы конденсируются с иминами; в результате в присутствии органических катализаторов¹²²² или кислот Брёнстеда¹²²³ аминонитросоединения образуются с хорошей энантиоселективностью. Продукты аза-реакции Анри также образуются при взаимодействии аминов с активированными ненасыщенными соединениями¹²²⁴.

16-38 Реакция Кнёвенагеля

Бис(этоксикарбонил)метилден-де-оксо-дизамещение и т. п.



Конденсацию альдегидов и кетонов, обычно не содержащих α-атом водорода, с соединениями типа Z-CH₂-Z' или Z-CHR-Z' часто называют *реакцией Кнёвенагеля*¹²²⁵. Группы Z и Z' могут быть CHO, COR, CO₂H, CO₂R, CN, NO₂, SOR, SO₂R, SO₂OR и др. Наличие двух электроноакцепторных групп делает α-протон более кислым (табл. 8.1 в т. I, разд. 8.1.1), и такие соединения содержат гораздо больше еноль-

¹²¹³ Christensen, C.; Juhl, K.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 4875. В целях ознакомления см. Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron Asymmetry* 2006, 17, 3315; Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 2561.

¹²¹⁴ Jammi, S.; Saha, P.; Sanyashi, S.; Sakthivel, S.; Punniyamurthy, T. *Tetrahedron* 2008, 64, 11724.

¹²¹⁵ Bulut, A.; Aslan, A.; Dogan, Ö. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7373.

¹²¹⁶ Nitabar, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 272.

¹²¹⁷ Tur, F.; Saá, J. M. *Org. Lett.* 2007, 9, 5079.

¹²¹⁸ Misumi, Y.; Matsumoto, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1031.

¹²¹⁹ Li, H.; Wang, B.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 732.

¹²²⁰ Uruguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12392; Mandal, T.; Samanta, S.; Zhao, C.-G. *Org. Lett.* 2007, 9, 943; Arai, T.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* 2007, 9, 3595; Liu, S.; Wolf, C. *Org. Lett.* 2008, 10, 1831; Marcelli, T.; van der Haas, R. N. S.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 929; Toussaint, A.; Pfaltz, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 4591.

¹²²¹ Risgaard, T.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* 2003, 1, 153.

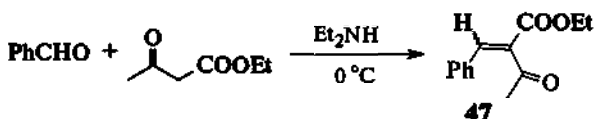
¹²²² Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 15110; Singh, A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 5866.

¹²²³ Rueping, M.; Antonchick, A. P. *Org. Lett.* 2008, 10, 1731.

¹²²⁴ Ziyaei-Halimehiani, A.; Saidi, M. R. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 1244.

¹²²⁵ В целях ознакомления см. Jones, G. *Org. React.* 1967, 15, 204; Wilk, B. K. *Tetrahedron* 1997, 53, 7097.

ной формы¹²²⁶. Если $Z = \text{COOH}$, то часто наблюдается *in situ* декарбоксилирование продукта¹²²⁷. Как показано на схеме, реакция β -кетозэфиров с альдегидами дает соединение 47 при катализе диэтиламиноом при 0°C . В эту реакцию вступают нитроалканы¹¹⁹⁹ и β -кетосульфиды¹²²⁸.



Как и реакцию 16-34, реакцию Кнёвенагеля можно катализировать кислотами¹²²⁹. Кроме того, в реакции допустимо использование ионных жидкостей¹²³⁰ и нагревание с четвертичными аммониевыми солями без растворителя¹²³¹. Известны и другие реакции, протекающие в отсутствие растворителя¹²³². Сообщалось о более гладком протекании реакции при ультразвуковом¹²³³ или микроволновом¹²³⁴ воздействии и о реакции на силикагеле в условиях микроволнового облучения¹²³⁵. Среди других разновидностей твердофазных реакций: реакции на влажном LiBr ¹²³⁶, нагревание с карбонатом натрия и молекулярными ситами $4 \text{ \AA}$ ¹²³⁷, реакции с использованием цеолитов¹²³⁸. Было использовано высокое давление¹²³⁹. Для облегчения реакции Кнёвенагеля применяют соединения переходных металлов: Pd ¹²⁴⁰, Sm ¹²⁴¹, Ce ¹²⁴², Ti ¹²⁴³ или Bi ¹²⁴⁴.

¹²²⁶ Rochlin, E.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 1715.

¹²²⁷ См. Tanaka, M.; Oota, O.; Hiramatsu, H.; Fujiwara, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, 61, 2473.

¹²²⁸ Kuwajima, I.; Iwasawa, H. *Tetrahedron Lett.* 1974, 107. См. также Huckin, S. N.; Weiler, L. *Can. J. Chem.* 1974, 52, 2157.

¹²²⁹ Harjani, J. R.; Nara, S. J.; Sahunkhe, M. M. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1127. См. Su, C.; Chen, Z.-C.; Zheng, Q. G. *Synthesis* 2003, 555.

¹²³⁰ См. Bartoli, G.; Beleggia, R.; Giuli, S.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Paoletti, M. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 6501.

¹²³¹ Bose, D. S.; Narsaiah, A. V. *J. Chem. Res. (S)* 2001, 36.

¹²³² См. Pillai, M. K.; Singh, S.; Jonnalagadda, S. B. *Synth. Commun.* 2010, 40, 3710.

¹²³³ Li, J.-T.; Zang, H.-J.; Feng, Y.-Y.; Li, L.-J.; Li, T.-S. *Synth. Commun.* 2001, 31, 653.

¹²³⁴ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Visali, B.; Narsaiah, A. V.; Nagaiah, K. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 546.

¹²³⁵ Kumar, H. M. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, P. T.; Srinivas, D.; Yadav, J. S. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2000, 32, 81; Peng, Y.; Song, G.; Qian, X. *J. Chem. Res. (S)* 2001, 188.

¹²³⁶ Prajapati, D.; Lekhok, K. C.; Sandhu, J. S.; Ghosh, A. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1996, 959.

¹²³⁷ Reddy, T. I.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 1721.

¹²³⁸ Siebenhaar, B.; Casagrande, B.; Studer, M.; Blaser, H.-U. *Can. J. Chem.* 2001, 79, 566.

¹²³⁹ Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 243.

¹²⁴⁰ You, J.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 8003.

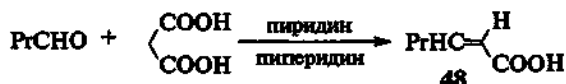
¹²⁴¹ Chandrasekhar, S.; Yu, J.; Falck, J. R.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5441.

¹²⁴² Bartoli, G.; Beleggia, R.; Giuli, S.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Paoletti, M. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 6501.

¹²⁴³ Yamashita, K.; Tanaka, T.; Haya, M. *Tetrahedron* 2005, 61, 7981.

¹²⁴⁴ Реакция без применения растворителя. См. Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Chem. Lett.* 1992, 1945.

При действии большинства реагентов получающийся спирт, если он содержит атом водорода в подходящем положении¹²⁴⁵, не выделяют (выделяют только алкен). Однако в некоторых случаях спирт является главным продуктом. При использовании подходящих реагентов реакцию Кнёвенагеля, подобно альдольной конденсации (16-34), можно провести диастерео-¹²⁴⁶ и энантиоселективно¹²⁴⁷. С реагентами типа ZCH_2Z' альдегиды реагируют значительно лучше, чем кетоны, для которых есть лишь несколько сообщений об успешных реакциях. Однако хорошие выходы алкенов можно получить в реакции диэтилмалоната $[CH_2(CO_2Et)_2]$ с кетонами, а также, с альдегидами, если проводить реакцию в присутствии $TiCl_4$ и пиридина в ТГФ¹²⁴⁸. Наиболее распространенным катализатором в реакциях соединений типа ZCH_2Z' является вторичный амин (чаще всего пиперидин), хотя использовались и многие другие катализаторы (см. 47). При катализе пиридином (к которому иногда добавляют пиперидин) реакция известна как *модификация Дёбнера реакции Кнёвенагеля*, а продукт обычно представляет собой ненасыщенную сопряженную кислоту (48). Известна модификация Дёбнера, осуществляемая в условиях микроволнового облучения¹²⁴⁹.



Ниже приведены некоторые особые случаи применения реакции Кнёвенагеля.

1. Дилитиопроизводное N-метансульфинил-*n*-толуидина¹²⁵⁰ (49) присоединяется к альдегидам и кетонам, давая после гидролиза гидроксисульфинамиды (50), которые при нагревании претерпевают стереоспецифичное *син*-элиминирование, приводящее к алкенам¹²⁵¹. Таким образом, эта реакция представляет собой метод осуществления превращения $RR'CO \rightarrow RR'C=CH_2$ и является альтернативой реакции Виттига¹²⁵². Отметим, что сульфоны с аминогруппой в α -положе-

¹²⁴⁵ Перечень реагентов (со ссылками) см. в работе Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 317-325, 341-350. Реагенты, которые в качестве продуктов реакций дают спирты, см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1178-1179, 1540-1541, 1717-1724, 1727, 1732-1736, 1778-1780, 1801-1805.

¹²⁴⁶ См. Barrett, A. G. M.; Robyr, C.; Spilling, C. D. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1233; Pyne, S. G.; Boche, G. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 2663.

¹²⁴⁷ См. Togni, A.; Pastor, S. D. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1649; Sakuraba, H.; Ushiki, S. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 5349; Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1990, 937.

¹²⁴⁸ Lehnert, W. *Tetrahedron* 1973, 29, 635; *Synthesis* 1974, 667 и ссылки, приведенные там же.

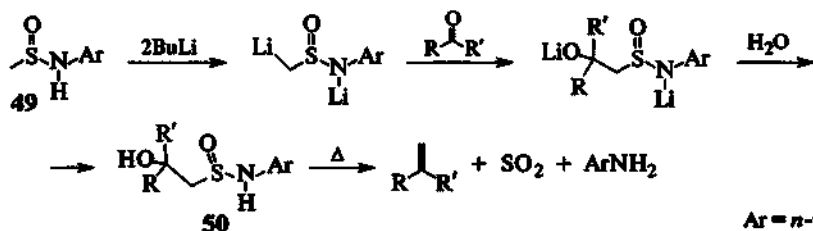
¹²⁴⁹ Pellón, R. F.; Mamposo, T.; González, E.; Calderón, O. *Synth. Commun.* 2000, 30, 3769.

¹²⁵⁰ О методах получения соединения 49 см. Bowlus, S. B.; Katzenellenbogen, J. A. *Synth. Commun.* 1974, 4, 137.

¹²⁵¹ Corey, E. J.; Durst, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5548, 5553.

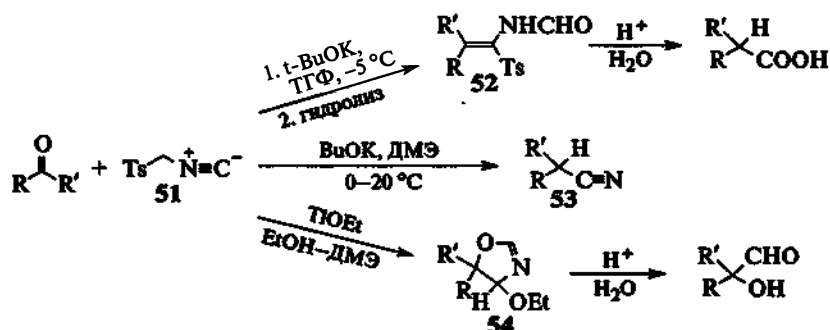
¹²⁵² См. Yamamoto, K.; Tomo, Y.; Suzuki, S. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2861; Martin, S. F.; Phillips, G. W.; Puckette, T. A.; Colapret, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 5866; Arenz, T.; Vostell, M.; Frauenrath, H. *Synlett* 1991, 23.

нии $[\text{ArSO}_2\text{CH(R)N(R)C=O}]$ реагируют с кетонами по типу ацильного присоединения в присутствии SmI_2 ¹²⁵³.



Ar = *p*-толил

2. Реакция кетонов с тозилметилизоцианидом (51) в зависимости от условий приводит к различным продуктам¹²⁵⁴. При проведении взаимодействия с *трет*-бутоксидом калия в ТГФ при -5°C после гидролиза получается нормальный продукт реакции Кнёвенагеля (52) за исключением случая, когда изоцианогруппа гидратирована (реакция 16-97)¹²⁵⁵. При использовании того же основания, но при замене растворителя на 1,2-диметоксиэтан (ДМЭ) продуктом оказывается нитрил 53¹²⁵⁶. При обработке кетона реагентом 51 и этилатом таллия(I) в смеси 4 : 1 абсолютного этанола и ДМЭ при комнатной температуре получается 4-этоксигидро-2-оксазолин (54)¹²⁵⁷. Поскольку нитрил 53 гидролизуетсся до карбоновой кислоты¹¹⁹⁸, а продукт 54 — до α -гидроксиальдегида¹²⁵⁷, то эта вариативная реакция представляет собой метод превращения кетонов RCOR' в $\text{RCHR}'\text{CO}_2\text{H}$, $\text{RCHR}'\text{CN}$ или $\text{RCR}'(\text{OH})\text{CHO}$. Для некоторых альдегидов ($\text{R}' = \text{H}$) осуществлены превращения в $\text{RCHR}'\text{COOH}$ и $\text{RCHR}'\text{CN}$ ¹²⁵⁸.



¹²⁵³ Yoda, H.; Ujihara, Y.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 9225.

¹²⁵⁴ См. Schöllkopf, U. *Pure Appl. Chem.* 1979, 51, 1347; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1977, 16, 339; Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1974, 13, 789.

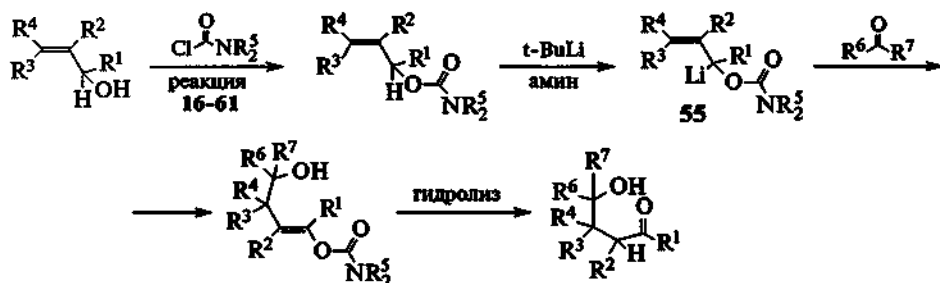
¹²⁵⁵ Schöllkopf, U.; Schröder, U.; Blume, E. *Liebigs Ann. Chem.* 1972, 766, 130; Schöllkopf, U.; Schröder, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1972, 11, 311.

¹²⁵⁶ Oldenzil, O. H.; van Leusen, D.; van Leusen, A. M. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3114.

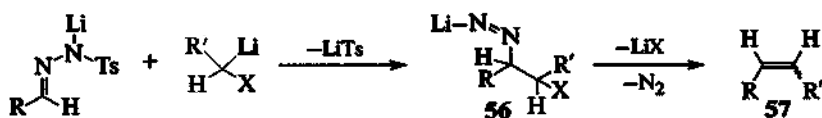
¹²⁵⁷ Oldenzil, O. H.; van Leusen, A. M. *Tetrahedron Lett.* 1974, 163, 167. См. Moskal, J.; van Leusen, A. M. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2585; van Leusen, A. M.; Oosterwijk, R.; van Echten, E.; van Leusen, D. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1985, 104, 50.

¹²⁵⁸ van Leusen, A. M.; Oomkes, P. G. *Synth. Commun.* 1980, 10, 399.

3. Альдегиды и кетоны (RCOR') взаимодействуют с α -метоксивинил-литием $[\text{CH}_2=\text{C}(\text{Li})\text{OMe}]$, давая гидроксизамещенные простые эфиры енолов $[\text{RR}'\text{C}(\text{OH})\text{C}(\text{OMe})=\text{CH}_2]$, которые легко гидролизуются до ацилоинов $[\text{RR}'\text{C}(\text{OH})\text{COMe}]$ ¹²⁵⁹. В этой реакции $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Li})\text{OMe}$ служит синтоном недоступного иона $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$ ¹²⁶⁰, и его называют *эквивалентом ациланиона*. Этот реагент взаимодействует также со сложными эфирами (RCOOR'), приводя к $\text{RC}(\text{OH})(\text{COMe}=\text{CH}_2)$. Синтоном иона $\text{Ph}-\text{C}=\text{O}$ является $\text{PhC}(\text{CN})\text{OSiMe}_3$, который присоединяется к альдегидам и кетонам, давая после гидролиза α -гидроксикетоны $[\text{RR}'\text{C}(\text{OH})\text{COPh}]$ ¹²⁶¹.
4. Литированный аллилкарбамат (55), полученный, как показано на схеме, реагирует с альдегидами или кетонами (R^6COR^7) по реакции, сопровождающейся аллильной перегруппировкой, с образованием, после гидролиза, γ -гидроксиальдегидов или кетонов¹²⁶². Реакцию называют *гомоальдольной реакцией*, так как ее продукт представляет собой гомолог продукта реакции 16-34. Реакцию можно провести энантиоселективно¹²⁶³.



5. Литиевые соли метиленактивных соединений присоединяются к литиевым солям тозилгидразонов альдегидов с образованием соединения 56. Если $\text{X} = \text{CN}$, SPh или SO_2R , то соединение 56 самопроизвольно теряет N_2 и LiX , давая алкен 57. Весь процесс можно провести в одном реакционном сосуде: активное углеводородное соединение смешивают с тозилгидразоном и смесь обрабатывают $(i\text{Pr})_2\text{NLi}$ так, что обе соли получаются одновременно¹²⁶⁴. Это еще одна альтернатива реакции Виттига для получения двойных связей.



¹²⁵⁹ Baldwin, J. E.; Höfle, G. A.; Lever, Jr., O. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 7125. О подобных реакциях см. Tanaka, K.; Nakai, T.; Ishikawa, N. *Tetrahedron Lett.* 1978, 4809.

¹²⁶⁰ Также см. Reetz, M. T.; Heimbach, H.; Schwellnus, K. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 511.

¹²⁶¹ Hünig, S.; Wehner, G. *Syntheses* 1975, 391.

¹²⁶² См. обзор: Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1984, 23, 932.

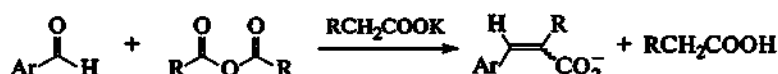
¹²⁶³ Krämer, T.; Hoppe, D. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 5149.

¹²⁶⁴ Vedejs, E.; Dolphin, J. M.; Stolle, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 249.

OS I, 181, 290, 413; II, 202; III, 39, 165, 317, 320, 377, 385, 399, 416, 425, 456, 479, 513, 586, 591, 597, 715, 783; IV, 93, 210, 221, 234, 293, 327, 387, 392, 408, 441, 463, 471, 549, 573, 730, 731, 777; V, 130, 381, 572, 585, 627, 833, 1088, 1128; VI, 41, 95, 442, 598, 683; VII, 50, 108, 142, 276, 381, 386, 456; VIII, 258, 265, 309, 353, 391, 420; X, 271. См. также OS III, 395; V, 450.

16-39 Реакция Перкина

α -Карбоксиалкилиден-де-оксо-дизамещение

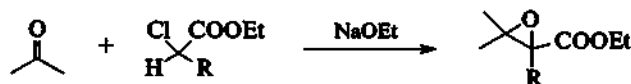


Конденсация ароматических альдегидов с ангидридами называется *реакцией Перкина*¹²⁶⁵. Если ангидрид содержит два α -атома водорода (как показано), то всегда происходит дегидратация; соль β -гидроксикислоты редко удается выделить. В некоторых случаях в реакцию вводят ангидриды типа $(\text{R}_2\text{CHCO})_2\text{O}$, и тогда продуктом является гидроксисоединение, поскольку дегидратация в этом случае невозможна. Основанием в реакции Перкина почти всегда служит натриевая или калиевая соль кислоты, соответствующей вводимому в реакцию ангидриду, хотя лучшие выходы при меньшем времени реакции получают в случае солей цезия¹²⁶⁶. Помимо ароматических альдегидов в реакцию вступают и их винил-логи $(\text{ArCH}=\text{CHCHO})$ (см. т. I, разд. 6.2). С другими алифатическими альдегидами реакция не идет¹²⁶⁷.

OS I, 398; II, 61, 229; III, 426.

16-40 Синтез глицидных эфиров конденсацией Дарзана

$(2 + 1)$ -ОС,СС-цикло- α -алкоксикарбонилметил-присоединение



Альдегиды и кетоны конденсируются с α -галогензамещенными сложными эфирами, давая α,β -эпоксипроизводные сложных эфиров, называемые глицидными эфирами. Эта реакция известна как *конденсация Дарзана*¹²⁶⁸. Реакция начинается как конденсация типа реакции Кнёвенагеля

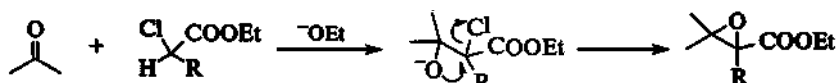
¹²⁶⁵ См. Johnson, J. R. *Org. React.* 1942, 1, 210.

¹²⁶⁶ Koepp, E.; Vögtle, F. *Synthesis* 1987, 177.

¹²⁶⁷ Crawford, M.; Little, W. T. *J. Chem. Soc.* 1959, 722.

¹²⁶⁸ См. Bertl, G. *Top. Stereochem.* 1973, 7, 93, pp. 210–218. См. также Bakó, P.; Szöllösy, Á.; Bombicz, P.; Töke, L. *Synlett* 1997, 291.

(реакция 16-38) с последующей внутримолекулярной реакцией S_N2 (реакция 10-9)¹²⁶⁹:



И хотя промежуточно образующийся галогензамещенный спирт обычно не выделяют¹²⁷⁰, это все же можно сделать, причем не только в случае α -фторзамещенных сложных эфиров (это не сложно, так как фтор представляет собой очень плохую уходящую группу в реакциях нуклеофильного замещения), но и в случае α -хлорзамещенных субстратов¹²⁷¹. Это одно из свидетельств, которые позволяют исключить из рассмотрения возможность образования карбенового интермедиата¹²⁷². В качестве основания часто используют этилат натрия, хотя иногда применяют и другие основания, включая амид натрия. Ароматические альдегиды и кетоны приводят к высоким выходам продуктов. Однако в реакции удается получить хорошие выходы продуктов (~80%) и с простыми алифатическими альдегидами, а также с ароматическими альдегидами и кетонами при обработке α -галогензамещенного сложного эфира таким основанием, как бис(триметилсилил)амид лития $[\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2]$ в ТГФ при -78°C (для того чтобы получить сопряженное основание сложного эфира) с последующим добавлением альдегида или кетона к этому раствору¹²⁷³. Если вместо этого использовать заранее полученный дианион α -галогензамещенной карбоновой кислоты ($\text{Cl}_2\text{CRCO}_2^-$), непосредственно получают α,β -эпоксикислоты¹²⁷⁴. В реакцию Дарзана вводили α -галогенкетоны, α -галогеннитрилы¹²⁷⁵, α -галогенсульфоны¹²⁷⁶ и сульфоны¹²⁷⁷, α -галоген-N,N-дизамещенные амиды¹²⁷⁸, α -галогенкетимины¹²⁷⁹ и даже аллил-¹²⁸⁰ и бензилгалогениды. Применялись условия межфазного катализа¹²⁸¹. Отметим, что реакция β -бром- α -оксоэфиров с реактивами Гриньяра ведет к глицидным эфирам¹²⁸². Описана также катализируемая кислотами реакция Дарзана¹²⁸³ (см. также 16-46).

¹²⁶⁹ См. Bansal, R. K.; Sethi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1980, 53, 1197.

¹²⁷⁰ См. Ylänne, A.; Brunow, G.; Flügg, J.; Telemann, O. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 6723.

¹²⁷¹ Ballester, M.; Perez-Blanco, D. *J. Org. Chem.* 1958, 23, 652; Elkik, E.; Francesch, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, 1277, 1281.

¹²⁷² См. также Zimmerman, H. E.; Ahramjian, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 5459.

¹²⁷³ Borch, R. F. *Tetrahedron Lett.* 1972, 3761.

¹²⁷⁴ Johnson, C. R.; Bade, T. R. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 1205.

¹²⁷⁵ См. White, D. R.; Wu, D. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 988.

¹²⁷⁶ Satoh, T.; Sugimoto, A.; Itoh, M.; Yamakawa, K. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1083.

¹²⁷⁷ Arai, S.; Ishida, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 8299.

¹²⁷⁸ Tung, C. C.; Speziale, A. J.; Frazier, H. W. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 1514.

¹²⁷⁹ Mauzé, B. *J. Organomet. Chem.* 1979, 170, 265.

¹²⁸⁰ Sulmon, P.; De Kimpe, N.; Schamp, N.; Declercq, J.; Tinant, B. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4457.

¹²⁸¹ См. Arai, S.; Suzuki, Y.; Tokumaru, K.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 833. См.

Starks, C. M.; Liotta, C. *Phase Transfer Catalysis*, Academic Press, NY, 1978, pp. 197–198.

¹²⁸² Jung, M. E.; Mengel, W.; Newton, T. W. *Synth. Commun.* 1999, 29, 3659.

¹²⁸³ Sipos, G.; Schöbel, G.; Sirokmán, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1975, 805.

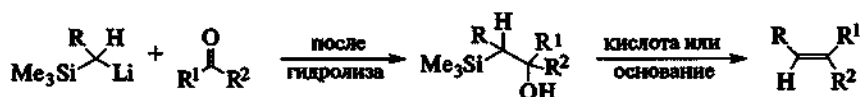
Возможна диастереоселективная конденсация Дарзана¹²⁸⁴. В реакции Дарзана была достигнута хорошая энантиоселективность¹²⁸⁵ и была доказана эффективность хиральных добавок¹²⁸⁶. Хиральные реагенты фазового переноса использовали для получения эпоксикетонов с умеренной энантиоселективностью¹²⁸⁷.

Глицеридные эфиры легко превратить в альдегиды (реакция 12-40). Реакция распространена на синтез аналогичных азиридинов при обработке имида α-галогензамещенным сложным эфиром или α-галоген-N,N-дизамещенным амидом и *трет*-бутилоксидом калия в 1,2-диметоксиэтаноле¹²⁸⁸. Однако выходы в этом случае невысоки.

OS III, 727; IV, 459, 649.

16-41 Реакция алкенилирования по Питерсону

Алкилиден-де-оксо-дизамещение



Другая альтернатива реакции Виттига — *алкенилирование по Питерсону*¹²⁸⁹. В этом методе литиевые (или иногда магниевые) производные триалкилсилана присоединяются к альдегиду или кетону, давая β-гидроксисилан, который самопроизвольно или под действием кислоты или основания элиминирует воду, давая алкен. Эта реакция — еще одна альтернатива реакции Виттига (16-44), и ее иногда называют *силильной реакцией Виттига*¹²⁹⁰. Группа R может быть также группой COOR, и тогда продукт представляет собой α,β-ненасыщенный сложный эфир¹²⁹¹, либо группой SO₂Ph, и тогда продуктом будет винилсульфон¹²⁹². Стереохимия образующихся соединений часто зависит от того, кислота или основание используется для элиминирования. Была иссле-

¹²⁸⁴ Achard, T. J. R.; Belokon, Y. N.; Hunt, J.; North, M.; Pizzato, F. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 2961.

¹²⁸⁵ Achard, T. J. R.; Belokon, Y. N.; Ilyin, M.; Moskalenko, M.; North, M.; Pizzato, F. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 2965. См. обзор: Ohkata, K.; Kimura, J.; Shinohara, Y.; Takagi, R.; Hiraga, Y. *Chem. Commun.* 1996, 2411.

¹²⁸⁶ Aggarwal, V. K.; Hynd, G.; Picoul, W.; Vasse, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9964.

¹²⁸⁷ Arai, S.; Shirai, Y.; Ishida, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron* 1999, 55, 6375.

¹²⁸⁸ Deyrup, J. A. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 2724.

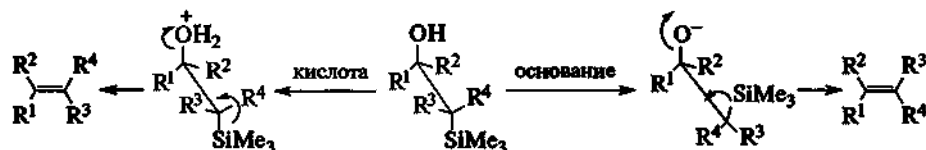
¹²⁸⁹ Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 780. См. Ager, D. J. *J. Org. React.* 1990, 38, 1; *Synthesis* 1984, 384; Colvin, E. W. *Silicon Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, NY, 1988, pp. 63–75; Weber, W. P. *Silicon Reagents for Organic Synthesis*, Springer, NY, 1983, pp. 58–78; Magnus, P. *Aldrichimica Acta* 1980, 13, 43; Chan, T. *Acc. Chem. Res.* 1977, 10, 442. Перечень ссылок приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 337–341.

¹²⁹⁰ См. Hudrlik, P. F.; Agwarambo, E. L. O.; Hudrlik, A. M. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5613.

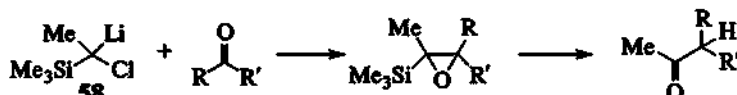
¹²⁹¹ См. Strekowski, L.; Visnick, M.; Battiste, M. A. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5603.

¹²⁹² Craig, D.; Ley, S. V.; Simpkins, N. S.; Whitham, G. H.; Prior, M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 1949.

дована роль Si—O-взаимодействия¹²⁹³. Применение основания обычно приводит к *син*-элиминированию (механизм *E'*, см. разд. 17.3.1), тогда как кислота, как правило, вызывает *анти*-элиминирование (механизм *E2*, см. разд. 17.1.1)¹²⁹⁴. Иодид самария(II) в ГМФА также используют для элиминирования в гидроксисульфоне¹²⁹⁵.



При обработке альдегидов или кетонов реагентами типа **58** получаются эпоксисиланы (реакция 16-46), которые гидролизуются до метилкетонов¹²⁹⁶. Эта реакция служит методом превращения RCHO в метилкетон (RCH₂COMe).



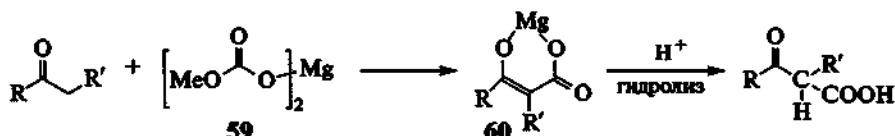
Реагент Me₃SiCCH₃RM (M = Li или Mg) часто получают из Me₃SiCCH₃RCI¹²⁹⁷ (по реакциям 12-38 или 12-39) или другими способами, например по реакции 12-22¹²⁹⁸. Для этой реакции используют литий-алкилсиланы¹²⁹⁹.

Разработана новая версия реакции — взаимодействие Me₃SiCH₂CO₂Et с альдегидами и каталитическими количествами CsF в ДМСО¹³⁰⁰. Также используют селен-амиды¹³⁰¹.

Ссылки в *Organic Syntheses* отсутствуют, но с родственными процессами можно ознакомиться в OS VIII, 602.

16-42 Присоединение соединений с активным водородом к CO₂ и CS₂

α -Ацилалкил-де-метоксизамещение (общее превращение)



¹²⁹³ Bassindale, A. R.; Ellis, R. J.; Taylor, P. G. *J. Chem. Res. (S)* 1996, 34.

¹²⁹⁴ См. Colvin, E. W. *Silicon Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, NY, 1988, pp. 65–69.

¹²⁹⁵ Markó, I. E.; Murphy, F.; Kumps, L.; Ates, A.; Touillaux, R.; Craig, D.; Carballares, S.; Dolan, S. *Tetrahedron* 2001, 57, 2609.

¹²⁹⁶ Cooke, F.; Roy, G.; Magnus, P. *Organometallics* 1982, 1, 893.

¹²⁹⁷ Обзор, посвященный этим реагентам: Anderson, R. *Synthesis* 1985, 717.

¹²⁹⁸ См. Barrett, A. G. M.; Flygare, J. A. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 638.

¹²⁹⁹ Tsubouchi, A.; Kira, T.; Takeda, T. *Synlett* 2006, 2577.

¹³⁰⁰ Bellassoued, M.; Ozanne, N. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 6582.

¹³⁰¹ Murai, T.; Fujishima, A.; Iwamoto, C.; Kato, S. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 7979.

Кетоны типа RCOCH_3 и $\text{RCOCH}_2\text{R}'$ при действии метилкарбоната магния (59) можно подвергнуть карбоксилированию косвенным путем¹³⁰². Поскольку движущей силой реакции является образование хелата (60), то карбоксилирование дизамещенного α -положения оказывается невозможным. Реакцию можно осуществить также с нитрометаном и соединениями типа RCH_2NO_2 ¹³⁰³, а также с некоторыми лактонами¹³⁰⁴. В ряде случаев сообщается о прямом карбоксилировании. Кетоны карбоксилируются по α -положению с образованием β -кетокислот¹³⁰⁵. Основанием в этом случае служит 4-метил-2,6-ди-*трет*-бутилфеноксид.

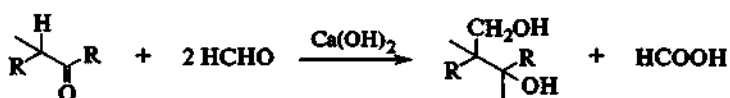
Кетоны ($\text{RCOCH}_2\text{R}'$), так же как и другие соединения с активным водородом, подвергаются катализируемому основаниями присоединению к CS_2 ¹³⁰⁶ с образованием дианионного интермедиата (RCOC-R'CSS^{2-}), который можно алкилировать галогенидами (R^2X) с образованием α -ди-тиометиленкетонів $[\text{RCOCR}'=\text{C}(\text{SR}_2)_2]$ ¹³⁰⁷. Соединения типа $\text{ZCH}_2\text{Z}'$ также взаимодействуют с основаниями и CS_2 , приводя к аналогичным дианионам¹³⁰⁸.

Хотя реакции с производными $\text{N}=\text{O}$ формально не относятся к этому разделу, они в некоторой степени связаны с данной реакцией. Нитрозосоединения реагируют с активированными нитрилами в присутствии LiBr и в условиях микроволнового облучения, давая цианимины $[\text{ArN}=\text{C}(\text{CN})\text{Ar}]$ ¹³⁰⁹. Это превращение называют *реакцией Эрлиха-Сача*¹³¹⁰.

OS VII, 476. См. также OS VIII, 578.

16-43 Реакция Толленса

О-Гидро-С-(β -гидроксикалkil)-присоединение



Реакция Толленса заключается в обработке альдегида или кетона, содержащего атом водорода в α -положении, формальдегидом в присутствии

¹³⁰² Stiles, M. J. *Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 2598; *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1960, 88, 332; Crombie, L.; Hemesley, P.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* 1968, 3021.

¹³⁰³ Finkbeiner, H. L.; Stiles, M. J. *Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 616; Finkbeiner, H. L.; Wagner, G. W. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 215.

¹³⁰⁴ Martin, J.; Watts, P. C.; Johnson, F. *Chem. Commun.* 1970, 27.

¹³⁰⁵ Tirpak, R. E.; Olsen, R. S.; Rathke, M. W. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4877. Энантиоселективный вариант см. в Hogeveen, H.; Menge, W. M. P. B. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 2767.

¹³⁰⁶ См. Dunn, A. D.; Rudolf, W. *Carbon Disulphide in Organic Chemistry*, Ellis Horwood, Chichester, 1989, pp. 120–225; Yokoyama, M.; Imamoto, T. *Synthesis* 1984, 797, pp. 797–804.

¹³⁰⁷ См. Corey, E. J.; Chen, R. H. K. *Tetrahedron Lett.* 1973, 3817.

¹³⁰⁸ См. Koenen, D. A.; Pfeffer, P. E.; Silbert, L. S. *Tetrahedron* 1976, 32, 2507 и ссылки, приведенные там же.

¹³⁰⁹ Laskar, D. D.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Synth. Commun.* 2001, 31, 1427.

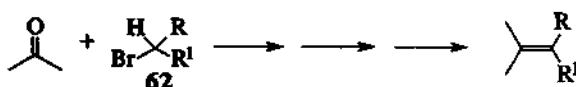
¹³¹⁰ Ehrlich, P.; Sachs, F. *Chem. Ber.* 1899, 32, 2341

получают также присоединением фосфинов к алкенам михаэлевского типа (аналогично реакции 15-8) и другими способами.

Соли фосфония превращаются в илиды чаще всего действием таких сильных оснований, как бутиллитий, амид натрия¹³¹⁵, гидрид натрия или алкоксид натрия, хотя, если соль обладает достаточно кислыми свойствами, можно применять и менее сильные основания. В некоторых случаях достаточно использовать избыток фторид-иона¹³¹⁶. Для $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{CH}_2$ достаточно сильным основанием оказывается карбонат натрия¹³¹⁷. Если действующее основание не содержит лития, то говорят, что илид получен в «бессолевых» условиях¹³¹⁸, потому что галогениды лития (когда противоион галогена приходит от фосфониевой соли) отсутствуют. Реакцию Виттига можно проводить в водных средах в присутствии поверхностно-активных веществ¹³¹⁹.

В ходе реакции илидов фосфора с альдегидами или кетонами образуются алкены и фосфиноксиды. При использовании, например, трифенилфосфина для получения $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CRR}'$ в качестве побочного продукта образуется трифенилфосфиноксид (Ph_3PO), который иногда трудно отделить от продуктов реакции. Применяют также другие триарилфосфины¹³²⁰ и триалкилфосфины¹³²¹. Не следует использовать фосфины, которые содержат α -атом водорода, чтобы реакция с алкилгалогенидом приводила к солям (61) с α -протоном в нужном положении. Это важно учитывать, когда илид образуется из алкилгалогенидного предшественника. Реакцию Виттига можно проводить с илидами, нанесенными на полимеры¹³²². Ее также проводят на силикагеле¹³²³. Сообщалось об использовании арилдифенилфосфиновых соединений на полимерных носителях¹³²⁴ в реакции с алкилгалогенидами для завершения реакции Виттига.

Если алкилгалогениды рассматривать в качестве исходных соединений (алкилгалогенидная фосфониевая соль $\rightarrow$ илид фосфора $\rightarrow$ алкен), то у атома углерода, связанного с галогеном, должен быть, по крайней мере, один атом водорода, как в 62 (для депротонирования на стадии фосфониевой соли).



Реакция носит очень общий характер¹³²⁵. В нее вступают алифатические, алициклические и ароматические альдегиды и кетоны (включая диарилкетоны), которые могут содержать двойные и тройные связи,

¹³¹⁵ См. Schlosser, M.; Schaub, B. *Chimia* 1982, 36, 396.

¹³¹⁶ Kobayashi, T.; Eda, T.; Tamura, O.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3156.

¹³¹⁷ Ramirez, F.; Pilot, J. F.; Desai, N. B.; Smith, C. P.; Hansen, B.; McKelvie, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 6273.

¹³¹⁸ Bestmann, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1965, 4, 586.

¹³¹⁹ Orsini, F.; Sello, G.; Fumagalli, T. *Synlett* 2006, 1717.

¹³²⁰ Schiemenz, G. P.; Thobe, J. *Chem. Ber.* 1966, 99, 2663.

¹³²¹ См. Bestmann, H. J.; Kratzer, O. *Chem. Ber.* 1962, 95, 1894.

¹³²² Bernard, M.; Ford, W. T.; Nelson, E. C. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3164.

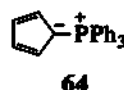
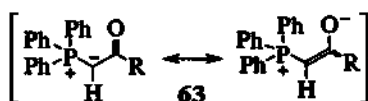
¹³²³ Patil, V. J.; Mävers, U. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 1281.

¹³²⁴ Betancort, J. M.; Barbas, III, C. F. *Org. Lett.* 2001, 3, 3737.

¹³²⁵ См. Dunne, E. C.; Coyne, E. J.; Crowley, P. B.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2449.

различные функциональные группы, например OH, OR, NR₂, ароматические нитрогруппы, галогены, нитросоединения, амиды¹³²⁶, ацетальные и даже сложнэфирные группы¹³²⁷. Отметим, однако, что была описана реакция Виттига, при которой карбонильная группа эфира была превращена в виниловый эфир¹³²⁸. Важным преимуществом реакции Виттига служит тот факт, что положение новой двойной связи всегда четко определено, в отличие от результатов большинства катализируемых основаниями конденсаций (реакции 16-34–16-43). Показано, что илidy реагируют с лактонами с образованием, однако, ω-алкенилспиртов¹³²⁹. β-Лактамы были также превращены в производные алкенилазетидинов при использовании илидов фосфора¹³³⁰. Двойные и тройные связи, сопряженные с карбонильной группой, также не мешают проведению реакции, и атака направлена на атом углерода группы C=O. Карбонильный «партнер» можно генерировать *in situ* в присутствии илida; реакция спирта в смеси с окислителем и илидом приводит к алкенам. Окислительными агентами для этих целей могут быть BaMnO₄¹³³¹, MnO₂¹³³² и PhI(OAc)₂¹³³³. Путем проведения реакции Виттига амиды Вейнреба (реакция 16-82) превращали в соответствующие альдегиды¹³³⁴.

Илид фосфора также может содержать двойные или тройные связи и некоторые функциональные группы. Простые илidy (R, R' = водород или алкил) высоко реакционноспособны и взаимодействуют с кислородом, водой, галогеноводородными кислотами и спиртами, а также с карбонильными соединениями и сложными эфирами, поэтому реакцию следует вести в отсутствие таких веществ. Если в α-положении илida содержится электроноакцепторная группа, например COR, CN, CO₂R, CHO, то такие соединения оказываются значительно более стабильными. Устойчивость возрастает из-за делокализации заряда на атоме углерода вследствие резонанса в 63. Такие илidy хорошо реагируют с альдегидами, однако взаимодействие с кетонами либо идет медленно, либо не идет вообще¹³³⁵.



¹³²⁶ Smith, M. B.; Kwon, T. W. *Synth. Commun.* 1992, 22, 2865. Также см. Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Okada, S.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 7559.

¹³²⁷ См. Harcken, C.; Martin, S. F. *Org. Lett.* 2001, 3, 3591; Yu, X.; Huang, X. *Synlett* 2002, 1895. Также см. Greenwald, R.; Chaykovsky, M.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 1128.

¹³²⁸ Tsunoda, T.; Takagi, H.; Takaba, D.; Kaku, H.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 235.

¹³²⁹ Brunel, Y.; Rousseau, G. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 3853.

¹³³⁰ Baldwin, J. E.; Edwards, A. J.; Farthing, C. N.; Russell, A. T. *Synlett* 1993, 49.

¹³³¹ Shuto, S.; Niizuma, S.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 4489.

¹³³² Reid, M.; Roman, E.; Taylor, R. J. K. *Synlett* 2004, 819.

¹³³³ Zhang, P.-F.; Chen, Z.-C. *Synth. Commun.* 2001, 31, 1619.

¹³³⁴ Hisler, K.; Tripoli, R.; Murphy, J. A. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 6293.

¹³³⁵ См. Isaacs, N. S.; El-Din, G. N. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 2191. См. также Dauben, W. G.; Takasugi, J. J. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4377.

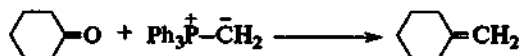
В крайнем случае (например, с **64**, в котором углерод составляет часть ароматического циклопентадиенил-аниона) илид вообще не реагирует ни с кетонами, ни с альдегидами. Помимо таких групп, илид может содержать один или два α -атома галогена¹³³⁶ или группы OR или OAg в α -положении.



В последнем случае в качестве продукта получается простой эфир енола, который можно гидролизовать до альдегида (реакция **10-6**)¹³³⁷, поэтому такое взаимодействие служит методом осуществления превращения $\text{RCOR}' \rightarrow \text{RR}'\text{CHCHO}$ ¹³³⁸. Однако илид не должен содержать нитрогруппу в α -положении. Если соль фосфония содержит потенциальную уходящую группу (например, Br или OMe) в β -положении, то под действием основания илид не образуется и происходит элиминирование:



В присутствии группы β -COO⁻ продуктом будет β, γ -ненасыщенная кислота¹³³⁹. Это единственный удобный способ синтеза таких соединений, поскольку элиминирование любым другим путем дает термодинамически более устойчивые α, β -ненасыщенные изомеры. Данный пример служит иллюстрацией полезности реакции Виттига для создания двойной связи в желаемом месте. Можно также привести превращение циклогексанонов в алкены, содержащие экзоциклические двойные связи, например¹³⁴⁰:



И еще один пример — образование бициклоалкенонов против правила Бредта¹³⁴¹ (см. т. 1, разд. 4.16.2). Как было сказано выше, α, α' -дигалогенфосфораны можно использовать для получения 1,1-дигалогеналкенов. Другой путь получения таких соединений¹³⁴² — обработка карбонильного соединения смесью CX_4 (X = Cl, Br или I) и трифенилфосфина с добавлением цинковой пыли или без нее, что позволяет использовать меньше фосфина¹³⁴³. Ароматические альдегиды реагируют с дигалогенфосфо-

¹³³⁶ Smithers, R. H. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2833; Miyano, S.; Izumi, Y.; Fujii, K.; Ohno, Y.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1979, 52, 1197; Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2173.

¹³³⁷ См. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1441–1444, 1457–1458.

¹³³⁸ См. Ceruti, M.; Degani, I.; Fochi, R. *Synthesis* 1987, 79; Moskal, J.; van Leusen, A. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1987, 106, 137; Doad, G. J. S. *J. Chem. Res. (S)* 1987, 370.

¹³³⁹ Corey, E. J.; McCormick, J. R. D.; Swensen, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 1884.

¹³⁴⁰ Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* 1954, 87, 1318.

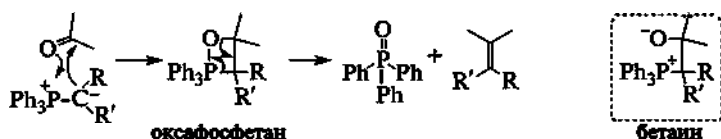
¹³⁴¹ Bestmann, H. J.; Schade, G. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3543.

¹³⁴² Перечень ссылок о получении алкенгалогенидов по реакции Виттига см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 725–727.

¹³⁴³ См. Li, P.; Alper, H. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4354.

ранами с образованием арилалкинов после обработки первоначально образующегося винилгалогенида *трет*-бутоксидом калия¹³⁴⁴.

Механизм¹³⁴⁵ ключевой стадии реакции Виттига следующий¹³⁴⁶:



Были исследованы процессы образования илидов и их реакции в растворах¹³⁴⁷. Многие годы предполагалось, что динионное соединение, называемое *бетаином*, является интермедиатом на пути от исходного соединения к оксафосфетану, но доказательств было мало¹³⁴⁸. Осадок «бетаина» удается выделить в некоторых реакциях Виттига¹³⁴⁹, хотя эти бетаин-галогенлитиевые аддукты могут образоваться как из оксафосфетана, так и из самого бетаина¹³⁵⁰. В одной работе сообщалось о наблюдении бетаин-литиевой соли в процессе реакции Виттига¹³⁵¹. Методом РСА¹³⁵² было определено строение *гош*-бетаина (по-видимому, устойчиво из-за существования в скошенной конформации, из которой невозможно элиминирование фосфина. — *Прим. перев.*). С другой стороны, существует много доказательств присутствия оксафосфетанового интермедиата, по крайней мере для нестабильных илидов. Например, спектры ³¹P-ЯМР реакционной смеси при низкой температуре¹³⁵³ согласуются с образованием оксафосфетановой структуры, которая существует ограниченное время, но не с частицами, содержащими тетракоординированный фосфор. Поскольку бетаин, илид и фосфиноксид содержат тетракоординированный фосфор, то такие частицы не могут дать наблюдаемый спектр, на основании чего сделан вывод, что в растворе присутствует оксафосфетановый интермедиат. В некоторых случаях оксафосфетаны удалось выделить¹³⁵⁴. С помощью спектров ЯМР удалось

¹³⁴⁴ Michel, P.; Gennet, D.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 8575. См. Michael, P.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 8579.

¹³⁴⁵ См. Cockerill, A. F.; Harrison, R. G. в Patai, S. *The Chemistry of Functional Groups: Supplement A*, pt. 1, Wiley, NY, 1977, pp. 232–240; Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 3948.

¹³⁴⁶ Утверждается, что в некоторых случаях может реализоваться другой механизм, включающий одноэлектронный перенос: Olah, G. A.; Krishnamurthy, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 3987; Yamataka, H.; Nagareda, K.; Hanafusa, T.; Nagase, S. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 7187. Для некоторых случаев предложен бирадикальный механизм: Ward, Jr., W. J.; McEwen, W. E. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 493.

¹³⁴⁷ Arnett, E. M.; Wernett, P. C. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 301.

¹³⁴⁸ См. Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3905.

¹³⁴⁹ См. Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Liebigs Ann. Chem.* 1967, 708, 1.

¹³⁵⁰ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* 1989, 89, 863.

¹³⁵¹ Neumann, R. A.; Berger, S. *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 1085.

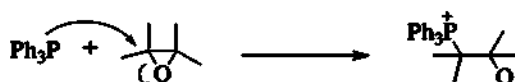
¹³⁵² Puke, C.; Erker, G.; Wibbeling, B.; Fröhlich, R. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 1831.

¹³⁵³ Vedejs, E.; Meier, G. P.; Snoble, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 2823. См. также Nesmayanov, N. A.; Binshok, E. V.; Reutov, O. A. *Doklad. Chem.* 1973, 210, 499.

¹³⁵⁴ Mazhar-Ul-Haque; Caughlan, C. N.; Ramirez, F.; Pilot, J. F.; Smith, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 5229.

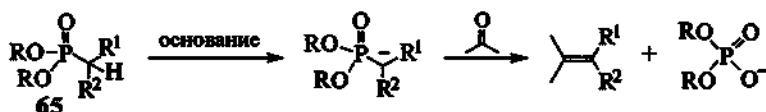
определить *цис*- и *транс*-изомеры оксафосфетанового интермедиата¹³⁵⁵. В соответствии с любым из этих механизмов оптически активная соль фосфония ($(RR^1R^2P^+CHR^2)$) должна сохранять свою конфигурацию на всем пути реакции, и эта конфигурация должна сохраниться и в фосфин-ноксиде ((RR^1R^2PO)). Показано, что это так¹³⁵⁶.

Отметим, что предполагаемый бетаиновый интермедиат может образоваться совершенно другим путем — в результате нуклеофильного замещения фосфина (10-35):



Бетаины, образованные таким путем, можно превратить в алкены. Это одна из причин, почему бетаиновые интермедиаты были давно приняты для реакции Виттига. Примечательно, что устойчивые фосфониевые енолятные цвиттер-ионы образуются в реакции ароматических альдегидов, фосфина и пропаргиловых эфиров¹³⁵⁷.

Фосфор — не единственный ключевой элемент, используемый для синтеза илидов. Применяется также трифенилмышьяк¹³⁵⁸. Теллуrowый илид, полученный *in situ* из α -галогенэфиров и $BrTeBu_2OTeBu_2Br$, реагирует с альдегидами, давая сопряженные эфиры¹³⁵⁹. Реакция Виттига проведена и с илидами других типов, среди которых наиболее важные получены из сложных эфиров фосфоновой кислоты (например, 65)¹³⁶⁰.



Этот метод, иногда называемый реакциями Хорнера—Эммонса, Уэдсворта—Хорнера или Хорнера—Уэдсворта—Эммонса (*Horner-Wadsworth-Emmons*)¹³⁶¹, обладает рядом преимуществ. Метод селективен¹³⁶², а кроме того, такие илиды более реакционноспособны по сравнению с фосфора-

¹³⁵⁵ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Inners, R. R.; Almond Jr., H. R.; Whittle, R. R.; Olofson, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 7664. См. также Piskala, A.; Rehan, A. H.; Schlosser, M. *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1983, 48, 3539.

¹³⁵⁶ McEwen, W. E.; Kumli, K. F.; Bladé-Font, A.; Zanger, M.; VanderWerf, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 2378.

¹³⁵⁷ Zhu, X.-F.; Henry, C. E.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 6722.

¹³⁵⁸ О каталитическом варианте см. Shi, L.; Wang, W.; Wang, Y.; Huang, Y. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 2027; Huang, Z.-Z.; Huang, X.; Huang, Y.-Z. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 425.

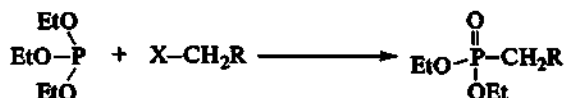
¹³⁵⁹ Huang, Z.-Z.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 5320.

¹³⁶⁰ Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* 1959, 92, 2499; Wadsworth, Jr., W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 1733.

¹³⁶¹ Wadsworth, Jr., W. S. *Org. React.* 1977, 25, 73; Stec, W. J. *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 411; Walker, B. J. в Cadogan, J. I. G. *Organophosphorous Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, NY, 1979, pp. 156–205; Boutagy, J.; Thomas, R. *Chem. Rev.* 1974, 74, 87; Segueineau, P.; Villieras, J. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 477 и другие статьи этой серии.

¹³⁶² Motoyoshiya, J.; Kasaura, T.; Kokin, K.; Yokoya, S.-i.; Takaguchi, Y.; Narita, S.; Aoyama, H. *Tetrahedron* 2001, 57, 1715.

нами, и даже если R^1 или R^2 — электроноакцепторные группы, они часто взаимодействуют с кетонами, которые инертны по отношению к фосфоранам. Для облегчения реакции нередко применяют высокое давление¹³⁶³. Помимо этого, фосфорсодержащий продукт представляет собой фосфат, который в отличие от Ph_3PO растворим в воде, что упрощает отделение от него образующегося алкена. Фосфонаты дешевле солей фосфония, и их легко получить по реакции Арбузова¹³⁶⁴.



Фосфонаты можно также получить из спиртов и $(\text{ArO})_2\text{P}(=\text{O})\text{Cl}$, NEt_3 в присутствии Ti-катализатора¹³⁶⁵. Реакция $(\text{RO})_2\text{P}(=\text{O})\text{H}$ и арилиодидов в присутствии CuI ведет к арилфосфонатам¹³⁶⁶. Нанесенные на полимеры сложные эфиры фосфоновой кислоты были использованы для получения алкенов¹³⁶⁷. Диены образуются в ходе реакции сложных аллилфосфоновых эфиров с альдегидами¹³⁶⁸. Для фосфорилстабилизированных карбанионов были определены нуклеофильные параметры¹³⁶⁹. Известна катализируемая Zn реакция, применяющая двухосновные фосфонаты¹³⁷⁰. Реакцию Виттига со стабилизированными илидами фосфора также проводили в воде¹³⁷¹.

При использовании хиральных растворителей была осуществлена реакция стереоселективного алкенилирования¹³⁷² или хиральных вспомогательных групп¹³⁷³. Илиды, полученные из фосфиноксидов $[\text{Ar}_2\text{P}(=\text{O})\text{CHRR}']$, бисамидов фосфоновых кислот $[(\text{R}'_2\text{N})_2\text{POCHRR}']$ ¹³⁷⁴

¹³⁶³ Has-Becker, S.; Bodmann, K.; Kreuder, R.; Santoni, G.; Rein, T.; Reiser, O. *Synlett* 2001, 1395.

¹³⁶⁴ Также известна как *перегруппировка Михая—Арбузова*. В целях ознакомления см. Petrov, A. A.; Dogadina, A. V.; Ionin, B. I.; Garibina, V. A.; Leonov, A. A. *Russ. Chem. Rev.* 1983, 52, 1030; Bhattacharya, A. K.; Thyagarajan, G. *Chem. Rev.* 1981, 81, 415. См. также Shokol, V. A.; Kozhushko, B. N. *Russ. Chem. Rev.* 1985, 53, 98; Brill, T. B.; Landon, S. J. *Chem. Rev.* 1984, 84, 577; Lherbet, C.; Castonguay, R.; Keillor, J. W. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 3565; Huang, C.; Tang, X.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 5020.

¹³⁶⁵ Jones, S.; Seltsianos, D. *Org. Lett.* 2002, 4, 3671.

¹³⁶⁶ Gelman, D.; Jiang, L.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* 2003, 5, 2315.

¹³⁶⁷ Barrett, A. G. M.; Cramp, S. M.; Roberts, R. S.; Zecri, F. J. *Org. Lett.* 1999, 1, 579.

¹³⁶⁸ Wang, Y.; West, F. G. *Synthesis* 2002, 99.

¹³⁶⁹ Appel, R.; Loos, R.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 704.

¹³⁷⁰ Schauer, D. J.; Helquist, P. *Synthesis* 2006, 3654.

¹³⁷¹ Wu, J.; Zhang, D.; Wei, S. *Synth. Commun.* 2005, 35, 1213; Wu, J.; Li, D.; Zhang, D. *Synth. Commun.* 2005, 35, 2543. См. также McNulty, J.; Das, P. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 5737; McNulty, J.; Das, P.; McLeod, D. *Chemistry: Eur. J.* 2010, 16, 6756.

¹³⁷² Mizuno, M.; Fujii, K.; Tomioka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 515. См. также Arai, S.; Hamaguchi, S.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2997. Обзор об асимметрических реакциях типа реакции Виттига: Rein, T.; Pedersen, T. M. *Synthesis* 2002, 579.

¹³⁷³ Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 1077.

¹³⁷⁴ Corey, E. J.; Cane, D. E. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 3053. О хиральных производных см. Hanessian, S.; Beaudoin, S. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 7655, 7659.

и алкилфосфонотионатов $[(\text{MeO})_2\text{PSCHRR}']^{1375}$, также обладают некоторыми из этих преимуществ. Фосфонаты (например, $\text{Ph}_2\text{POCH}_2\text{NR}'_2$) реагируют с альдегидами и кетонами (R^2COR^3), давая хорошие выходы енаминов ($\text{R}^2\text{R}^3\text{C}=\text{CHNR}$)¹³⁷⁶. Известны (*Z*)-селективные реагенты¹³⁷⁷, в частности ди(2,2,2-трифторэтокси)фосфонат с бис(триметилсилил)амидом калия и 18-краун-6¹³⁷⁸. Интересный вариант реакции Хорнера—Эммонса ведет к алкинам¹³⁷⁹. К алкинам ($\text{R}-\text{C}\equiv\text{CH}$) также приводит реакция функционализированных альдегидов ($\text{R}-\text{CHO}$) с $(\text{MeO})_2\text{POCHN}_2$ ¹³⁸⁰.

Одни реакции Виттига приводят к (*Z*)-алкенам, другие — к (*E*)-алкенам, а третьи — к их смеси. Изучению стереоселективности этих реакций посвящено много работ¹³⁸¹. В общем случае было найдено, что илиды, содержащие стабилизирующие группы или полученные из триалкилфосфинов, дают (*E*)-алкены. Причину (*E*)-селективности в бессолевых стабилизированных илидах пытались связать с диполь-дипольными взаимодействиями¹³⁸², а также с энергией переходного состояния элиминирования¹³⁸³. В то же время илиды, полученные из триарилфосфинов и не содержащие стабилизирующих групп, часто приводят к (*Z*)-алкенам или смеси (*Z*)- и (*E*)-алкенов¹³⁸⁴. Одно из объяснений этого явления¹³⁵⁶ состоит в том, что реакция илида с карбонильным соединением представляет собой [2+2]-циклоприсоединение, которое, для того чтобы быть согласованным, должно следовать пути $[\pi^2_s + \pi^2_a]$. Как было обсуждено в реакции 15-63, этот путь ведет к образованию более стерически затрудненного продукта, в данном случае (*Z*)-алкена. А если это так, то объяснить преимущественное образование (*E*)-изомеров из стабильных илидов (хотя (*E*)-соединения, естественно, и более

¹³⁷⁵ Corey, E. J.; Kwiatkowski, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 5654.

¹³⁷⁶ Broekhof, N. L. J. M.; van der Gen, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1984, 103, 305; Broekhof, N. L. J. M.; van Elburg, P.; Hoff, D. J.; van der Gen, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1984, 103, 317.

¹³⁷⁷ Ando, K. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 4105.

¹³⁷⁸ Yu, W.; Su, M.; Jin, Z. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 6725.

¹³⁷⁹ Nangia, A.; Prasuna, G.; Rao, P. B. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3755; Couture, A.; Deniau, E.; Gimbert, Y.; Grandclaude, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1993, 2463.

¹³⁸⁰ Hauske, J. R.; Dorff, P.; Julin, S.; Martinelli, G.; Bussolari, J. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3715.

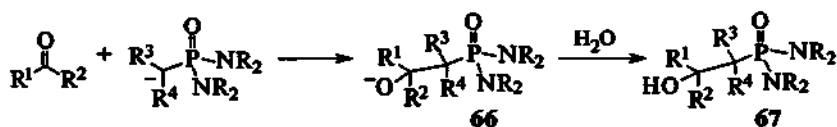
¹³⁸¹ См. Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* 1989, 89, 863; Gosney, I.; Rowley, A. G. в Cadogan, J. I. G. *Organophosphorous Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, NY, 1979, pp. 17–153; Reucroft, J.; Sammes, P. G. *Q. Rev. Chem. Soc.* 1971, 25, 135, pp. 137–148, 169; Schlosser, M. *Top. Stereochem.* 1970, 5, 1. См. также Takeuchi, K.; Paschal, J. W.; Loncharich, R. J. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 156.

¹³⁸² Robiette, R.; Richardson, J.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 13468.

¹³⁸³ Robiette, R.; Richardson, J.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2394.

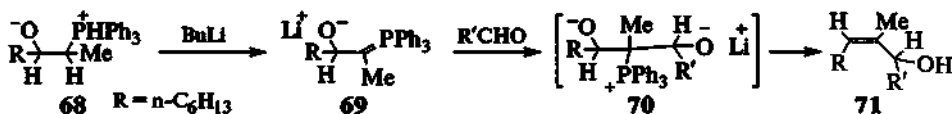
¹³⁸⁴ См. Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Duhl-Emswiler, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 217; Le Bigot, Y.; El Gharbi, R.; Delmas, M.; Gaset, A. *Tetrahedron* 1986, 42, 3813. Также см. Schlosser, M.; Schaub, B.; de Oliveira-Neto, J.; Jeganathan, S. *Chimia* 1986, 40, 244.

термодинамически стабильны, чем (*Z*)-изомеры) довольно трудно и стереохимия может определяться многими факторами.



На соотношение (*E*)-и (*Z*)-продуктов реакции можно повлиять изменением растворителя или добавлением солей¹³⁸⁵. Другой путь управления стереохимией заключается в применении упомянутых выше бисамидов фосфоновой кислоты. Образующиеся при этом бетаины (66) при обработке водой дают бисамиды β-гидроксифосфоновых кислот (67), которые могут быть выделены кристаллизацией и затем расщеплены до $R^1R^2C=CR^3R^4$ при кипячении в бензоле или толуоле в присутствии силикагеля¹³⁷⁴. β-Гидроксисоединения (67) обычно образуются в виде смеси диастереомеров, которые можно разделить перекристаллизацией. Каждый диастереомер будет давать один или два изомерных алкена. Оптиически активные бисамиды фосфоновых кислот были использованы для синтеза оптически активных алкенов¹³⁸⁶. Другой метод управления стереохимией алкенов [выборочное получение или (*Z*)-, или (*E*)-изомера], как было показано, основан на фосфиноксидах (Ph_2POCH_2R)¹³⁸⁷.

В реакциях, в которых присутствуют литийбетаингалогенидные интермедиаты, можно удлинить цепь, если в α-положении по отношению к фосфору присутствует водород. Например, этилидентрифенилфосфоран при взаимодействии с гептальем при $-78^\circ C$ дает бетаин 68, который при обработке бутиллитием приводит к илиду 69. При обработке 69 альдегидом ($R'CHO$) образуется интермедиат 70, стереоселективно дающий 71¹³⁸⁸.



Алкоксид 69 реагирует также с другими электрофилами. Например, обработка 69 HCl или $PhICl_2$ стереоселективно дает винилхлорид ($RCH=CHCl$): с HCl образуется *цис*-, а с $PhICl_2$ — *транс*-изомер¹³⁸⁹. Использование Br_2 и $FCIO_3$ (реагент взрывоопасен¹³⁹⁰) приводит к соответствующим бромидам и фторидам¹³⁹¹. Реакция 69 с электрофилами

¹³⁸⁵ См. Reitz, A. B.; Nortey, S. O.; Jordan, Jr., A. D.; Mutter, M. S.; Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3302.

¹³⁸⁶ См. Rein, T.; Reiser, O. *Acta Chem. Scand. B* 1996, 50, 369. Реакция с участием асимметрических илдов посвящен обзор: Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* 1997, 97, 2341.

¹³⁸⁷ Ayrey, P. M.; Warren, S. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 4581.

¹³⁸⁸ См. Schlosser, M.; Tuong, H. B.; Respondek, J.; Schaub, B. *Chimia* 1983, 37, 10.

¹³⁸⁹ См. Corey, E. J.; Shulman, J. I.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* 1970, 447.

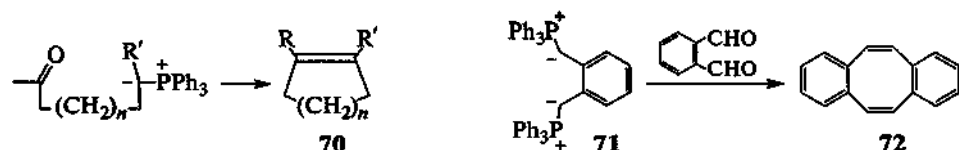
¹³⁹⁰ Peet, J. H. J.; Rockett, B. W. *J. Organomet. Chem.* 1974, 82, C57; Adcock, W.; Khor, T. *J. Organomet. Chem.* 1975, 91, C20.

¹³⁹¹ Schlosser, M.; Christmann, K.-F. *Synthesis* 1969, 38.

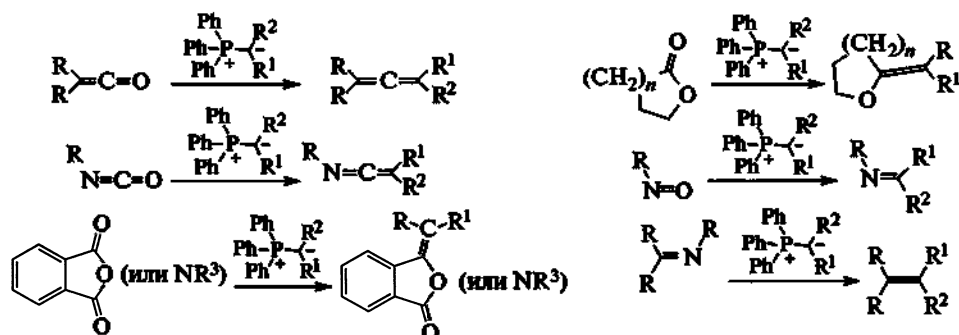
представляет собой α -замещение с алкенилированием карбонильной группы через стадию образования β -оксидоилидов фосфора¹³⁹².

Реакция сложных эфиров фосфоновой кислоты, ДБУ, NaI и ГМФА с альдегидами ведет к сопряженным эфирам с отличной (*Z*)-селективностью¹³⁹³. Была описана (*Z*)-селективная реакция с использованием трифторэтилфосфоната при взаимодействии с альдегидами и *трет*-бутилоксидом калия¹³⁹⁴.

Известен и внутримолекулярный вариант реакции Виттига для синтеза циклических соединений, содержащих от 5 до 16 атомов углерода¹³⁹⁵, как с замыканием одного ненасыщенного цикла (например, 70), так и с двойным замыканием цикла, как при превращении 71 в 72¹³⁹⁶.



Реакция Виттига оказывается весьма полезной для синтеза природных соединений, которые трудно получить иными путями¹³⁹⁷.



Илиды фосфора также реагируют аналогичным образом со связями C=O кетенов¹³⁹⁸, изоцианатов¹³⁹⁹, некоторых ангидридов¹⁴⁰⁰, лактонов¹⁴⁰¹, имидов¹⁴⁰², N=O нитрозогруппы и C=N иминов¹⁴⁰³. С углекислым газом

¹³⁹² Schlosser, M. *Top. Stereochem.* 1970, 5, 1, p. 22.

¹³⁹³ Ando, K.; Oishi, T.; Hirama, M.; Ohno, H.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 4745.

¹³⁹⁴ Touchard, F. P. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 5519.

¹³⁹⁵ См. обзор: Becker, K. B. *Tetrahedron* 1980, 36, 1717.

¹³⁹⁶ Обзор об этом двойном замыкании цикла: Vollhardt, K. P. C. *Synthesis* 1975, 765.

¹³⁹⁷ См. Bestmann, H. J.; Vostrowsky, O. *Top. Curr. Chem.* 1983, 109, 85.

¹³⁹⁸ См. Aksnes, G.; Frøyen, P. *Acta Chem. Scand.* 1968, 22, 2347.

¹³⁹⁹ См. Frøyen, P. *Acta Chem. Scand. Ser. B* 1974, 28, 586.

¹⁴⁰⁰ См. Kayser, M. M.; Breau, L. *Can. J. Chem.* 1989, 67, 1401. Об изучении механизма см.

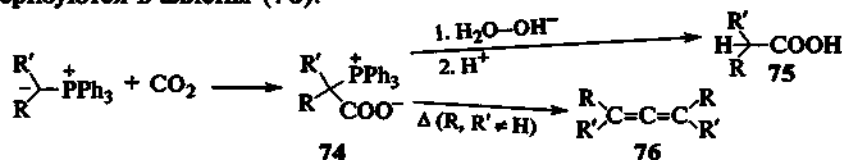
Abell, A. D.; Clark, B. M.; Robinson, W. T. *Aust. J. Chem.* 1988, 41, 1243.

¹⁴⁰¹ В условиях микроволнового облучения: Sabitha, G.; Reddy, M. M.; Srinivas, D.; Yadov, J. S. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 165.

¹⁴⁰² Murphy, P. J.; Brennan, J. *Chem. Soc. Rev.* 1988, 17, 1; Flitsch, W.; Schindler, S. R. *Synthesis* 1975, 685.

¹⁴⁰³ Bestmann, H. J.; Seng, F. *Tetrahedron* 1965, 21, 1373.

они реагируют с выделением солей (74)¹⁴⁰⁴, которые либо гидролизуются до карбоновых кислот (75) (таким путем осуществляется превращение $RR'CHX \rightarrow RR'CHCOOH$), либо (если ни R, ни R' не являются водородом) димеризуются в аллены (76).

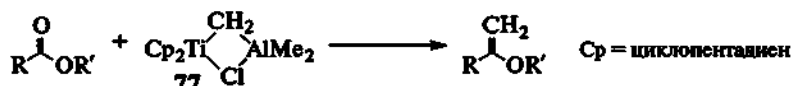


Хотя обычно для реакций алкенилирования применяют илidy фосфора, иногда можно использовать и илidy азота, но последние часто трудно получить, они нестабильны и очень реакционноспособны. В качестве примера приведем реакцию бромида N-бензил-N-фенилпиперидиния и основания с образованием N-илада, который при взаимодействии с бензальдегидом дает стирол¹⁴⁰⁵. Было определено строение интермедиата аза-реакции Виттига¹⁴⁰⁶, которую проводили¹⁴⁰⁷ для получения пирролинов и тетрагидропиридинов¹⁴⁰⁸.

OS V, 361, 390, 499, 509, 547, 751, 949, 985; VI, 358; VII, 164, 232; VIII, 265, 451; 75, 139, OS IX, 39, 230.

16-45 Реакции Теббе, Петасиса и альтернативные реакции алкенилирования

Метилен-де-оксо-дизамещение



Полезной альтернативой илidy фосфора являются титановые реагенты (например, 77), которые получают из дихлорида дициклопентадиенилтитана и триметиалюминия¹⁴⁰⁹. Обработка карбонильных соединений 77 (реагентом Теббе) в смеси толуол—ТГФ, содержащей небольшое количество пиридина¹⁴¹⁰, приводит к получению алкенов. Широко распространен также диметилтитаноцен (Me_2TiCp_2), который называют реагентом Петасиса¹⁴¹¹. Был исследован механизм алкенилирования по

¹⁴⁰⁴ Bestmann, H. J.; Denzel, T.; Salbaum, H. *Tetrahedron Lett.* 1974, 1275.

¹⁴⁰⁵ Lawrence, N. J.; Beynek, H. *Synlett* 1998, 497.

¹⁴⁰⁶ Kano, N.; Hua, X. J.; Kawa, S.; Kawashima, T. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 5237.

¹⁴⁰⁷ См. обзор: Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; de los Santos, J. M. *Tetrahedron* 2007, 63, 523.

¹⁴⁰⁸ Singh, P. N. D.; Klima, R. F.; Muthukrishnan, S.; Murthy, R. S.; Sankaranarayanan, J.; Stahlecker, H. M.; Patel, B.; Gudmundsdóttir, A. D. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4213.

¹⁴⁰⁹ О генерировании этих реагентов *in situ* см. Cannizzo, L. F.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2386.

¹⁴¹⁰ Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 3611; Pine, S. H.; Pettit, R. J.; Geib, G. D.; Cruz, S. G.; Gallego, C. H.; Tijerina, T.; Pine, R. D. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1212. См. также Clawson, L.; Buchwald, S. L.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5733; Clift, S. M.; Schwartz, J. J. *Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 8300.

¹⁴¹¹ Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 6392.

Петасису¹⁴¹². Для кетонов хорошие результаты получают и с реагентом Теббе, и с реактивом Петасиса¹⁴¹³.

Важная особенность этих новых реагентов состоит в том, что сложные эфиры карбоновых кислот и лактоны¹⁴¹⁴ можно превратить в соответствующие эфиры енолов с хорошими выходами. Эфиры енолов можно гидролизовать в кетоны (реакция 10-6), так что это и косвенный метод превращения $\text{RCO}_2\text{R}' \rightarrow \text{RCOCH}_3$ (см. также реакцию 16-82). Сопряженные эфиры при действии этого реагента превращают в алкоксидиены¹⁴¹⁵. Лактамы, в том числе β -лактамы, превращаются в алкилиденазетидины, которые легко гидролизуются в β -аминокетоны¹⁴¹⁶.

Помимо стабильности и легкости приготовления, реагенты Петасиса обладают еще одним преимуществом — возможностью получения структурных аналогов, в частности $\text{Cr}_2\text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_5)_2$ ¹⁴¹⁷ (C_3H_5 = циклопропил), $\text{Cr}_2\text{Ti}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_2$ ¹⁴¹⁸ и $\text{Cr}_2\text{TiMe}(\text{CH}=\text{CH}_2)$ ¹⁴¹⁹. В другом варианте взаимодействие 2 мол. экв. $\text{Cr}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$ с кетоном в присутствии 1,1-дифенилтиоциклобутана приводит к образованию производного алкилциклобутана¹⁴²⁰. Альтернативный титановый реагент, полученный с использованием TiCl_4 , металлического магния и дихлорметана, реагирует и с кетонами¹⁴²¹, и с эфирами¹⁴²², давая алкены или виниловые эфиры соответственно. В присутствии каталитических количеств $\text{Cr}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$ из кетонов и алкилидидов получают алкены¹⁴²³.

Сложные эфиры подвергаются превращению $\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{C}=\text{CHR}$ (R = первичный или вторичный алкил) при обработке RCHBr_2 , Zn ¹⁴²⁴ и TiCl_4 в присутствии N,N,N',N' -тетраметилэтилендиамина¹⁴²⁵. Комплексы металлов с карбенами¹⁴²⁶ $\text{R}_2\text{C}=\text{ML}_n$ (L = лиганд), где M — переходный металл (например, Zr , W или Ta), используют для превращения $\text{C}=\text{O}$ сложного эфира и лактона в CR_2 ¹⁴²⁷. Вполне вероятно, что в реакции с реагентом Теббе интермедиатом является $\text{Cr}_2\text{Ti}=\text{CH}_2$. В этой связи уместно отме-

¹⁴¹² Meurer, E. C.; Santos, L. S.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *Org. Lett.* 2003, 5, 1391.

¹⁴¹³ Pine, S. H.; Shen, G. S.; Hoang, H. *Synthesis* 1991, 165.

¹⁴¹⁴ Martínez, I.; Andrews, A. E.; Emch, J. D.; Ndakala, A. J.; Wang, J.; Howell, A. R. *Org. Lett.* 2003, 5, 399.

¹⁴¹⁵ Petasis, N. A.; Lu, S.-P. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 2393.

¹⁴¹⁶ Tehrani, K. A.; De Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 1975. См. Martínez, I.; Howell, A. R. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 5607.

¹⁴¹⁷ Petasis, N. A.; Browej, E. I. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 943.

¹⁴¹⁸ Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Synlett* 1992, 665.

¹⁴¹⁹ Petasis, N. A.; Hu, Y.-H. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 782. См. также Petasis, N. A.; Browej, E. I. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1327.

¹⁴²⁰ Fujiwara, T.; Iwasaki, N.; Takeda, T. *Chem. Lett.* 1998, 741. Пример с использованием *gem*-дихлоридов: Takeda, T.; Sasaki, R.; Fujiwara, T. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 7286.

¹⁴²¹ Yan, T.-H.; Tsai, C.-C.; Chien, C.-T.; Cho, C.-C.; Huang, P.-C. *Org. Lett.* 2004, 6, 4961.

¹⁴²² Yan, T.-H.; Chien, C.-T.; Tsai, C.-C.; Lin, K.-W.; Wu, Y.-H. *Org. Lett.* 2004, 6, 4965.

¹⁴²³ Takeda, T.; Shimane, K.; Ito, K.; Saeki, N.; Tsubouchi, A. *Chem. Commun.* 2002, 1974.

¹⁴²⁴ Ishino, Y.; Mihara, M.; Nishihama, S.; Nishiguchi, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1998, 71, 2669.

¹⁴²⁵ Okazoe, T.; Takai, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 4410; Matsubara, S.; Ukai, K.; Mizuno, T.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* 1999, 825; Takai, K.; Katsuka, Y.; Okazoe, T.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 1065.

¹⁴²⁶ См. обзор: Agüero, A.; Osborn, J. A. *New J. Chem.* 1988, 12, 111.

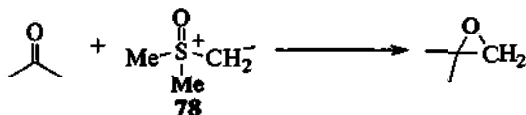
¹⁴²⁷ См. Hartner Jr., F. W.; Schwartz, J.; Clift, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 105, 640.

тить, что титановый карбеноид был использован для превращения карбонильной группы в соответствующий алкен¹⁴²⁸.

Существуют и другие способы превращения кетонов или альдегидов в алкены¹⁴²⁹. Карбонильные соединения реагируют с бис(иодзинк)метаном с образованием алкенов¹⁴³⁰. При обработке кетонов $\text{CH}_3\text{CHBr}_2/\text{Sm}/\text{SmI}_2$ с каталитическими количествами CrCl_3 также образуются алкены¹⁴³¹. α -Галогензамещенные эфиры реагируют с CrCl_2 в присутствии кетонов с образованием винилгалогенидов¹⁴³². Цинкорганические реагенты используют для превращения карбонильных соединений в алкены в присутствии кислот Льюиса¹⁴³³. α -Диазоэфиры реагируют с кетонами в присутствии железного катализатора с образованием соответствующих алкенов¹⁴³⁴. Диазосилилалканы реагируют аналогично в присутствии Rh-катализатора¹⁴³⁵. Сообщалось о алкенилировании кетона с использованием метилтриоксо-
 α -Галогензамещенные сульфоны реагируют с альдегидами в присутствии Li-ГМФА и $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ с образованием винилхлоридов¹⁴³⁷.

OS VIII, 512; IX, 404; X, 355.

16-46 Получение эпоксидов из альдегидов и кетонов (1+2)-ОС, ОС-цикло-метиле-присоединение



Альдегиды и кетоны с высокими выходами превращаются в эпоксиды¹⁴³⁸ при взаимодействии с такими илидами серы¹⁴³⁹, как диметилко-

¹⁴²⁸ Hartley, R. C.; Li, J.; Main, C. A.; McKiernan, G. J. *Tetrahedron* 2007, 63, 4825.

¹⁴²⁹ См. List, B.; Doehring, A.; Fonseca, M. T. H.; Job, A.; Torres, R. R. *Tetrahedron* 2006, 62, 476.

¹⁴³⁰ Sada, M.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Kobata, M.; Mizuno, T.; Utimoto, K.; Oshima, K.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 17452.

¹⁴³¹ Matsubara, S.; Horiuchi, M.; Takai, K.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* 1995, 259. См. также Concellón, J. M.; Concellón, C. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1728.

¹⁴³² Barma, D. K.; Kundu, A.; Zhang, H.; Mioskowski, C.; Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3218.

¹⁴³³ Peng, Z.-Y.; Ma, F.-F.; Zhu, L.-F.; Xie, X.-M.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 6855.

¹⁴³⁴ Chen, Y.; Huang, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* 2003, 5, 2493; Aggarwal, V. K.; Fulton, J. R.; Sheldon, C. G.; de Vincente, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 6034.

¹⁴³⁵ Lebel, H.; Guay, D.; Paquet, V.; Huard, K. *Org. Lett.* 2004, 6, 3047. О синтезе диенов из сопряженных альдегидов см. Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 320.

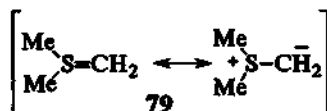
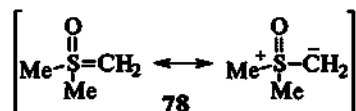
¹⁴³⁶ Pedro, F. M.; Hirner, S.; Kühn, F. E. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 7777.

¹⁴³⁷ Lebrun, M.-E.; Le Marquand, P.; Berthelette, C. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 2009.

¹⁴³⁸ См. Block, E. *Reactions of Organosulfur Compounds* Academic Press, NY, 1978, pp. 101–105; Berti, G. *Top. Stereochem.* 1973, 7, 93, pp. 218–232. Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 944–951.

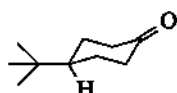
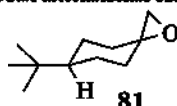
¹⁴³⁹ Определены энthalпии связи для илдов S и Se. См. Stoffregen, S. A.; McCulla, R. D.; Wilson, R.; Cercone, S.; Miller, J.; Jenks, W. S. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 8235.

сульфонийметирид (78)¹⁴⁴⁰ или диметилсульфонийметирид (79)¹⁴⁴¹. В большинстве случаев более удобным оказывается реагент 79, поскольку ирид 78 менее стабилен и его необходимо использовать сразу после получения, тогда как соединение 79 можно хранить несколько дней при комнатной температуре.

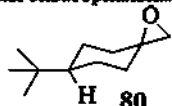


Однако если существует возможность образования диастереомерных эпоксидов, то реагент 79 обычно атакует с более затрудненной, а реагент 78 — с менее затрудненной стороны. Так, *трет*-бутилциклогексанон при действии 78 дает исключительно продукт 80, а при действии 79 преимущественно образуется продукт 81¹⁴⁴². Другое различие в поведении этих двух реагентов заключается в том, что в реакции с α,β -ненасыщенными кетонами 78 дает только циклопропаны (реакция 15-64), тогда как 79 приводит к образованию оксирана.

новая аксиальная связь



новая экваториальная связь



Для переноса групп CHR или CR_2 по аналогичной реакции использовались и другие ириды серы¹⁴⁴³. С их помощью из альдегида получают эпоксиды¹⁴⁴⁴. Высокие выходы достигаются при использовании сульфониевых иридов на подложке из нерастворимого полимера в условиях межфазного катализа¹⁴⁴⁵. Был разработан вариант проведения реакции без растворителя с использованием порошка *трет*-бутоксиды калия и $\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-$ ¹⁴⁴⁶. Следует отметить, что обработка эпоксидов двумя эквивалентами $\text{Me}_2\text{S}=\text{CH}_2$ приводит к алиловым спиртам¹⁴⁴⁷.

¹⁴⁴⁰ См. Paxton, R. J.; Taylor, R. J. K. *Synlett* 2007, 633.

¹⁴⁴¹ См. Kavanagh, S. A.; Piccinini, A.; Fleming, E. M.; Connon, S. J. *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6, 1339. В целях ознакомления см. House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed., W. A. Benjamin, NY, 1972, pp. 709–733; Durst, T. *Adv. Org. Chem.* 1969, 6, 285, pp. 321–330. Монография по иридам серы: Trost, B. M.; Melvin, Jr., L. S. *Sulfur Ylids*, Academic Press, NY, 1975.

¹⁴⁴² Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 1353.

¹⁴⁴³ Adams, J.; Hoffman, Jr., L.; Trost, B. M. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 1600; Braun, H.; Huber, G.; Kresze, G. *Tetrahedron Lett.* 1973, 4033; Corey, E. J.; Jautelat, M.; Oppolzer, W. *Tetrahedron Lett.* 1967, 2325.

¹⁴⁴⁴ См. Forbes, D. C.; Amin, S. R.; Bean, C. J.; Standen, M. C. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 8287.

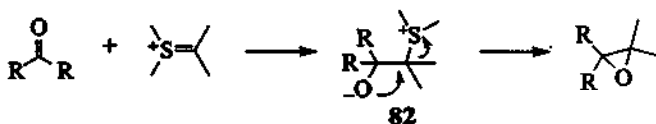
¹⁴⁴⁵ Farrall, M. J.; Durst, T.; Fréchet, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* 1979, 203.

¹⁴⁴⁶ Toda, F.; Kanemoto, K. *Heterocycles* 1997, 46, 185.

¹⁴⁴⁷ Alcaraz, L.; Harnett, J. J.; Mioskowski, C.; Martel, J. P.; Le Gall, T.; Shin, D.-S.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5449. См. также Alcaraz, L.; Harnett, J. J.; Mioskowski, C.; Martel, J. P.; Le Gall, T.; Shin, D.-S.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5453.

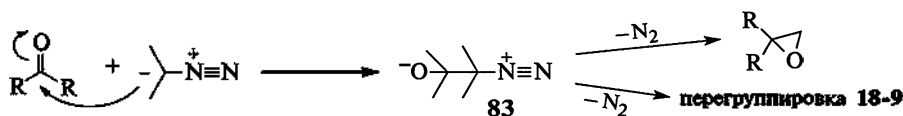
Хиральные илidy серы¹⁴⁴⁸ дают эпоксиды с хорошей асимметрической индукцией¹⁴⁴⁹, можно использовать хиральные добавки¹⁴⁵⁰. С аналогичной целью применяют хиральные илidy селена¹⁴⁵¹.

Общепринятый механизм реакции между илidyми серы и альдегидами или кетонами предполагает образование **82** и замещение уходящей группы Me_2S алкоксидом¹⁴⁵². Этот механизм аналогичен механизму реакции илidyов серы со связями $\text{C}=\text{C}$ (реакция 15-64)¹⁴⁵³. Различие в стереохимическом поведении реагентов **78** и **79** объясняется тем, что образование бетаина (**82**) происходит обратимо в случае **78**, но необратимо в случае менее устойчивого **79**, поэтому более стерически затрудненный продукт является результатом кинетического контроля, а менее затрудненный продукт — результатом термодинамического контроля реакции¹⁴⁵⁴.



Илidy фосфора вступают не в эту реакцию, а в реакцию 16-44.

Альдегиды и кетоны можно также превратить в эпоксиды при обработке диазоалканами¹⁴⁵⁵. Чаще всего из них получают диазометан, но также важна побочная реакция — образование альдегида или кетона, имеющих на один атом углерода больше, чем исходное соединение (реакция 18-9). Реакцию можно проводить со многими альдегидами, кетонами и хинонами, обычно с использованием катализа Rh ¹⁴⁵⁶. Ниже приведен механизм, объясняющий образование обоих продуктов:



Соединение **83** или его азотсодержащее производное иногда удается выделить.

Альтернативный путь синтеза эпоксидов из кетонов, основанный на взаимодействии α -хлорсульфонов и *трет*-бутоксиды калия, приводит

¹⁴⁴⁸ См. Aggarwal, V. K.; Angelaud, R.; Bihan, D.; Blackburn, P.; Fieldhouse, R.; Fonguerna, S. J.; Ford, G. D.; Hynd, G.; Jones, E.; Jones, R. V. H.; Jubault, P.; Palmer, M. J.; Ratcliffe, P. D.; Adams, H. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2001, 2604.

¹⁴⁴⁹ См. Sone, T.; Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 10078.

¹⁴⁵⁰ Hansch, M.; Illa, O.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *Chemistry: Asian J.* 2008, 3, 1657.

¹⁴⁵¹ См. Takada, H.; Metzner, P.; Philouze, C. *Chem. Commun.* 2001, 2350.

¹⁴⁵² См. Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N.; Richardson, J. J. *Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5747.

¹⁴⁵³ См. Johnson, C. R.; Schroeck, C. W.; Shanklin, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 7424.

¹⁴⁵⁴ Johnson, C. R.; Schroeck, C. W.; Shanklin, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 7424.

¹⁴⁵⁵ См. Gutsche, C. D. *Org. React.* 1954, 8, 364.

¹⁴⁵⁶ См. Davies, H. M. L.; De Meese, J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6803.

к α,β -эпоксисульфонам¹⁴⁵⁷. В аналогичной реакции с участием КОН и 10% хирального агента фазового переноса получали эпоксисульфон с умеренной энантиоселективностью¹⁴⁵⁸.

Дигалогенкарбены и карбеноиды, которые легко присоединяются к связям C=C (реакция 15-64), как правило, не присоединяются к связям C=O обычных альдегидов и кетонов¹⁴⁵⁹ (см., однако, реакцию 16-91).

Есть сообщения об использовании для эпексидирования напряженных ацетидиниевых илидов¹⁴⁶⁰.

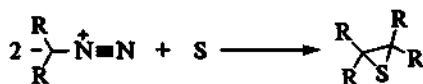
OS V, 358, 755.

16-47 Получение азиридинов из иминов (1+2)-NC, CC-цикло-метилеи-присоединение



Так же как илиды серы (например, 78) реагируют с карбонильной группой альдегидов или кетонов с образованием эпоксидов, илиды Te реагируют с имидами с образованием азиридинов. В реакции аллильной соли теллура ($\text{RCH=CHCH}_2\text{Te}^+\text{Bu}_2\text{Br}^-$) с гексаметилдисилазидом лития в ГМФА/толуол путем депротонирования образуются илиды теллура. В присутствии имида илид присоединяется к нему, а последующее замещение группы Bu_2Te приводит к образованию азиридина с винильной группой в цепи¹⁴⁶¹. Описано каталитическое образование азиридина из тозилимида с участием илида мышьяка¹⁴⁶².

16-48 Получение эписульфидов и эписульфонов¹⁴⁶³



Эпоксиды можно непосредственно превратить в эписульфиды при обработке NH_4SCN и ГЦА¹⁴⁶⁴. Диазоалканы при обработке серой дают эписульфиды¹⁴⁶⁵. Вероятно, интермедиатом является $\text{R}_2\text{C=S}$, который атакуется второй молекулой диазоалкана в процессе, аналогичном приведенному для реакции 16-46. И действительно, тиокетоны взаимодействуют

¹⁴⁵⁷ Makosza, M.; Urbanska, N.; Chesnokov, A. A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1473.

¹⁴⁵⁸ Aral, S.; Shioiri, T. *Tetrahedron* 2002, 58, 1407.

¹⁴⁵⁹ См. исключения: Sadhu, K. M.; Matteson, D. S. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 795; Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 1286.

¹⁴⁶⁰ Alex, A.; Larmanjat, B.; Marrot, J.; Couty, F.; David, O. *Chem. Commun.* 2007, 2500.

¹⁴⁶¹ Liao, W.-W.; Deng, X.-M.; Tang, Y. *Chem. Commun.* 2004, 1516.

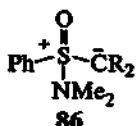
¹⁴⁶² Zhu, S.; Liao, Y.; Zhu, S. *Synlett* 2005, 1429.

¹⁴⁶³ См. обзор: Muller, L. L.; Hamer, J. *1,2-Cycloaddition Reactions*, Wiley, NY, 1967, pp. 57–86.

¹⁴⁶⁴ Iranpoor, N.; Kazemi, F. *Synthesis* 1996, 821.

¹⁴⁶⁵ Schönberg, A.; Frese, E. *Chem. Ber.* 1962, 95, 2810.

присоединяют различные группы к активированной двойной связи¹⁴⁷⁴. Илиды серы реагируют с алиловыми спиртами в присутствии MnO_2 и молекулярных сит $4 \text{ \AA}$ с образованием циклопропилальдегидов¹⁴⁷⁵. Аналогичную реакцию проводят с илидами фосфора¹⁴⁷⁶, илидами пиридиния¹⁴⁷⁷ и с соединениями $(PhS)_3Cl$ и $Me_3Si(PhS)_2Cl$ ¹⁴⁷⁸. Реакция с такими илидами, конечно, идет по механизму ацильного нуклеофильного присоединения. В присутствии некоторых органических катализаторов¹⁴⁷⁹ и хиральных металлических катализаторов возможно осуществить энантио-селективное циклопропанирование¹⁴⁸⁰.



Для превращения альдегидов и кетонов в циклопропаны можно использовать и другие реагенты. Илиды теллура реагируют с сопряженными имидами, давая после гидролиза имида циклопропилальдегиды¹⁴⁸¹. Сопряженные кетоны реагируют с $Cr_2Zr(CH_2=CH_2)$ и PMe_3 с образованием винильных производных циклопропана после обработки водным раствором H_2SO_4 ¹⁴⁸².

16-50 Реакция Торпа

N-Гидро-С-(α -цианоалкил)-присоединение



В реакции Торпа (Thorpe reaction) происходит присоединение α -атома углерода одной молекулы нитрила к атому углерода группы CN другой молекулы так, что реакция оказывается аналогичной альдольной конденсации (реакция 16-34). Связь $C=NH$, конечно, может подвергаться гидролизу (реакция 16-2), поэтому таким способом можно получать β -ке-

¹⁴⁷⁴ Johnson, C. R. *Aldrichimica Acta* 1985, 18, 1; *Acc. Chem. Res.* 1973, 6, 341; Kennewell, P. D.; Taylor, J. B. *Chem. Soc. Rev.* 1975, 4, 189; Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* 1974, 7, 85.

¹⁴⁷⁵ Oswald, M. F.; Raw, S. A.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* 2004, 6, 3997.

¹⁴⁷⁶ Bestmann, H. J.; Seng, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1962, 1, 116; Grieco, P. A.; Finkelhor, R. S. *Tetrahedron Lett.* 1972, 3781.

¹⁴⁷⁷ Shestopalov, A. M.; Sharanin, Yu. A.; Litvinov, V. P.; Nefedov, O. M. *J. Org. Chem. USSR* 1989, 25, 1000.

¹⁴⁷⁸ Cohen, T.; Myers, M. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 457.

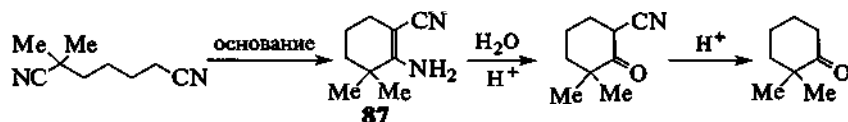
¹⁴⁷⁹ Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3240.

¹⁴⁸⁰ Kakei, H.; Sone, T.; Sohtome, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 13410.

¹⁴⁸¹ Zheng, J.-C.; Liao, W.-W.; Tang, Y.; Sun, X.-L.; Daim L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 12222.

¹⁴⁸² Bertus, P.; Gandon, V.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* 2000, 171.

тонитрилы. Внутримолекулярный вариант этой реакции носит название *реакции Торпа–Циглера*¹⁴⁸³.



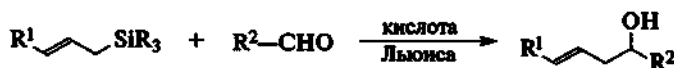
Это удобный метод получения больших циклов. Высокие выходы достигаются при синтезе циклов, содержащих от 5 до 8 атомов, затем они падают почти до нуля для 9–13-членных колец и вновь возрастают для циклов, состоящих из 14 и более атомов при использовании метода высокого разбавления. Продуктом реакции Торпа–Циглера является не имин, а таутомерный енамин, например **87**, который при желании можно гидролизовать до α -цианокетона (реакция 16-2); последний в свою очередь может гидролизываться и декарбоксилироваться (реакции 16-4 и 12-40). К нитрилам присоединяются и другие соединения с активным водородом¹⁴⁸⁴.

OS VI, 932.

3. Другие нуклеофилы с углеродным или кремниевым центром

16-51 Присоединение силанов

O-Гидро-C-алкил-присоединение



Аллилсиланы реагируют с альдегидами в присутствии кислот Льюиса с образованием гомоаллиловых спиртов¹⁴⁸⁵. В случае бензилсиланов эту реакцию проводят в фотохимических условиях с катализом $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ ¹⁴⁸⁶. Гомоаллиловые спирты также образуются в результате присоединения циклопропилкарбинилсиланов к ацетальдам в присутствии TMSOTf ¹⁴⁸⁷. Аллилтрихлорсилан присоединяется к альдегидам в присутствии цикломочевины и AgOTf ¹⁴⁸⁸. В родственных реакциях аллилсиланы реагируют с ацилгалогенидами с образованием соответствующих карбонильных производных. Реакция фенилхлорформиата, аллилтриметилсилана и AlCl_3 , например, дает фенилбут-3-еноат¹⁴⁸⁹. Использование хиральных добавок приводит к спиртам с хорошей асимметрической индукцией¹⁴⁹⁰.

¹⁴⁸³ Taylor, E. C.; McKillop, A. *The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and ortho-Amino Nitriles*, Wiley, NY, 1970; Schaefer, J. P.; Bloomfield, J. J. *Org. React.* 1967, 15, 1.

¹⁴⁸⁴ См. Page, P. C. B.; van Niel, M. B.; Westwood, D. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1988, 269.

¹⁴⁸⁵ Panek, J. S.; Liu, P. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 5127.

¹⁴⁸⁶ Fukuzumi, S.; Okamoto, T.; Otera, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 5503.

¹⁴⁸⁷ Braddock, D. C.; Badine, D. M.; Gottschalk, T. *Synlett* 2001, 1909.

¹⁴⁸⁸ Chataigner, I.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3633.

¹⁴⁸⁹ Mayr, H.; Gabriel, A. O.; Schumacher, R. *Liebigs Ann. Chem.* 1995, 1583.

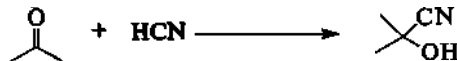
¹⁴⁹⁰ Ishihara, K.; Mouri, M.; Gao, Q.; Maruyama, T.; Furuta, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 11490. Cm. Malkov, A. V.; Liddon, A. J. P. S.; Ramírez-López, P.; Bendová, L.;

Haigh, D.; Kocovsky, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 1432.

Аллилсиланы присоединяются также к иминам в присутствии TiCl_4 с образованием аминов¹⁴⁹¹. При катализе соединениями алкилолова силаны присоединяются и к иминиевым солям¹⁴⁹².

16-52 Получение циангидринов

О-Гидро-С-циано-присоединение



При присоединении HCN к альдегидам и кетонам образуются циангидрины¹⁴⁹³. Эта реакция обратима. Для альдегидов и алифатических кетонов равновесие смещено вправо; следовательно, реакция вполне осуществима, кроме случаев таких стерически затрудненных кетонов, как диизопропилкетон. Однако кетоны типа ArCOR дают низкие выходы, а реакцию с ArCOAr провести вовсе не удастся из-за того, что равновесие сильно сдвинуто влево. В случае ароматических альдегидов наблюдается конкуренция с бензоиновой конденсацией (реакция 16-55). α, β -Ненасыщенные альдегиды и кетоны конкурентно вступают в реакцию 1,4-присоединения (реакция 15-38). Малоактивные кетоны, такие как ArCOR , можно превратить в циангидрины действием цианида диэтилалюминия (Et_2AlCN) (см. OS VI, 307) или косвенно с помощью цианотриметилсилана (Me_3SiCN)¹⁴⁹⁴ в присутствии кислот Льюиса или оснований¹⁴⁹⁵ с последующим гидролизом получающегося О-триметилсилилциангидрина (88).

Как прямое образование циангидринов (гидроцианирование), так и образование циано-О-силиловых эфиров можно провести энантио-селективно при использовании хиральных катализаторов¹⁴⁹⁶, включая органические¹⁴⁹⁷, или хиральных добавок¹⁴⁹⁸. Сообщалось о применении

¹⁴⁹¹ Kercher, T.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 4200.

¹⁴⁹² Maruyama, T.; Mizuno, Y.; Shimizu, I.; Suga, S.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 1902.

¹⁴⁹³ Friedrich, K. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 2, Wiley, NY, 1983, pp. 1345–1390; Friedrich, K.; Wallenfels, K. в Rappoport, Z. *The Chemistry of the Cyano Group*, Wiley, NY, 1970, pp. 72–77.

¹⁴⁹⁴ Rasmussen, J. K.; Heilmann, S. M.; Krepski, L. *Adv. Silicon Chem.* 1991, 1, 65; Yoneda, R.; Santo, K.; Harusawa, S.; Kurihara, T. *Synthesis* 1986, 1054; Sukata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1987, 60, 3820.

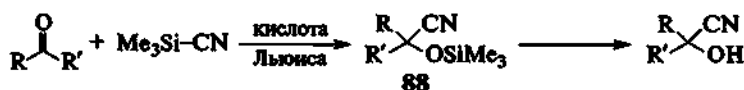
¹⁴⁹⁵ См. Kanai, M.; Hamashima, Y.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 2405. По поводу реакции, идущих в некоторых случаях без кислот Льюиса, см. Manju, K.; Trehan, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1995, 2383.

¹⁴⁹⁶ См. Gröger, H.; Capan, E.; Barthuber, A.; Vorlop, K.-D. *Org. Lett.* 2001, 3, 1969 и ссылки, приведенные там же; Lundgren, S.; Wingstrand, E.; Penhoat, M.; Moberg, C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11592; Kim, S. S.; Kwak, J. M. *Tetrahedron* 2006, 62, 48; Shen, K.; Liu, X.; Li, Q.; Feng, X. *Tetrahedron* 2008, 64, 147; Kim, S. S.; Song, D. H. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 1777. См. также North, M.; Omedes-Pujol, M.; Williamson, C. *Chemistry: Eur. J.* 2010, 16, 11367. См. Bruneh, J.-M.; Holmes, I. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 2752.

¹⁴⁹⁷ Ryu, D. H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5384; Douglas, E.; Fuerst, D. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8964; Liu, X.; Qin, B.; Zhou, X.; He, B.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 12224; Wen, Y.; Huang, X.; Huang, J.; Xiong, Y.; Qin, B.; Feng, X. *Synlett* 2005, 2445.

¹⁴⁹⁸ Lv, C.; Wu, M.; Wang, S.; Xia, C.; Sun, W. *Tetrahedron Asym.* 2010, 21, 1869.

биокатализаторов¹⁴⁹⁹. Циановодород присоединяется к альдегидам в присутствии лиаз с образованием циангидринов с хорошей энантио-селективностью¹⁵⁰⁰. Циангидрины синтезировали в ионных жидкостях в присутствии лиаз¹⁵⁰¹.



Описаны реакции без растворителя с использованием TMSCN, альдегида и карбоната калия¹⁵⁰². Реакцию катализируют N-оксиды аминов¹⁵⁰³, цианид тетрабутиламмония¹⁵⁰⁴. Реакции способствует перхлорат лития в эфире¹⁵⁰⁵, а LiCl катализирует реакцию с Me₃SiCN¹⁵⁰⁶. Сообщалось о применении с целью катализа N-гетероциклических карбенов¹⁵⁰⁷ и ионных жидкостей¹⁵⁰⁸. При использовании в качестве катализатора MgBr₂ реакция идет с хорошей *син*-селективностью¹⁵⁰⁹. Среди других широко применяемых катализаторов — соединения Pt¹⁵¹⁰, Au¹⁵¹¹ или Ti¹⁵¹², а также InBr₃¹⁵¹³. Использование хиральных добавок ведет к образованию циангидринов с хорошей асимметрической индукцией¹⁵¹⁴. С применением хиральных катализаторов на основе переходных металлов удалось получить O-триалкилсилилциангидрины с хорошей энантиоселективностью¹⁵¹⁵. Ванадиевый катализатор был использован в реакции в ионной жидкости¹⁵¹⁶. Отметим реакцию альдегидов и TMSCN в присутствии

¹⁴⁹⁹ van Langen, L. M.; Selassa, R. P.; van Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. *Org. Lett.* 2005, 7, 327.

¹⁵⁰⁰ Gerrits, P. J.; Marcus, J.; Birikaki, L.; van der Gen, A. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 971.

¹⁵⁰¹ Gaisberger, R. P.; Fechter, M. H.; Griengl, H. *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 2959.

¹⁵⁰² He, B.; Li, Y.; Feng, X.; Zhang, G. *Synlett* 2004, 1776.

¹⁵⁰³ Shen, Y.; Feng, X.; Li, Y.; Zhang, G.; Jiang, Y. *Tetrahedron* 2003, 59, 5667. См. Shen, Y.; Feng, X.; Li, Y.; Zhang, G.; Jiang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 129.

¹⁵⁰⁴ Amurrio, L.; Córdoba, R.; Csáky, A. G.; Plumet, J. *Tetrahedron* 2004, 60, 10521.

¹⁵⁰⁵ Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 491.

¹⁵⁰⁶ Kuroso, N.; Yamaguchi, M.; Suzuki, K.; Ohkuma, T. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 6530.

¹⁵⁰⁷ Song, J. J.; Gallou, F.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1273; Suzuki, Y.; Abu Bakar M. D.; Muramatsu, K.; Sato, M. *Tetrahedron* 2006, 62, 4227.

¹⁵⁰⁸ Shen, Z.-L.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 3137.

¹⁵⁰⁹ Ward, D. E.; Hrapchak, M. J.; Sales, M. *Org. Lett.* 2000, 2, 57.

¹⁵¹⁰ Fossey, J. S.; Richards, C. J. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8773.

¹⁵¹¹ Cho, W. K.; Kang, S. M.; Medda, A. K.; Lee, J. K.; Choi, I. S.; Lee, H.-S. *Synthesis* 2008, 50.

¹⁵¹² Huang, W.; Song, Y.; Bai, C.; Cao, G.; Zheng, Z. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4763; He, B.; Chen, F.-X.; Li, Y.; Feng, X.; Zhang, G. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 5465.

¹⁵¹³ Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3041.

¹⁵¹⁴ Cm. Ryu, D. H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 8106.

¹⁵¹⁵ Cm. He, B.; Qin, B.; Feng, X.; Zhang, G. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 7910; Chen, F.-X.; Qin, B.; Feng, X.; Zhang, G.; Jiang, Y. *Tetrahedron* 2004, 60, 10449; Uang, B.-J.; Fu, I.-P.; Hwang, C.-D.; Chang, C.-W.; Yang, C.-T.; Hwang, D.-R. *Tetrahedron* 2004, 60, 10479. Также см. Aspinall, H. C.; Greeves, N.; Smith, P. M. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1763; Deng, H.; Isler, M. P.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1009; Karimi, B.; Ma'Mani, L. *Org. Lett.* 2004, 6, 4813.

¹⁵¹⁶ Baleizão, C.; Gigante, B.; Garcia, H.; Corma, A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6813.

анилина и BiCl_3 в качестве катализатора, приводящую к α -цианамину¹⁵¹⁷. Цианид калия и ацетангидрид реагируют с альдегидами в присутствии хирального титанового катализатора с образованием α -ацетоксинитрилов¹⁵¹⁸.

Гораздо чаще вместо прямой реакции с альдегидами или кетонами используют обработку цианидами продуктов присоединения бисульфита к карбонильным соединениям. Этот процесс идет по механизму нуклеофильного присоединения и действующей нуклеофильной частицей является CN^- , поэтому при добавлении основания скорость реакции возрастает¹⁵¹⁹. Это было продемонстрировано Лэпвортом в 1903 г. и представляет собой один из первых механизмов в органической химии, ставших известными¹⁵²⁰. Данный метод особенно широко используется для ароматических альдегидов, так как он подавляет протекание бензоиновой конденсации. При желании циангидрины можно гидролизовать *in situ* в соответствующие α -гидроксикислоты. На этой реакции основан *метод Кидиани–Фишера* удлинения углеродной цепи сахаров.

На практике эту реакцию чаще проводят с цианидами, нежели с HCN. α -Аминонитрилы¹⁵²¹ можно синтезировать в одну стадию обработкой альдегидов или кетонов NaCN и NH_4Cl ; процесс называют *синтезом Штрекера (Strecker synthesis)*¹⁵²² и он является частным случаем реакции Манниха (16–19). Поскольку группа CN легко гидролизуетс до кислоты, то эта реакция может служить удобным методом синтеза α -аминокислот. Реакцию также проводят со смесью NH_3 + HCN и NH_4CN . Вместо солей аммония можно брать соли первичных или вторичных аминов, тогда продуктами будут N-замещенные и N,N-дизамещенные α -аминонитрилы. Можно использовать и кислоты Брэнстеда¹⁵²³. Синтез Штрекера проводят и с ароматическими, и с алифатическими кетонами. Также может быть использован Me_3SiCN ; соединение 76 превращали в продукт реакции под действием аммиака или аминов¹⁵²⁴. Изучено влияние давления на синтез Штрекера¹⁵²⁵. Известна мультикомпонентная некаталитическая реакция Штрекера¹⁵²⁶. Реакцию Штрекера, катализируемую индием, проводили в водных средах¹⁵²⁷. Сообщалось о энантиоселективных

1517 De, S. K.; Gibbs, R. A. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 7407.

1518 Belokon, Y. N.; Gutnov, A. V.; Moskalenko, M. A.; Yashkina, L. V.; Lesovoy, D. E.; Ikonnikov, N. S.; Larichev, V. S.; North, M. *Chem. Commun.* 2002, 244; Kawasaki, Y.; Fujii, A.; Nakano, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4214.

1519 Ogata, Y.; Kawasaki, A. в Zabicky, J. *The Chemistry of the Carbonyl Group*, Vol. 2, Wiley, NY, 1970, pp. 21–32. См. также Ching, W.; Kallen, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 6119.

1520 Lapworth, A. *J. Chem. Soc.* 1903, 83, 998.

1521 См. Shafran, Yu. M.; Bakulev, V. A.; Mokrushin, V. S. *Russ. Chem. Rev.* 1989, 58, 148.

1522 См. Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon, Elmsford, NY, 1989, pp. 208–229; Yet, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 875; Gröger, H. *Chem. Rev.* 2003, 103, 2795.

1523 См. Zhang, G.-W.; Zheng, D.-H.; Nie, J.; Wang, T.; Ma, J.-A. *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 1399. См. также Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 5522.

1524 См. Mai, K.; Patil, G. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4583; *Synth. Commun.* 1985, 15, 157.

1525 Jenner, G.; Salem, R. B.; Kim, J. C.; Matsumoto, K. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 447.

1526 Martínez, R.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8471.

1527 Shen, Z.-L.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P. *Tetrahedron* 2008, 64, 8159.

реакциях Штрекера при использовании хиральных аммониевых солей¹⁵²⁸, различных органических катализаторов¹⁵²⁹, хиральных кислот¹⁵³⁰ или хиральных комплексов металлов¹⁵³¹. Известен радикальный вариант синтеза Штрекера¹⁵³².

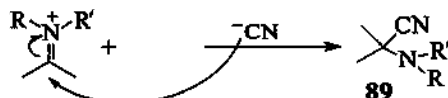
OS I, 336; II, 7, 29, 387; III, 436; IV, 58, 506; VI, 307; VII, 20, 381, 517, 521. По обратимым реакциям см. OS III, 101. Относительно синтеза Штрекера см. OS I, 21, 355; III, 66, 84, 88, 275; IV, 274; V, 437; VI, 334.

16-53 Присоединение HCN к связям C=N и C≡N

N-Гидро-С-циано-присоединение



Циановодород присоединяется к иминам, основаниям Шиффа, гидразонам, оксима и другим аналогичным соединениям. Цианид-ион присоединяется к иминиевым ионам с образованием α-цианаминов (89). Как и в реакции 16-50, присоединение к иминам можно осуществлять энантиоселективно¹⁵³³. Хиральные аммониевые соли вводили в реакцию с HCN¹⁵³⁴. Триметилсилилцианид (TMSCN) реагирует с N-тозилиминами в присутствии BF₃ · OEt₂, давая α-циано-N-тозиламины¹⁵³⁵. В присутствии хиральных Zr-¹⁵³⁶ или Al-катализаторов¹⁵³⁷ и Bu₃SnCN реакция с иминами протекает энантиоселективно, приводя к α-цианаминам.



Имин можно генерировать *in situ* по реакции альдегида или кетона с амином в присутствии TMSCN и подходящего промотора¹⁵³⁸. Реакция имина с TMSCN, дающая цианамины, идет с высокой энантиоселективностью в присутствии хирального Sc-катализатора¹⁵³⁹. Сообщалось о применении титанового катализатора в присутствии хирального основания Шиффа¹⁵⁴⁰.

¹⁵²⁸ Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2548.

¹⁵²⁹ Hou, Z.; Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. *Chemistry: European J.* 2008, 14, 4484.

¹⁵³⁰ Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 2617.

¹⁵³¹ Blacker, J.; Clutterbuck, L. A.; Crampton, M. R.; Grosjean, C.; North, M. *Tetrahedron Asymmetry* 2006, 17, 1449.

¹⁵³² Cannella, R.; Clerici, A.; Panzeri, W.; Pastori, N.; Punta, C.; Porta, O. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 5358.

¹⁵³³ Saito, K.; Harada, K. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 4535.

¹⁵³⁴ Huang, J.; Corey, E. J. *Org. Lett.* 2004, 6, 5027.

¹⁵³⁵ Prasad, B. A. B.; Bisai, A.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 9565.

¹⁵³⁶ Ishitani, H.; Komiyama, S.; Hasegawa, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 762.

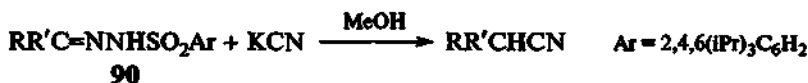
¹⁵³⁷ Nakamura, S.; Sato, N.; Sugimoto, M.; Toru, T. *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 1513.

¹⁵³⁸ Royer, L.; De, S. K.; Gibbs, R. A. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4595.

¹⁵³⁹ Chavarot, M.; Byrne, J. J.; Chavant, P. Y.; Vallée, Y. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 1147.

¹⁵⁴⁰ Krueger, C. A.; Kuntz, K. W.; Dzieba, C. D.; Wirsching, W. G.; Gleason, J. D.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 4284.

Присоединение KCN к триизопропилбензолсульфонилгидразонам (90) представляет собой косвенный метод осуществления превращения $RR'CO \rightarrow RR'CHCN$ ¹⁵⁴¹.



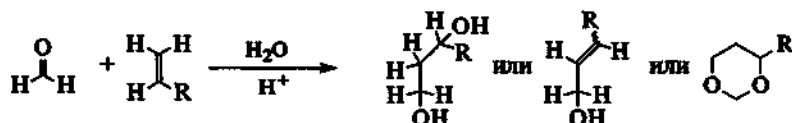
HCN присоединяется также к связи $C \equiv N$ с образованием иминони-трилов или α -аминомалононитрилов¹⁵⁴².



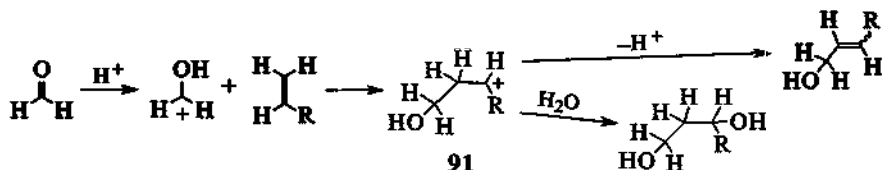
Известно ацилирование иминов, энантиоселективность которого достигается при использовании подходящих катализаторов¹⁵⁴³.

OS V, 344. См. также OS V, 269.

16-54 Реакция Принса



Присоединение алкенов к формальдегиду в присутствии кислотных¹⁵⁴⁴ катализаторов называется *реакцией Принса*¹⁵⁴⁵. В реакции может получаться много продуктов, а какой из них будет доминирующим, зависит от природы алкена и условий реакции. При образовании в качестве продукта 1,3-диолов или диоксана¹⁵⁴⁶ реакция включает присоединение к связи как $C=C$, так и $C=O$. Обе реакции являются электрофильной атакой на двойные связи. Вначале кислота протонирует группу $C=O$, а получающийся карбокатион атакует связь $C=C$ с образованием 91.



¹⁵⁴¹ Jiricny, J.; Orere, D. M.; Reese, C. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, 1487. Также см. Okimoto, M.; Chiba, T. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1070.

¹⁵⁴² См. Ferris, J. P.; Sanchez, R. A. *Org. Synth.* V, 344.

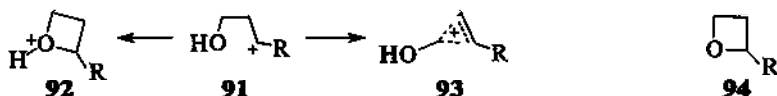
¹⁵⁴³ Pan, S. C.; Zhou, J.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 612.

¹⁵⁴⁴ С основными катализаторами: Griengl, H.; Sieber, W. *Monatsh. Chem.* 1973, 104, 1008, 1027.

¹⁵⁴⁵ См. Adams, D. R.; Bhatnagar, S. P. *Syntheses* 1977, 661; Isagulyants, V. I.; Khaimova, T. G.; Melikyan, V. R.; Pokrovskaya, S. V. *Russ. Chem. Rev.* 1968, 37, 17. Перечень ссылок приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, p. 248.

¹⁵⁴⁶ См. Safarov, M. G.; Nigmatullin, N. G.; Ibatullin, U. G.; Rafikov, S. R. *Doklad. Chem.* 1977, 236, 507.

Карбокатион **91** может либо терять протон, давая алкен, либо присоединять воду, что приводит к диолу¹⁵⁴⁷. Предполагается, что карбокатион **91** стабилизирован взаимодействием с соседней группой, причем заряд делокализуется с участием либо атома кислорода¹⁵⁴⁸, либо атома углерода¹⁵⁴⁹ (структуры **92** и **94** соответственно). Такая стабилизация была постулирована для объяснения того факта, что с 2-бутенами¹⁵⁵⁰ и циклогексенами происходит *анти*-присоединение. Атака воды с тыла на трех- или четырехчленное кольцо объясняет такой результат. Получены и другие продукты, образование которых объясняется участием **92** или **93**^{1548, 1549}.



Дополнительное доказательство в пользу промежуточного образования **92** заключается в том, что оксетаны (**94**) в условиях проведения реакции (когда при протонировании **94** получается **92**) дают такое же распределение продуктов, как и соответствующие алкены¹⁵⁵¹. Аргумент против промежуточного участия **92** или **93** сводится к тому, что не все алкены проявляют упоминавшуюся выше стереоселективность в отношении *анти*-присоединения. На деле стереохимия реакций оказывается весьма сложной; имеются сообщения о *син*- и *анти*-процессах, а также о нестереоселективных реакциях реагентов различной природы в разных условиях реакции¹⁵⁵². Поскольку присоединение к связи C=C носит электрофильный характер, то при введении в молекулу алкильных заместителей реакционная способность алкена возрастает, а присоединение следует правилу Марковникова. Диоксановые производные могут образоваться в результате реакции 1,3-диола с формальдегидом¹⁵⁵³ (**16-5**) или взаимодействия карбокатиона **92** с формальдегидом.

В циклизации по Принсу может происходить рацемизация, если реакция следует по пути 2-оксониевой перегруппировки Коупа (см. 18-32) через (*Z*)-оксокарбениевый ионный интермедиат¹⁵⁵⁴.

Реакции Принса способствует иод¹⁵⁵⁵. Кислоты Льюиса, например SnCl₄, также катализируют реакцию, и в этом случае к алкену присоединяется

¹⁵⁴⁷ Hellin, M.; Davidson, M.; Coussemant, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1966, 1890, 3217.

¹⁵⁴⁸ Blomquist, A. T.; Wolinsky, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 6025; Schowen, K. B.; Smissman, E. E.; Schowen, R. L. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 1873.

¹⁵⁴⁹ См. Safarov, M. G.; Isagulyants, V. I.; Nigmatullin, N. G. *J. Org. Chem. USSR* 1974, 10, 1378.

¹⁵⁵⁰ Fremaux, B.; Davidson, M.; Hellin, M.; Coussemant, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1967, 4250.

¹⁵⁵¹ Meresz, O.; Leung, K. P.; Denes, A. S. *Tetrahedron Lett.* 1972, 2797.

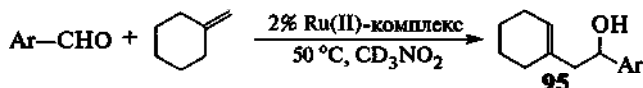
¹⁵⁵² См. Wilkins, C. L.; Marianelli, R. S. *Tetrahedron* 1970, 26, 4131; Karpaty, M.; Hellin, M.; Davidson, M.; Coussemant, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1971, 1736; Coryn, M.; Anteunis, M. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1974, 83, 83.

¹⁵⁵³ См. Isagulyants, V. I.; Isagulyants, G. V.; Khairudinov, I. R.; Rakhmankulov, D. L. *Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci.* 1973, 22, 1810; Sharf, V. Z.; Kheifets, V. I.; Freidlin, V. I. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* 1974, 23, 1681.

¹⁵⁵⁴ Jasti, R.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 13640.

¹⁵⁵⁵ Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Hara Gopal, A. V.; Narayana Kumar, G. G. K. S.; Madavi, C.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 4420; Reddy, S.; Krishna, V. H.; Swamy, T.; Narayana Kumar, G. G. K. S. *Can. J. Chem.* 2007, 85, 412.

частица, имеющая следующий вид: $\text{H}_2\text{C}^+-\text{O}-\text{SnCl}_4$ ¹⁵⁵⁶. Реакция катализируется также пероксидами, и в таком случае, по-видимому, реализуется свободнорадикальный путь реакции. Другие комплексы переходных металлов можно использовать для образования гомоаллиловых спиртов. Типичный пример — реакция метилениклогексана с ариальдегидами дает **95**¹⁵⁵⁷.



Сообщалось о том, что эту реакцию присоединения катализирует иодид самария¹⁵⁵⁸. В родственных реакциях простые алкены присоединяются к эфирам в присутствии натрия в жидком аммиаке с образованием спиртов¹⁵⁵⁹. Диены реагируют со спиртами в присутствии соединений переходных металлов с образованием алкенильных спиртов¹⁵⁶⁰. Аллены также присоединяются к альдегидам¹⁵⁶¹. Енины вступают в реакцию Принса в присутствии Au-катализатора¹⁵⁶².

Структурные вариации алкенов ведут к образованию различных продуктов. Гомоаллиловые спирты реагируют с альдегидами в присутствии смолы монтмориллонита KSF с образованием 4-гидрокситетрагидропиранов¹⁵⁶³. Разновидность этой реакции превращает ароматические альдегиды и гомоаллиловые спирты в 4-хлортетрагидропиран в присутствии InCl_3 ¹⁵⁶⁴. Гомоаллиловые спирты, защищенные в виде $-\text{O}(\text{CHMeOAc})$, реагируют с $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ и уксусной кислотой, давая 4-ацетокситетрагидропираны, или с SnBr_4 с образованием 4-бромтетрагидропиранов¹⁵⁶⁵. Гомоаллиловые спирты с винилсилановой группой реагируют с InCl_3 и альдегидами с образованием дигидропиранов¹⁵⁶⁶.

Тесно связанная реакция была осуществлена с такими активными альдегидами и кетонами, как хлораль или ацетоуксусный эфир, без какого-либо катализатора, но при нагревании¹⁵⁶⁷. При этом в качестве

¹⁵⁵⁶ Yang, D. H.; Yang, N. C.; Ross, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 133.

¹⁵⁵⁷ Ellis, W. W.; Odenkirk, W.; Bosnich, B. *Chem. Commun.* 1998, 1311.

¹⁵⁵⁸ Sarkar, T. K.; Nandy, S. K. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 5195.

¹⁵⁵⁹ Cossy, J.; Gille, B.; Bellista, V. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3141.

¹⁵⁶⁰ Kimura, M.; Ezoe, A.; Mori, M.; Iwata, K.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8559; Cho, H. Y.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 16140. См. Yang, Y.; Zhu, S.-F.; Duan, H.-F.; Zhou, C.-Y.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 2248.

¹⁵⁶¹ Song, M.; Montgomery, J. *Tetrahedron* 2005, 61, 11440.

¹⁵⁶² Jiménez-Núñez, E.; Claverie, C. K.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 5452.

¹⁵⁶³ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Kumar, G. M.; Murthy, Ch. V. S. R. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 89.

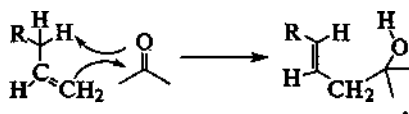
¹⁵⁶⁴ Yang, J.; Viswanathan, G. S.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1627.

¹⁵⁶⁵ Jaber, J. J.; Mitsui, K.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4679.

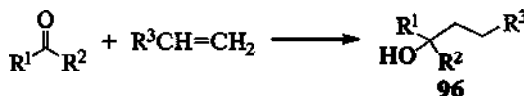
¹⁵⁶⁶ Dobbs, A. P.; Martinović, S. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7055.

¹⁵⁶⁷ Arnold, R. T.; Veeravagu, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 5411; Klimova, E. I.; Abramov, A. I.; Antonova, N. D.; Arbuzov, Yu. A. *J. Org. Chem. USSR* 1969, 5, 1308; Klimova, E. I.; Antonova, N. D.; Arbuzov, Yu. A. *J. Org. Chem. USSR* 1969, 5, 1312, 1315.

продукта реакции получается β-гидроксисажен, для образования которого постулирован механизм с циклическим переходным состоянием¹⁵⁶⁸:



Эта реакция обратима, и подходящие β-гидроксизамещенные алкены можно расщепить при нагревании (реакция 17-32). Есть указания на то, что и реакция расщепления проходит через циклический механизм (реакция 17-32), а согласно принципу микроскопической обратимости и механизм присоединения должен быть таким же¹⁵⁶⁹. Отметим, что эта реакция является аналогом енового синтеза (реакция 15-23). Взаимодействие удастся провести и с неактивированными альдегидами¹⁵⁷⁰ и кетонами¹⁵⁷¹ в присутствии таких кислот Льюиса, как хлорид диметилалюминия (Me_2AlCl) или дихлорид этилалюминия (EtAlCl_2)¹⁵⁷². Кислоты Льюиса увеличивают скорость реакции и активируют альдегиды¹⁵⁷³. Использование оптически активных катализаторов позволяет синтезировать оптически активные продукты реакции с высокой энантиомерной чистотой¹⁵⁷⁴.



В родственной реакции алкены присоединяют к альдегидам и кетонам, получая восстановленные спирты (96). Этого также можно достичь несколькими способами¹⁵⁷⁵, в частности обработкой SmI_2 ¹⁵⁷⁶ или Zn и Me_3SiCl ¹⁵⁷⁷, а также электрохимическим¹⁵⁷⁸ или фотохимическим путем¹⁵⁷⁹. Большинство этих методов используют для внутримолекулярного присоединения, и, как правило, реакции протекают через образование свободнорадикальных интермедиатов.

¹⁵⁶⁸ См. Ben Salem, R.; Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1575. Имеются данные о том, что механизм несколько сложнее, чем показано здесь: Kwart, H.; Brechbiel, M. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3353.

¹⁵⁶⁹ Также см. Achmatowicz, Jr., O.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1228; Ben Salem, R.; Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1575; Papadopoulos, M.; Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 2773.

¹⁵⁷⁰ См. Cartaya-Marin, C. P.; Jackson, A. C.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2443.

¹⁵⁷¹ Jackson, A. C.; Goldman, B. E.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3988.

¹⁵⁷² См. Song, Z.; Beak, P. *J. Org. Chem.* 1990, 112, 8126.

¹⁵⁷³ Benner, J. P.; Gill, G. B.; Parrott, S. J.; Wallace, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 291, 315, 331.

¹⁵⁷⁴ Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3949.

¹⁵⁷⁵ См. Ujikawa, O.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2837; Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1178–1179.

¹⁵⁷⁶ Ujikawa, O.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2837.

¹⁵⁷⁷ Corey, E. J.; Pyne, S. G. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 2821.

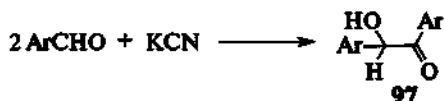
¹⁵⁷⁸ См. Shono, T.; Kashimura, S.; Mori, Y.; Hayashi, T.; Soejima, T.; Yamaguchi, Y. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 6001.

¹⁵⁷⁹ См. Belotti, D.; Cossy, J.; Pete, J. P.; Portella, C. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4196.

Известна аза-реакция Принса, катализируемая $TiCl_4$ или I_2 ¹⁵⁸⁰. OS IV, 786. См. также OS VII, 102.

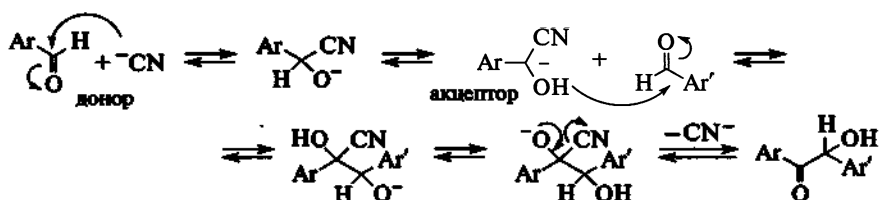
16-55 Бензоиновая конденсация

Бензоиновая конденсация альдегидов



При обработке некоторых альдегидов цианид-ионами по реакции, называемой *бензоиновой конденсацией*, образуются бензоины (97). Конденсацию можно рассматривать как реакцию, включающую присоединение одной молекулы альдегида к группе $\text{C}=\text{O}$ другой молекулы. Реакция осуществима только с ароматическими альдегидами, да и то не со всеми из них¹⁵⁸¹, а также с глиоксалями (RCHOCHO). Две молекулы альдегида, по-видимому, выполняют различные функции. Та молекула, которая не содержит связи $\text{C}-\text{H}$ в продукте, называется *донором*, поскольку она отдает свой водород атому кислорода другой молекулы — *акцептора*. Некоторые альдегиды способны выполнять лишь одну из этих функций и поэтому не могут давать гомоконденсации, хотя вступают в реакцию с другим альдегидом. Например, *n*-диметиламинобензальдегид не может быть акцептором, а только лишь донором. Поэтому он не дает гомоконденсации, но вступает в реакцию с бензальдегидом, который может выполнять обе функции, но является более активным акцептором, чем донором. Соли *N*-алкил-3-метилимидазолия катализируют реакцию¹⁵⁸² как твердофазные катализаторы на основе имидазола¹⁵⁸³.

Ниже представлен общепринятый механизм¹⁵⁸⁴, который был предложен Лэпвортом в 1903 г.¹⁵⁸⁵:



Эта реакция обратима. Ключевая стадия — потеря альдегидом протона — осуществима, поскольку кислотность связи $\text{C}-\text{H}$ возрастает в результате электроноакцепторного действия группы CN . Таким образом, цианид-ион оказывается высокоспецифичным катализатором для этой реакции,

¹⁵⁸⁰ Shimizu, M.; Baba, T.; Toudou, S.; Hachiya, I. *Chem. Lett.* 2007, 36, 12.

¹⁵⁸¹ См. обзор: Ide, W. S.; Buck, J. S. *Org. React.* 1948, 4, 269.

¹⁵⁸² Xu, L.-W.; Gao, Y.; Yin, J.-J.; Li, L.; Xia, C.-G. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 5317. См. также Iwamoto, K.; Kimura, H.; Oike, M.; Sato, M. *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6, 912; Iwamoto, K.; Hamaya, M.; Hashimoto, N.; Kimura, H.; Suzuki, Y.; Sato, M. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 7175.

¹⁵⁸³ Storey, J. M. D.; Williamson, C. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 7337.

¹⁵⁸⁴ См. Kuebrich, J. P.; Schowen, R. L.; Wang, M.; Lupes, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1214.

¹⁵⁸⁵ Lapworth, A. *J. Chem. Soc.* 1903, 83, 995; 1904, 85, 1206.

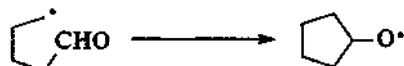
поскольку обладает уникальной способностью выполнять сразу три функции: (1) он действует как нуклеофил; (2) его электроноакцепторные свойства способствуют потере протона альдегидом; (3) осуществив первые две функции, он затем выступает в качестве уходящей группы. Реакцию могут катализировать также некоторые соли тиазолия¹⁵⁸⁶. В этом случае можно использовать и алифатические альдегиды¹⁵⁸⁷ (получающиеся продукты называются *ацилоинами*), а смеси алифатических и ароматических альдегидов дают смешанные α -гидроксикетоны¹⁵⁸⁸.

Реакцию можно проводить и в отсутствие цианида, используя бензоилированные циангидрины в качестве одного из компонентов в условиях катализа с фазовым переносом. Таким путем получают продукты реакции для альдегидов, обычно не вступающих в гомоконденсацию¹⁵⁸⁹. Конденсацию также можно проводить с отличной энантиоселективностью с использованием бензоилформатдекарбоксилазы¹⁵⁹⁰. Энантиомерно чистые соли тиазолия применяли в качестве катализаторов в энантио-селективной бензоиновой конденсации¹⁵⁹¹. Сообщалось о применении N-гетероциклических карбеновых катализаторов для асимметрической индукции¹⁵⁹².

«Смешанную» бензоиновую конденсацию можно проводить при использовании силлкетонов $[\text{ArC}(=\text{O})\text{SiMe}_2\text{Ph}]$ и альдегидов в присутствии La-катализатора¹⁵⁹³. Реакция ацилсиланов с альдегидами, катализируемая цианидами металлов, известна как *силлбензоиновая реакция*¹⁵⁹⁴.

OS I, 94; VII, 95.

16-56 Присоединение радикалов к соединениям со связями $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{C}=\text{N}$



Радикальная циклизация не ограничивается реакциями по связям $\text{C}=\text{C}$ (см. 15-29 и 15-30), известны реакции как с $\text{C}=\text{N}$ -функциональной группой, так и $\text{C}=\text{O}$. Реакция $\text{MeON}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$ с Bu_3SnH и ДАК, например, ведет к *транс*-2-(метоксамин)циклопентанолу с хорошим выходом¹⁵⁹⁵.

¹⁵⁸⁶ См. Diederich, F.; Lutter, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8438. Также см. Lappert, M. F.; Maskell, R. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 580.

¹⁵⁸⁷ Kuhlmann, H. *Org. Synth.* VII, 95; Matsumoto, T.; Ohishi, M.; Inoue, S. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 603.

¹⁵⁸⁸ Stetter, H.; Dämbkes, G. *Synthesis* 1977, 403.

¹⁵⁸⁹ Rozwadowska, M. D. *Tetrahedron* 1985, 41, 3135.

¹⁵⁹⁰ Demir, A. S.; Dünnwald, T.; Iding, H.; Pohl, M.; Müller, M. *Tetrahedron Asymmetry* 1999, 10, 4769.

¹⁵⁹¹ Enders, D.; Han, J. *Tetrahedron Asymmetry* 2008, 19, 1367; O'Toole, S. E.; Connon, S. J. *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 3584; Baragwanath, L.; Rose, C. A.; Zeitler, K.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 9214.

¹⁵⁹² Enders, D.; Niemeier, O.; Balensiefer, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 1463. См. также Mavis, M. E.; Yolacan, C.; Aydogu, F. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 4509.

¹⁵⁹³ Bausch, C. C.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4283.

¹⁵⁹⁴ Linghu, X.; Bausch, C. C.; Jeffrey S.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 1833.

¹⁵⁹⁵ Tormo, J.; Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 201.

Сопряженные кетоны присоединяются к альдегидам по β -атому углерода в условиях радикального процесса (2 мол. экв. Bu_3SnH и 0,1 экв. CuCl) с образованием β -гидроксикетонов¹⁵⁹⁶.

В родственных реакциях диазосоединения присоединяются к кетонам, давая аллены¹⁵⁹⁷.

Присоединение радикалов по связи $\text{C}=\text{N}$ соединения $\text{R}-\text{C}=\text{N}-\text{SPh}$ ¹⁵⁹⁸ или $\text{R}-\text{C}=\text{N}-\text{OBz}$ ¹⁵⁹⁹ ведет к циклическим иминам. Радикальное присоединение к простым иминам приводит к аминокислотам¹⁶⁰⁰. Радикалы также присоединяются и к карбонильной группе фенилтиозэфиров, давая циклические кетоны¹⁶⁰¹. Углерод-центрированные радикалы присоединяются к иминам¹⁶⁰². Реакция алкилгалогенидов с BEt_3 в водном метаноле, например, приводит к продукту присоединения к иминам — алкилированному амину¹⁶⁰³.

Вторичные алкилиодиды присоединяются к О-алкилоксидам в присутствии BEt_3 и ДАК. Эту методику используют для превращения $\text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}=\text{NOBn}$ в $\text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{R})\text{NOBn}$ ¹⁶⁰⁴. Бензилгалогениды присоединяются к иминам в фотохимических условиях в присутствии 1-бензил-1,4-дигидроникотинамида¹⁶⁰⁵ или BEt_3 в водном метаноле¹⁶⁰⁶. Третичные алкилиодиды присоединяются к эфирам оксидов при обработке $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ в присутствии BEt_3/O_2 ¹⁶⁰⁷. О-Трилоксимы 5- и 6-иодальдегидов подвергаются радикальной циклизации с образованием оксидов¹⁶⁰⁸ (см. также реакцию 15-30). Энантиоселективные реакции радикального присоединения используют хиральные аммониевые соли¹⁶⁰⁹. Катализируемые марганцем реакции аллилиодидов с хиральными N-ацилгидразонами ведут к хиральным производным гидразинов¹⁶¹⁰.

N,N-Диметиланилин реагирует с альдегидами в фотохимических условиях по типу ацильного присоединения к атому углерода одной из метильных групп¹⁶¹¹. Реакция PhNMe_2 с бензальдегидом, например, дает после гидролиза $\text{PhN}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$.

1596 Ooi, T.; Doda, K.; Sakai, D.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2133.

1597 Li, C.-Y.; Wang, X.-B.; Sun, X.-L.; Tang, Y.; Zheng, J.-C.; Xu, Z.-H.; Zhou, Y.-G.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 1494.

1598 Boivin, J.; Fouquet, E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* 1994, 50, 1745.

1599 Boivin, J.; Schiano, A.-M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 249.

1600 Bowman, W. R.; Stephenson, P. T.; Terrett, N. K.; Young, A. R. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 6369.

1601 Kim, S.; Jon, S. Y. *Chem. Commun.* 1996, 1335.

1602 См. обзор: Friestad, G. K. *Tetrahedron* 2001, 57, 5461.

1603 Miyabe, H.; Ueda, M.; Naito, T. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5043.

1604 Miyabe, H.; Ueda, M.; Yoshioka, N.; Yamakawa, K.; Naito, T. *Tetrahedron* 2000, 56, 2413.

1605 Jin, M.; Zhang, D.; Yang, L.; Liu, Y.; Liu, Z. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 7357.

1606 McNabb, S. B.; Ueda, M.; Naito, T. *Org. Lett.* 2004, 6, 1911.

1607 Halland, N.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2001, 1290.

1608 Clive, D. L. J.; Pham, M. P.; Subedi, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 2713.

1609 Jang, D. O.; Kim, S. Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 16152.

1610 Friestad, G. K.; Marié, J.-C.; Suh, Y. S.; Qin, J. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 7016.

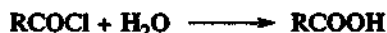
1611 Kim, S. S.; Mah, Y. J.; Kim, A. R. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8315.

16.2.2. Реакции ацильного замещения

А. Нуклеофилы O, N и S

16-57 Гидролиз ацилгалогенидов

Гидроксид-де-галогенирование



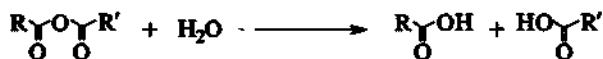
Ацилгалогениды очень реакционноспособны, поэтому гидролиз проходит легко¹⁶¹². Большинство ацилгалогенидов простых кислот следует хранить в безводных условиях, так как они реагируют с влагой воздуха. Поэтому обычно вода оказывается достаточно сильным нуклеофилом для проведения реакции гидролиза, хотя в отдельных случаях необходимо использовать гидроксид-ион. Реакция, как правило, не имеет синтетической ценности, так как ацилгалогениды обычно получают из кислот. Реакционная способность ацилгалогенидов изменяется в следующем ряду: $\text{F} < \text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$ ¹⁶¹³. При использовании в качестве нуклеофила карбоновой кислоты возможна реакция обмена (см. реакцию 16-79). Реакция гидролиза¹⁶¹³ протекает по механизму либо S_N1 , либо тетраэдрическому. Первому из них способствует использование сильнополярных растворителей и отсутствие сильных нуклеофилов¹⁶¹⁴. В некоторых случаях есть доказательства механизма S_N2 ¹⁶¹⁵.

Гидролиз ацилгалогенидов обычно не катализируется кислотами, за исключением ацилфторидов, когда образование водородной связи может способствовать отщеплению фтора¹⁶¹⁶. Есть несколько методов, пригодных для гидролиза ацилфторидов¹⁶¹⁷.

OS II, 74.

16-58 Гидролиз ангидридов

Гидроксид-де-ацилокси-замещение



Гидролиз ангидридов протекает несколько труднее, чем гидролиз ацилгалогенидов, но и в этом случае вода обычно оказывается достаточно сильным нуклеофилом. Реакция, как правило, отвечает тетраэдрическому

¹⁶¹² См. Bentley, T. W.; Shim, C. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1993, 1659.

¹⁶¹³ Talbot, R. J. E. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 10; Elsevier, NY, 1972, pp. 226–257. См. Kivinen, A. в Patai, S. *The Chemistry of Acyl Halides*, Wiley, NY, 1972, pp. 177–230.

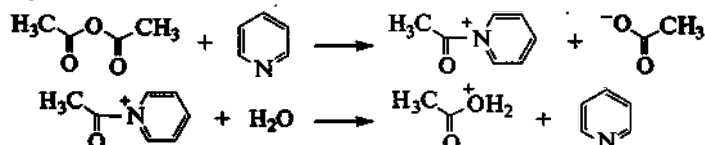
¹⁶¹⁴ Bender, M. L.; Chen, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 30. См. также Song, B. D.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8470; Bentley, T. W.; Koo, I. S.; Norman, S. J. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1604.

¹⁶¹⁵ Guthrie, J. P.; Pike, D. C. *Can. J. Chem.* 1987, 65, 1951. См. также Lee, I.; Sung, D. D.; Uhm, T. S.; Ryu, Z. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1989, 1697.

¹⁶¹⁶ Bevan, C. W. L.; Hudson, R. F. *J. Chem. Soc.* 1953, 2187; Satchell, D. P. N. *J. Chem. Soc.* 1963, 555.

¹⁶¹⁷ Motie, R. E.; Satchell, D. P. N.; Wassef, W. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1992, 859; 1993, 1087.

механизму¹⁶¹⁸. Механизм S_N1 может осуществляться только в кислотных условиях, да и то не всегда¹⁶¹⁹. Гидролиз ангидридов можно катализировать и основаниями. Конечно, гидроксид-ион атакует более энергично, чем вода, но эту реакцию могут катализировать и другие основания. Такой процесс, называемый *нуклеофильным катализом* (см. 16.1.1, п. 4), состоит из двух последовательных актов тетраэдрического механизма. Например, пиридин катализирует гидролиз уксусного ангидрида следующим образом¹⁶²⁰:

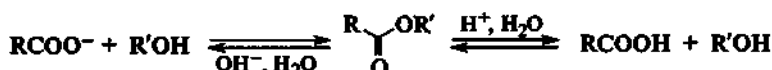


Многие другие нуклеофилы аналогично катализируют эту реакцию.

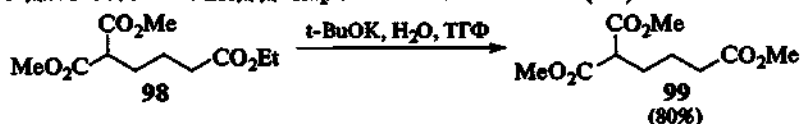
OS I, 408; II, 140, 368, 382; IV, 766, V, 8, 813.

16-59 Гидролиз сложных эфиров

Гидрокси-де-алкоксилирование



Гидролиз сложных эфиров обычно катализируется как кислотами, так и основаниями. Поскольку группа OR обладает более слабыми нуклеофутными свойствами, чем галогены или OCOR, вода не гидролизует большинство сложных эфиров. При катализе основаниями атакующей частицей служит более сильный нуклеофил — OH^- . Эта реакция носит название *омыления* и приводит к соли кислоты. Кислоты катализируют реакцию за счет того, что положительный заряд атома углерода карбонильной группы становится больше, и, следовательно, он легче подвергается атаке нуклеофилом. Обе реакции обратимы, и поэтому практической ценностью обладают только тогда, когда равновесие удастся каким-либо способом сместить вправо. А поскольку образование соли — один из таких способов, гидролиз сложных эфиров в препаративных целях почти всегда проводят в щелочных растворах, за исключением тех случаев, когда вещество неустойчиво к действию оснований. Однако селективный щелочной гидролиз сложного этилового эфира даже в случае соединения **98** дает 80%-й выход дикарбометоксикислоты (**99**)¹⁶²¹.



¹⁶¹⁸ См. Satchell, D. P. N.; Wassef, W. N.; Bhatti, Z. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1993, 2373.

¹⁶¹⁹ Satchell, D. P. N. *Q. Rev. Chem. Soc.* 1963, 17, 160, pp. 172–173. См. Talbot, R. J. E. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 10, Elsevier, NY, 1972, pp. 280–287.

¹⁶²⁰ См. Deady, L. W.; Finlayson, W. L. *Aust. J. Chem.* 1983, 36, 1951.

¹⁶²¹ Wilk, B. K. *Synth. Commun.* 1996, 26, 3859.

Гидролиз эфиров можно также катализировать¹⁶²² ионами металлов, циклодекстринами¹⁶²³, энзимами¹⁶²⁴ и нуклеофилами¹⁶²¹. Другие реагенты, использующиеся для расщепления эфиров: Dowex-50¹⁶²⁵, Me_3SiI ¹⁶²⁶ и InCl_3 на влажном силикагеле в условиях микроволнового облучения¹⁶²⁷. Эфиры фенолов расщепляются обычно быстрее, чем эфиры алифатических кислот. Можно использовать реагент Sm/I_2 при -78°C ¹⁶²⁸ и ацетат аммония в водном метаноле¹⁶²⁹, Amberlyst-15 в метаноле¹⁶³⁰, а эфиры фенолов селективно гидролизуются в присутствии алкильных эфиров на оксиде алюминия в условиях микроволнового облучения¹⁶³¹. Алиловые эфиры расщепляются DMCO-I_2 ¹⁶³². Тиофенол с K_2CO_3 в N-метилпирролидоне количественно превращает метилбензоат в бензойную кислоту¹⁶³³. Алиловые эфиры расщепляются 2% Me_3SiOTf в дихлорметане¹⁶³⁴, $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}-\text{NaI}$ ¹⁶³⁵ и NaHSO_4 -силикагель¹⁶³⁶. В эту реакцию вступают также и лактоны¹⁶³⁷ (хотя гидроксикислоты, получающиеся из 5- и 6-членных лактонов, часто самопроизвольно вновь лактонизируются), а тиоловые эфиры (RCOSR') дают тиолы R'SH . Типичные реагенты для последнего превращения: NaSMc в метаноле¹⁶³⁸, боргидридная ионообменная смола — Pd(OAc)_2 для восстановительного расщепления эфиров тиолов в тиолы¹⁶³⁹ и TiCl_4/Zn для превращения фенилтиоацетатов в тиофенолы¹⁶⁴⁰. Стерически затрудненные сложные эфиры гидролизуются с трудом (см. т. 2, разд. 10.7.1), хотя эту реакцию можно осуществить с помощью смеси 2 экв. $t\text{-BuOK}$ с 1 экв. воды¹⁶⁴¹. Такие эфиры можно также расщепить последовательной обработкой бромидом

¹⁶²² Список катализаторов и реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1959–1968

¹⁶²³ См. Bender, M. L.; Komiya, M. *Cyclodextrin Chemistry*, Springer, NY, 1978, pp. 34–41. Механизм представлен в Saenger, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1980, 19, 344.

¹⁶²⁴ Обзор по гидролизу сложных эфиров, катализируемому эстеразой свиной печени: Zhu, L.; Tedford, M. C. *Tetrahedron* 1990, 46, 6587; Ohno, M.; Otsuka, M. *Org. React.* 1989, 37, 1. См. Wong, C. *Science* 1989, 244, 1145; Whitesides, G. M.; Wong, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1985, 24, 617; Barbayanni, E.; Fotakopoulou, I.; Schmidt, M.; Constantinou-Kokotou, V.; Bornscheuer, U. T.; Kokotos, G. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 8730; Fotakopoulou, I.; Barbayanni, E.; Constantinou-Kokotou, V.; Bornscheuer, U. T.; Kokotos, G. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 782.

¹⁶²⁵ Basu, M. K.; Sarkar, D. C.; Ranu, B. C. *Synth. Commun.* 1989, 19, 627.

¹⁶²⁶ См. Olah, G. A.; Husain, A.; Singh, B. P.; Mehrotra, A. K. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3667.

¹⁶²⁷ Ranu, B. C.; Dutta, P.; Sarkar, A. *Synth. Commun.* 2000, 30, 4167.

¹⁶²⁸ Yanada, R.; Negoro, N.; Bessho, K.; Yanada, K. *Synlett* 1995, 1261.

¹⁶²⁹ Ramesh, C.; Mahender, G.; Ravindranath, N.; Das, B. *Tetrahedron* 2003, 59, 1049.

¹⁶³⁰ Das, B.; Banerjee, J.; Ramu, R.; Pal, R.; Ravindranath, N.; Ramesh, C. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 5465.

¹⁶³¹ Varma, R. S.; Varma, M.; Chatterjee, A. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1993, 999.

¹⁶³² Taksande, K. N.; Sakate, S. S.; Lokhande, P. D. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 643.

¹⁶³³ Sharma, L.; Nayak, M. K.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron* 1999, 55, 9595.

¹⁶³⁴ Nishizawa, M.; Yamamoto, H.; Seo, K.; Imagawa, H.; Sugihara, T. *Org. Lett.* 2002, 4, 1947.

¹⁶³⁵ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, C. V.; Chand, P. K.; Prasad, A. R. *Synlett* 2002, 137.

¹⁶³⁶ Ramesh, C.; Mahender, G.; Ravindranath, N.; Das, B. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1465.

¹⁶³⁷ См. Kaiser, E. T.; Kézdy, F. J. *Prog. Bioorg. Chem.* 1976, 4, 239, pp. 254–265.

¹⁶³⁸ Wallace, O. B.; Springer, D. M. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2693.

¹⁶³⁹ Choi, J.; Yoon, N. M. *Synth. Commun.* 1995, 25, 2655.

¹⁶⁴⁰ Jin, C. K.; Jeong, H. J.; Kim, M. K.; Kim, J. Y.; Yoon, Y.-J.; Lee, S.-G. *Synlett* 2001, 1956.

¹⁶⁴¹ Gassman, P. G.; Schenk, W. N. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 918.

пинка, а затем водой¹⁶⁴², силикагелем в кипящем толуоле¹⁶⁴³ и оксидом алюминия в условиях микроволнового облучения¹⁶⁴⁴. Для эфиров, нерастворимых в воде, скорость омыления можно существенно увеличить при использовании ультразвука¹⁶⁴⁵ и проведения двухфазных реакций¹⁶⁴⁶.

Ферментативный гидролиз двухзамещенных сложных эфиров диэстеразой дает гидроксиэфиры¹⁶⁴⁷, а селективный гидролиз диметилсукцината до монометилового эфира янтарной кислоты был проведен водным NaOH в ТГФ¹⁶⁴⁸. Гидролиз виниловых эфиров приводит к кетонам, а реакция С-замещенных винилацетатов эстеразой, выделенной из *Marchantia polymorpha*, дает замещенные кетоны с высокой энантиоселективностью¹⁶⁴⁹. Показано, что трифлат скандия гидролизует α -ацетоксикетоны до α -гидроксикетонов¹⁶⁵⁰.

Ингольд¹⁶⁵¹ классифицировал катализируемые кислотами или основаниями реакции гидролиза сложных эфиров (а также реакции этерификации, так как это обратимые реакции, и поэтому они отвечают одним и тем же механизмам) на восемь групп в зависимости от механизма (табл. 16.3)^{1651,1652} на основании следующих критериев: катализ кислотой или основанием; порядок реакции — моно- или бимолекулярная; ацильное или алкильное расщепление¹⁶⁵³. Реакции всех восьми групп идут по S_N1 , S_N2 или тетраэдрическому механизму. Катализируемые кислотами реакции не только обратимы (что указано с помощью стрелок обратимости), но и симметричны, т.е. механизм этерификации в точности совпадает с механизмом гидролиза, достаточно лишь заменить R на H. Внутренние переносы электрона, такие, как изображены для Б и В, могут в действительности происходить и с участием растворителя. Имеется множество физических доказательств того, что первоначально сложные эфиры протонируются по карбонильному атому кислорода, а не по атому кислорода, соединенному с алкильной группой (т. 1, гл. 8, ссылка 17). Тем не менее для механизма $A_{AC}1$ изображено образование интермедиата А, представляющего собой протонированный эфир, так

¹⁶⁴² Wu, Y.-g.; Limburg, D. C.; Wilkinson, D. E.; Vaal, M. J.; Hamilton, G. S. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 2847.

¹⁶⁴³ Jackson, R. W. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 5163.

¹⁶⁴⁴ Ley, S. V.; Mynett, D. M. *Synlett* 1993, 793.

¹⁶⁴⁵ Moon, S.; Duchin, L.; Cooney, J. V. *Tetrahedron Lett.* 1979, 3917.

¹⁶⁴⁶ Loupy, A.; Pedoussaut, M.; Sansoulet, J. J. *Org. Chem.* 1986, 51, 740.

¹⁶⁴⁷ См. Nair, R. V.; Shukla, M. R.; Patil, P. N.; Salunkhe, M. M. *Synth. Commun.* 1999, 29, 1671.

¹⁶⁴⁸ Niwayama, S. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5834.

¹⁶⁴⁹ Hirata, T.; Shimoda, K.; Kawano, T. *Tetrahedron Asymmetry* 2000, 11, 1063.

¹⁶⁵⁰ Kajiro, H.; Mitamura, S.; Mori, A.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1999, 72, 1553.

¹⁶⁵¹ Ingold, C. K. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2d ed., Cornell University Press, Ithaca, NY, 1969, pp. 1129–1131.

¹⁶⁵² Как указано здесь, обозначения согласно ИЮПАК для $B_{AC}1$ и $B_{AL}1$ одинаковы, но в п. А.2 добавляются дополнительные символы, чтобы их можно было различить. См. правила ИЮПАК: Guthrie, R. D. *Pure Appl. Chem.* 1989, 61, 23, p. 49.

¹⁶⁵³ Kirby, A. J. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 10, 1972, pp. 57–207; Eyrando, E. K. в Patai, S. *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, Wiley, NY, 1969, pp. 505–588.

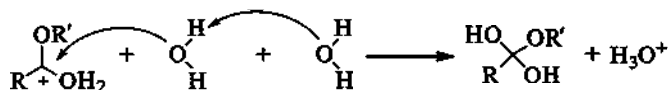
Таблица 16.3. Классификация механизмов реакций гидролиза и реакций этерификации

Классификация по Ингольду		По номенклатуре ИЮПАК ^a	Обозначение
$A_{AC}1$	$R-C(=O)OR' \xrightleftharpoons{H^+} R-C(=O^+H)OR' \xrightleftharpoons[R'OH]{\text{медленно}} R-C^+(OH)OR' \xrightleftharpoons[H]{H_2O} R-C(=O)OH \xrightleftharpoons{H^+} R-C(=O)OH$ А	$A_h + D_N + A_N + D_h$	S_N1
$A_{AC}2$	$R-C(=O)OR' \xrightleftharpoons{H^+} R-C(=O^+H)OR' \xrightleftharpoons[H]{H_2O} R-C(OH)(OR')_2 \xrightleftharpoons[R'OH]{\text{медленно}} R-C(OH)(OR')_2 \xrightleftharpoons{H^+} R-C(=O)OH$ Б В	$A_h + A_N + A_h D_h + D_h$	Тетраэдрический
$A_{AL}1$	$R-C(=O)OR' \xrightleftharpoons{H^+} R-C(=O^+H)OR' \xrightleftharpoons{H_2O} R-C(=O)OH + R'^+ \xrightleftharpoons[H]{\text{медленно}} RO_2 \xrightleftharpoons{H^+} R'OH$	$A_h + D_N + A_N + D_h$	S_N1
$A_{AL}2$	$R-C(=O)OR' \xrightleftharpoons{H^+} R-C(=O^+H)OR' \xrightleftharpoons[H]{H_2O} R-C(=O)OH + R'OH_2^+ \xrightleftharpoons{H^+} R'OH$	$A_h + A_N D_N + D_h$	S_N2
$B_{AC}1$	$R-C(=O)OR' \xrightarrow{\text{медленно}} R-C^+(OH)OR' + ^-OR' \xrightarrow{OR'^-} R-C(=O)OH + OR'^- \longrightarrow R-C(=O)O^- + HOR'$	$D_N + A_N + A_{xh} D_h$	S_N1
$B_{AC}2$	$R-C(=O)OR' \xrightarrow[\text{медленно}]{OH^-} R-C(OH)(OR')O^- \longrightarrow R-C(=O)OH + OR'^- \longrightarrow R-C(=O)O^- + HOR'$	$A_N + D_N + A_{xh} D_h$	Тетраэдрический
$B_{AL}1$	$R-C(=O)OR' \xrightarrow{\text{медленно}} R-C(=O)O^- + R' \xrightarrow{H_2O} R'OH_2^+ \xrightarrow{OH^-} R'OH$	$D_N + A_N + A_{xh} D_h$	S_N1
$B_{AL}2$	$R-C(=O)OR' \xrightarrow{OH^-} R-C(=O)O^- + R'OH$	$A_N D_N$	S_N2

^a См. ссылку 1652.Адаптировано из *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2d ed. Cornell University Press, Ithaca, NY, 1969, pp. 1129–1131, edited by Ingold, C. K. Copyright © 1969, Cornell University. Публикуется с разрешения Cornell University Press.

как здесь трудно представить себе OR' в качестве уходящей группы. Реакция, конечно, может идти и через такой интермедиат, даже если он присутствует в исчезающе малой концентрации. Обозначения $A_{AC}1$ и др. введены Ингольдом. Механизмы $A_{AC}1$ и $A_{AC}2$ обозначают также $A1$ и $A2$ соответственно. Следует отметить, что механизм $A_{AC}1$ для этого типа субстратов в действительности не отличается от S_N1cA , а $A_{AC}2$ — от S_N2cA . Некоторые авторы используют обозначения $A1$ и $A2$ для всех типов нуклеофильного замещения, в которых на начальной стадии уходящая группа присоединяет протон. При изображении катализируемых основаниями реакций стрелки обратимости не поставлены, поскольку такие процессы обратимы лишь теоретически. Реакции гидролиза, проходящие в нейтральной среде, протекают по механизмам типа Б. С использованием молекулярной динамики было показано, что «скорость гидролиза метилформата в чистой воде определяется механизмами, включающими совместный катализ генерированными за счет автоионизации ионами гидроксида и гидроксония; процесс, как известно, имеет свободную энергию активации 23,8 ккал/моль (99,6 кДж/моль)»¹⁶⁵⁴.

Из восьми приведенных механизмов при гидролизе сложных эфиров карбоновых кислот реально наблюдались лишь семь. Не был обнаружен механизм $B_{AC}1$ ¹⁶⁵⁵. Наиболее часто катализируемые основаниями реакции протекают по механизму $B_{AC}2$, а катализируемые кислотами — по $A_{AC}2$ ¹⁶⁵⁶, т. е. по тетраэдрическому механизмам. И в обоих происходит отщепление ацильной группы. Доказательством этого служат следующие факты: (1) гидролиз в $H_2^{18}O$ приводит к вхождению метки в кислоту, а не в спирт¹⁶⁵⁷; (2) эфиры с хиральной группой R' дают спирты с сохранением конфигурации¹⁶⁵⁸; (3) алильные группы R' не претерпевают алильной перегруппировки¹⁶⁵⁹; (4) неопентильная группа R' не перегруппировывается¹⁶⁶⁰. Все это указывает на то, что связь $O-R'$ не разрывается. Следовательно, для осуществления механизма $A_{AC}2$ необходимо две молекулы воды, как показано на схеме:



Если это так, протонированные производные Б и В не будут образовываться. Этот вывод следует из того, что значение $w \approx 5$ (т. 1, разд. 8.3); в свою очередь это указывает на то, что вода выступает здесь и как донор протонов, и как нуклеофил¹⁶⁶¹. Тримолекулярные процессы редки, но

¹⁶⁵⁴ Gunaydin, H.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 15232.

¹⁶⁵⁵ Это S_N1 -механизм с OR' в качестве уходящей группы, чего реально не происходит.

¹⁶⁵⁶ См. Zimmermann, H.; Rudolph, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1965, 4, 40.

¹⁶⁵⁷ См. Polanyi, M.; Szabo, A. L. *Trans. Faraday Soc.* 1934, 30, 508.

¹⁶⁵⁸ Holmberg, B. *Ber.* 1912, 45, 2997.

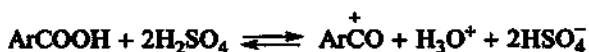
¹⁶⁵⁹ Ingold, C. K.; Ingold, E. H. *J. Chem. Soc.* 1932, 758.

¹⁶⁶⁰ Norton, H. M.; Quayle, O. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1940, 62, 1170.

¹⁶⁶¹ Martin, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 4130. См. также Yates, K. *Acc. Chem. Res.* 1971, 6, 136; Huskey, W. P.; Warren, C. T.; Hogg, J. L. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 59.

в данном случае две молекулы воды уже соединены водородной связью. (Аналогичный механизм, называемый B_{AC3} , также включающий две молекулы воды, был обнаружен для эфиров, гидролизующихся без катализатора¹⁶⁶². Большинство таких эфиров содержат атом галогена в группе R.)

Другой механизм, включающий ацильное расщепление, — это A_{AC1} . Он встречается редко, в тех случаях, когда R имеет очень большой объем, вследствие чего бимолекулярная атака стерически затруднена, и реакция протекает только в ионизирующих растворителях. Этот механизм был продемонстрирован на примере эфиров 2,4,6-триметилбензойной кислоты (мезитиленкарбоновой кислоты). Понижение температуры замерзания серной кислоты в присутствии этой кислоты оказалось в 4 раза больше, чем можно ожидать на основании ее молекулярной массы, что является указанием на равновесие, существующее в растворе:



В сравнимых условиях бензойная кислота дает понижение температуры замерзания, лишь вдвое превышающее предсказанное значение, что указывает на обычную кислотно-основную реакцию. Далее, при выливании в воду сернокислого раствора метилмезитоата образуется мезитойная кислота, тогда как аналогичный раствор метилбензоата при этом не дает бензойной кислоты¹⁶⁶³. Механизм A_{AC1} встречается также и при гидролизе ацетатов фенолов или первичных спиртов в концентрированной (свыше 90%) серной кислоте (при использовании разбавленной кислоты механизм обычный — A_{AC2})¹⁶⁶⁴.

Реакции, в которых происходит расщепление связи алкильной группы с кислородом, представляют собой обычные S_N1 и S_N2 -процессы, в которых уходящей группой выступает OCOR (ацилоксигруппа) или ее сопряженная кислота. Два из трех таких механизмов — B_{AL1} и A_{AL1} — легче всего реализуются, когда R' отщепляется в виде стабильного карбокатиона, т. е. когда R' — третичный алкил, аллил, бензил и т. д. При кислотном катализе большинство сложных эфиров с таким типом алкильной группы (особенно с третичным алкилом) расщепляются по этим механизмам, но даже и для таких субстратов реакции по механизму B_{AL1} идут только в нейтральной или слабощелочной среде, когда скорость атаки гидроксид-ионом настолько понижена, что решающим становится обычно медленно (относительно) протекающее мономолекулярное расщепление. Эти два механизма были доказаны кинетическими исследованиями, использованием метки ^{18}O и изучением изомеризации R'¹⁶⁶⁵. Ацетаты

¹⁶⁶² См. Euranto, E. K.; Kanerva, L. T. *Acta Chem. Scand. Ser. B* 1988, 42 717.

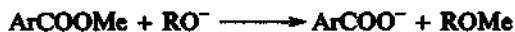
¹⁶⁶³ Treffers, H. P.; Hammett, L. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1937, 59, 1708. Другие доказательства этого механизма приведены в Bender, M. L.; Chen, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 37.

¹⁶⁶⁴ Yates, K. *Acc. Chem. Res.* 1971, 6, 136; Al-Shalchi, W.; Selwood, T.; Tillett J. G. *J. Chem. Res. (S)* 1985, 10.

¹⁶⁶⁵ Обсуждение см. в работе Kirby, A. J. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 9, Elsevier, NY, 1973, pp. 86–101; Ingold, C. K. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd ed., Cornell University Press, Ithaca, NY, 1969, pp. 1137–1142, 1157–1163.

вторичных и бензиловых спиртов гидролизуются по механизму $A_{AC}2$ в разбавленной серной кислоте, а в концентрированной кислоте механизм изменяется на $A_{AL}1$ ¹⁶⁵⁵. Механизм $B_{AL}1$, несмотря на принятое для него обозначение, на самом деле некаталитический (так же как и неизвестный механизм $B_{AC}1$).

Два оставшихся механизма $B_{AL}2$ и $A_{AL}2$ крайне редкие. Механизм $B_{AL}2$ встречается очень редко, так как при этом гидроксид-ион должен атаковать атом углерода алкильной группы и одновременно атом углерода ацильной группы должен быть свободен для атаки¹⁶⁶⁶, а $A_{AL}2$ редкий, так как требует, чтобы вода была нуклеофилом в S_N2 -процессе. Тем не менее оба механизма были обнаружены. Механизм $B_{AL}2$ наблюдался при гидролизе β -лактонов в нейтральных условиях¹⁶⁶⁷ (поскольку разрыв связи C—O в переходном состоянии приводит к раскрытию четырехчленного цикла, что снимает напряжение), при щелочном гидролизе метил-2,4,6-три-*трет*-бутилбензоата¹⁶⁶⁸ и в следующей необычной реакции¹⁶⁶⁹:



Протекание реакций по механизму $B_{AL}2$ легко обнаружить, так как это единственный из шести наблюдаемых механизмов, при котором должно происходить обращение конфигурации R'. Однако в последнем примере механизм становится очевидным из природы продукта, так как простой эфир не может образоваться иным путем. Механизм $A_{AL}2$ описан для кислотного расщепления γ -лактонов¹⁶⁷⁰.

Суммируя все сказанное относительно катализируемых кислотами реакций, можно сказать, что $A_{AC}2$ и $A_{AL}1$ — это наиболее распространенные механизмы, последний из которых реализуется для R', дающих устойчивые карбокатионы, а первый — практически для всех остальных случаев. Механизм $A_{AC}1$ встречается редко и обнаруживается в основном в случае сильных кислот и стерически затрудненных R'. Механизм $A_{AL}2$ еще более редкий. При основном катализе почти универсальным является механизм $B_{AC}2$. По механизму $B_{AL}1$ реакции идут тогда, когда из R' образуются стабильные карбокатионы, да и то только в слабощелочных и нейтральных средах. $B_{AL}2$ встречается крайне редко, а $B_{AC}1$ вообще никогда не наблюдался.

Приведенные выше результаты справедливы и для реакций в растворах. В газовой фазе¹⁶⁷¹ реакции могут идти по-другому. В качестве примера приведем взаимодействие сложных эфиров карбоновых кислот с MeO^- , для которого доказано, что в газовой фазе оно идет исключительно

¹⁶⁶⁶ Douglas, J. E.; Campbell, G.; Wigfield, D. C. *Can. J. Chem.* 1993, 71, 1841.

¹⁶⁶⁷ Cowdrey, W. A.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Masterman, S.; Scott, A. D. *J. Chem. Soc.* 1937, 1264; Long, F. A.; Purchase, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 73, 3267.

¹⁶⁶⁸ Barclay, L. R. C.; Hall, N. D.; Cooke, G. A. *Can. J. Chem.* 1962, 40, 1981.

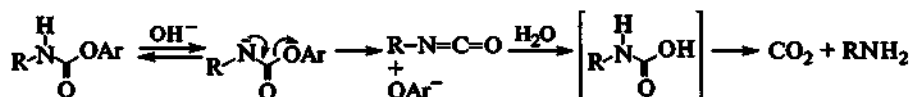
¹⁶⁶⁹ Sneen, R. A.; Rosenberg, A. M. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 2099. См. также Müller, P.; Siegfried, B. *Helv. Chim. Acta* 1974, 57, 987.

¹⁶⁷⁰ Moore, J. A.; Schwab, J. W. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 2331.

¹⁶⁷¹ Takashima, K.; José, S. M.; do Amaral, A. T.; Riveros, J. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1255.

как $B_{AL}2$ -процесс¹⁶⁷² даже в случае арильных сложных эфиров¹⁶⁷³ (это означает, что у арильного субстрата реализуется механизм S_N2). Однако при проведении реакции ариловых эфиров с ионами MeO^- в газовой фазе в условиях, когда каждый из реагентов был сольватирован одной молекулой $MeOH$ или H_2O , наблюдался механизм $B_{AC}2$ ¹⁶⁷².

В особом случае щелочного гидролиза N-замещенных арилкарбаматов механизм другой¹⁶⁷⁴ — он включает отщепление—присоединение¹⁶⁷⁵.



Однако для незамещенных или N,N-дизамещенных арилкарбаматов гидролиз идет обычным путем. Гидролиз сложных эфиров карбоновых кислот, имеющих в α -положении электроноакцепторную группу (например, CN или $COOR$), также может протекать по аналогичному механизму, включающему образование кетена в качестве интермедиата¹⁶⁷⁶. Эти механизмы отщепления—присоединения называют обычно $E1cB$, так как это обозначение той части механизма, которая относится к элиминированию (т. 4, разд. 17.1.3).

Катализируемый кислотой гидролиз сложных эфиров енолов ($RCOOCR' = CR$) в зависимости от условий реакции¹⁶⁷⁷ может идти либо по нормальному механизму $A_{AC}2$, либо по механизму, включающему первоначальное протонирование углерода при двойной связи, как при гидролизе виниловых эфиров (см. реакцию 10-6)¹⁶⁷⁸. В обоих случаях продуктами являются карбоновая кислота ($RCOOH$) и альдегид или кетон ($R-CHCOR'$).

OS I, 351, 360, 366, 379, 391, 418, 523; II, 1, 5, 53, 93, 194, 214, 258, 299, 416, 422, 474, 531, 549; III, 3, 33, 101, 209, 213, 234, 267, 272, 281, 300, 495, 510, 526, 531, 615, 637, 652, 705, 737, 774, 785, 809 (но см. OS V, 1050), 833, 835; IV, 15, 55, 169, 317, 417, 444, 532, 549, 555, 582, 590, 608, 616, 628, 630, 633, 635, 804; V, 8, 445, 509, 687, 762, 887, 985, 1031; VI, 75, 121, 560, 690, 824, 913, 1024; VII, 4, 190, 210, 297, 319, 323, 356, 411; VIII, 43, 141, 219, 247, 258, 263, 298, 486, 516, 527. Реакции гидролиза сложных эфиров, протекающие в процессе декарбоксилирования, приведены при описании реакции 12-40.

¹⁶⁷² Comisarow, M. *Can. J. Chem.* 1977, 55, 171.

¹⁶⁷³ Fukuda, E. K.; McIver, Jr., R. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 2498.

¹⁶⁷⁴ См. Williams, A.; Douglas, K. T. *Chem. Rev.* 1975, 75, 627.

¹⁶⁷⁵ См. Broxton, T. J.; Chung, R. P. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3112.

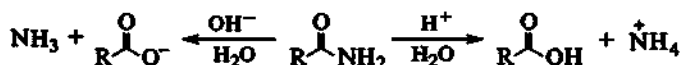
¹⁶⁷⁶ Inoue, T. C.; Bruice, T. C. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 959; Isaacs, N. S.; Najem, T. S. *Can. J. Chem.* 1986, 64, 1140; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1988, 557.

¹⁶⁷⁷ См. Euranto, E. K. *Pure Appl. Chem.* 1977, 49, 1009.

¹⁶⁷⁸ Allen, A. D.; Kitamura, T.; Roberts, K. A.; Stang, P. J.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 622.

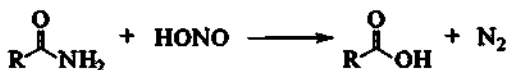
16-60 Гидролиз амидов

Гидрокси-де-аминирование



Незамещенные амиды (RCONH_2) способны гидролизироваться под действием как кислотных, так и основных катализаторов; при этом образуются соответствующая свободная кислота и ион аммония или соль кислоты и аммиак. Аналогично можно гидролизировать N-замещенные (RCONHR') и N,N-дизамещенные амиды (RCONR'_2), причем вместо аммиака получаются первичные и вторичные амины соответственно (или их соли). Скручивание амидной связи ведет к ускорению катализируемых водой реакций гидролиза¹⁶⁷⁹. В реакцию могут вступать также лактамы, имиды, циклические имиды, гидразиды и т. д.

Вода является слишком слабым нуклеофилом для гидролиза большинства амидов¹⁶⁸⁰, так как группа NH_2 обладает еще более низкими нуклеофугными свойствами, чем группа OR ¹⁶⁸¹. Даже в условиях кислотного или основного катализа часто требуется длительное нагревание¹⁶⁸². Обработка первичных амидов фталевым ангидридом при 250 °C и 4 атм дает карбоновую кислоту и фталимид¹⁶⁸³. Гидролиз карбаматов (RNHCO_2R) до соответствующих аминов может быть отнесен к данной главе. Хотя продукт реакции — амин и фрагмент карбоксильной функциональной группы, это превращение представляет собой простой вариант гидролиза амидов. Как правило, используют сильные кислоты [например, трифторуксусную кислоту (в дихлорметане)]¹⁶⁸⁴. Обработка N-Вос-производных ($\text{RNHCO}_2\text{-t-Bu}$) AlCl_3 ¹⁶⁸⁵ или водным раствором *трет*-бутоксид натрия¹⁶⁸⁶ дает амин. В качестве побочных продуктов реакции обычно образуется углекислый газ и изобутилен.



В затруднительных ситуациях аналогично можно использовать азотистую кислоту, NOCl , N_2O_4 ¹⁶⁸⁷ или подобные соединения (только для незамещенных амидов¹⁶⁸⁸). С участием нона диазония (см. реакцию 13-19)

¹⁶⁷⁹ Mujika, J. I.; Mercero, J. M.; Lopez, X. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4445.

¹⁶⁸⁰ См. Zahn, D. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 4020.

¹⁶⁸¹ См. Kahne, D.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 7529.

¹⁶⁸² Список катализаторов и ссылки см. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1976–1977. См. также Bagno, A.; Lovato, G.; Scorrano, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1993, 1091.

¹⁶⁸³ Chemat, F. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3855.

¹⁶⁸⁴ Schwyzer, R.; Costopanagiotis, A.; Sieber, P. *Helv. Chim. Acta* 1963, 46, 870.

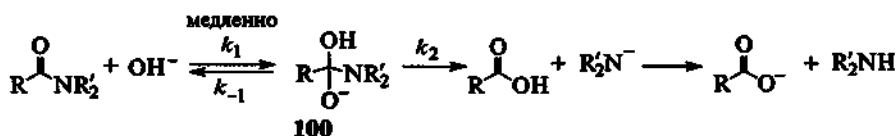
¹⁶⁸⁵ Bose, D. S.; Lakshminarayana, V. *Synthesis* 1999, 66.

¹⁶⁸⁶ Tom, N. J.; Simon, W. M.; Frost, H. N.; Ewing, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 905.

¹⁶⁸⁷ Kim, Y. H.; Kim, K.; Park, Y. J. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 3893.

¹⁶⁸⁸ См. Flynn, D. L.; Zelle, R. E.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 2424.

эти реакции протекают значительно быстрее, чем обычный гидролиз; в случае бензамида взаимодействие с азотистой кислотой происходит в $2,5 \cdot 10^7$ раз быстрее обычного гидролиза¹⁶⁸⁹. Для сложных случаев разработана методика, заключающаяся в действии водного пероксида натрия¹⁶⁹⁰. Согласно еще одному методу, амид обрабатывают водой и *трет*-бутоксидом калия при комнатной температуре¹⁶⁹¹. Было проведено кинетическое исследование щелочного гидролиза производных N-трифторацетиланилинов¹⁶⁹². Гидролиз амидов можно также катализировать нуклеофилами (см. разд. 16.1.1, п. 4).



Те же восемь механизмов, которые обсуждались для гидролиза сложных эфиров в реакции 16-59, применимы и для гидролиза амидов¹⁶⁹³. Реакции гидролиза, катализируемые как кислотами, так и основаниями, по существу, необратимы, так как в обоих случаях образуются соли. В случае основного катализа¹⁶⁹⁴ осуществляется механизм $B_{AC}2$. Имеется множество доказательств реализации этого механизма; они аналогичны доказательствам, обсуждавшимся для гидролиза сложных эфиров. Изучение механизма гидролиза амидов методом молекулярных орбиталей предполагает существование тетраэдрического переходного состояния¹⁶⁹⁵. В некоторых случаях, согласно кинетическим исследованиям, реакция имеет второй порядок по OH^- , т. е. анион 100 может терять еще один протон и давать дианион 101¹⁶⁹⁶. В зависимости от природы R' дианион 101 либо непосредственно расщепляется и дает два аниона (путь *a*), либо до или во время акта расщепления происходит N-протонирование (путь *b*), причем сразу получаются продукты и нет необходимости в завершающей стадии переноса протона¹⁶⁹⁷. Изучение влияния заместителей в ароматическом ядре амидов типа $(\text{CH}_3\text{CONHAr})$ на скорость гидролиза и на соотношение k_{-1}/k_2 привело к выводу, что реакция идет по пути *a*, когда

¹⁶⁸⁹ Ladenheim, H.; Bender, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 1895.

¹⁶⁹⁰ Vaughan, H. L.; Robbins, M. D. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 1187.

¹⁶⁹¹ Gassman, P. G.; Hodgson, P. K. G.; Balchunis, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 1275.

¹⁶⁹² Hibbert, F.; Malana, M. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1992, 755.

¹⁶⁹³ O'Connor, C. Q. *Rev. Chem. Soc.* 1970, 24, 553; Talbot, R. J. E. в Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 9, Elsevier, NY, 1973, pp. 257–280; Challis, B. C.; Challis, J. C. в Zabicky, J. *The Chemistry of Amides*, Wiley, NY, 1970, pp. 731–857.

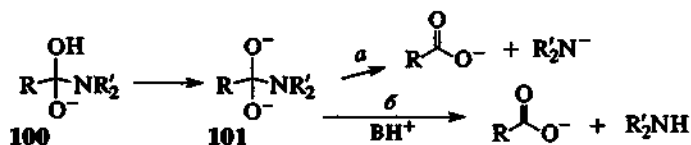
¹⁶⁹⁴ См. DeWolfe, R. H.; Newcomb, R. C. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 3870.

¹⁶⁹⁵ Hori, K.; Kamimura, A.; Ando, K.; Mizumura, M.; Ihara, Y. *Tetrahedron* 1997, 53, 4317. См. Marlier, J. F.; Campbell, E.; Lai, C.; Weber, M.; Reinhardt, L. A.; Cleland, W. W. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3829.

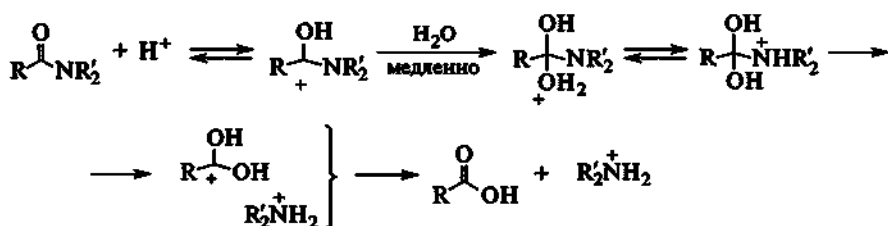
¹⁶⁹⁶ Khan, M. N.; Olagbemiro, T. O. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3695.

¹⁶⁹⁷ Eriksson, S. O. *Acta Chem. Scand.* 1968, 22, 892; *Acta Pharm. Suec.* 1969, 6, 139.

в группе Ag содержатся электроноакцепторные заместители, и по пути б в присутствии электронодонорных групп¹⁶⁹⁸.



Наличие электроноакцепторных групп способствует стабилизации отрицательного заряда на азоте, поэтому уходящей группой может быть NR'_2^- (путь а). В противном случае связь C–N не может разрываться до тех пор, пока не произойдет протонирование атома азота (до или во время разрыва связи), поэтому уходящей группой даже в катализируемой основаниями реакции является не NR'_2^- , а соответствующая сопряженная кислота NHR'_2 (путь б). И хотя ранее было показано, что лимитирующей стадией механизма $B_{AC}2$ является образование аниона 100, это верно лишь при высоких концентрациях основания. При понижении концентрации основания лимитирующей стадией будет превращение 100 или 101¹⁶⁹⁹.



Случай кислотного катализа менее ясен. Реакция обычно имеет второй порядок; кроме того, известно, что амиды протонируются главным образом по кислороду. На основании этих фактов, как правило, считают, что большинство катализируемых кислотами реакций гидролиза амидов протекают по механизму $A_{AC}2$. Еще одним доказательством в пользу этого механизма служит тот факт, что небольшое, но детектируемое количество продукта обмена ^{18}O (см. разд. 16.1.1, п. 3) было обнаружено в катализируемом кислотой гидролизе бензамида¹⁷⁰⁰. (Обмен ^{18}O наблюдался и в катализируемом основанием процессе¹⁷⁰¹, что согласуется с механизмом $B_{AC}2$.) Кинетические исследования показали, что на лимитирующей

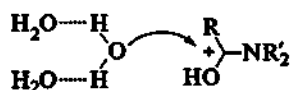
¹⁶⁹⁸ Menger, F. M.; Donohue, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 432; Pollack, R. M.; Dumsha, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 4463; Kijima, A.; Sekiguchi, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1987, 1203.

¹⁶⁹⁹ Schowen, R. L.; Jayaraman, H.; Kershner, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 3373. См. также Bowden, K.; Bromley, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1990, 2103.

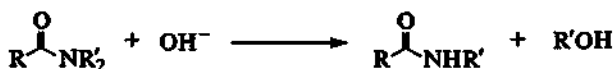
¹⁷⁰⁰ Bennet, A. J.; Slebocka-Tilk, H.; Brown, R. S.; Guthrie, J. P.; Jodhan, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8497.

¹⁷⁰¹ См. Slebocka-Tilk, H.; Bennet, A. J.; Hogg, H. J.; Brown, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 1288; Bennet, A. J.; Slebocka-Tilk, H.; Brown, R. S.; Guthrie, J. P.; Jodhan, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8497.

стадии в реакции участвуют три молекулы воды¹⁷⁰². Следовательно, как и в случае механизма $A_{AL}2$ для гидролиза сложных эфиров (реакция 16-59), в процессе принимают участие дополнительные молекулы воды, например, следующим образом:



Четыре механизма, в которых происходит расщепление связи между атомом азота и алкильной группой (механизмы типа AL), в этой реакции не реализуются. Они невозможны для незамещенных амидов, так как единственной ацильной связью является связь $N-C$. Для N -замещенных и N,N -дизамещенных амидов осуществление таких механизмов возможно, но тогда это уже не гидролиз амидов, а какие-то другие процессы.



Приведенная реакция включает атаку основанием N -алкильной группы с образованием спирта. Редко для N -*трет*-бутиламидов в 98%-й серной кислоте наблюдался механизм $A_{AL}1$ ¹⁷⁰³, а для некоторых амидов, содержащих азогруппы, был постулирован механизм $B_{AL}1$ ¹⁷⁰⁴. Из двух мономолекулярных механизмов с ацильным расщеплением наблюдался только механизм $A_{AC}1$ в концентрированных растворах серной кислоты¹⁷⁰⁵. Конечно, вполне возможно, что реакция диазотирования незамещенных амидов будет следовать тому же механизму, и имеются доказательства, что это действительно так¹⁶⁸⁹.

OS I, 14, 111, 194, 201, 286; II, 19, 25, 28, 49, 76, 208, 330, 374, 384, 457, 462, 491, 503, 519, 612; III, 66, 88, 154, 256, 410, 456, 586, 591, 661, 735, 768, 813; IV, 39, 42, 55, 58, 420, 441, 496, 664; V, 27, 96, 341, 471, 612, 627; VI, 56, 252, 507, 951, 967; VII, 4, 287; VIII, 26, 204, 241, 339, 451.

Окисление альдегидов до карбоновых кислот может идти по нуклеофильному механизму, но чаще оно происходит другим путем (это превращение рассмотрено в реакции 19-23). Расщепление сложных β -кетоефиров под действием оснований и галоформную реакцию тоже можно было бы рассматривать здесь, но эти процессы также относятся к электрофильному замещению, поэтому отнесены к материалу гл. 12 (реакции 12-43 и 12-44).

¹⁷⁰² См. Yates, K.; Stevens, J. B. *Can. J. Chem.* 1965, 43, 529; Yates, K.; Riordan, J. C. *Can. J. Chem.* 1965, 43, 2328.

¹⁷⁰³ Lacey, R. N. *J. Chem. Soc.* 1960, 1633; Druet, L. M.; Yates, K. *Can. J. Chem.* 1984, 62, 2401.

¹⁷⁰⁴ Stodola, F. H. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 178.

¹⁷⁰⁵ См. Barnett, J. W.; O'Connor, C. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 525; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1972, 2378.

Б. Атака группой OR по атому углерода ацильной группы**16-61 Алкоголиз ацилгалогенидов****Алкокси-де-галогенирование**

Реакция ацилгалогенидов со спиртами или фенолами — наилучший общий метод получения сложных эфиров карбоновых кислот. Полагают, что процесс идет по механизму S_N2 ¹⁷⁰⁶, однако, как и для реакции 16-57, механизм может быть S_N1 или тетраэдрическим¹⁶¹³. Можно использовать кислоты Льюиса (например, перхлорат лития)¹⁷⁰⁷. Реакция находит широкое применение и может быть проведена для субстратов, содержащих различные функциональные группы. Для связывания образующегося HX часто добавляют основание. В методе Шоттена—Баумана используется водный раствор щелочи, также часто применяется пиридин. Действительно, пиридин катализирует реакции, идущие по пути нуклеофильного катализа (см. реакцию 16-58). Как R, так и R' могут быть первичными, вторичными или третичными алкилами или арилами. По этой же методике можно приготовить сложные эфиры енолов, хотя при этом возникает конкуренция с C-ацилированием. В сложных случаях, особенно для стерически затрудненных кислот или третичных R', вместо спирта можно использовать алкоксид¹⁷⁰⁸. В качестве катализатора для третичных R' можно применять активированный оксид алюминия¹⁷⁰⁹. Таллиевые соли фенолов дают очень высокие выходы эфиров фенолов¹⁷¹⁰, а BiOCl очень эффективен для получения фенолацетатов¹⁷¹¹. Для стерически затрудненных фенолов применялся межфазный катализ¹⁷¹².

Для сочетания спиртов с ацилхлоридами реакцию проводили с цинком¹⁷¹³. Соединения Zr¹⁷¹⁴ и каталитические количества Cu(acac)₂ с бензоилхлоридом были использованы для синтеза монобензоата этиленгликоля¹⁷¹⁵. В некоторых случаях возможно селективное ацилирование¹⁷¹⁶.

Ацилгалогениды реагируют с тиолами в присутствии Zn с образованием соответствующих тиоэфиров¹⁷¹⁷. Реакция хлорангидридов или ангидридов кислот (см. 16-62) с дифенилдиселенидом в присутствии Sm/CoCl₂¹⁷¹⁸

¹⁷⁰⁶ Bentley, T. W.; Llewellyn, G.; McAlister, J. A. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 7927.

¹⁷⁰⁷ Bandgar, B. P.; Kamble, V. T.; Sadavarte, V. S.; Uppalla, L. S. *Synlett* 2002, 735.

¹⁷⁰⁸ См. Kaiser, E. M.; Woodruff, R. A. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 1198.

¹⁷⁰⁹ Nagasawa, K.; Yoshitake, S.; Amiya, T.; Ito, K. *Synth. Commun.* 1990, 20, 2033.

¹⁷¹⁰ Taylor, E. C.; McLay, G. W.; McKillop, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 2422.

¹⁷¹¹ Ghosh, R.; Maiti, S.; Chakraborty, A. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6775.

¹⁷¹² Ilii, V. O. *Tetrahedron Lett.* 1979, 2431. Другие методы см. в Nekhoroshev, M. V.;

Ivakhnenko, E. P.; Okhlobystin, O. Yu. *J. Org. Chem. USSR* 1977, 13, 608.

¹⁷¹³ Yadav, J. S.; Reddy, G. S.; Srinivas, D.; Himabindu, K. *Synth. Commun.* 1998, 28, 2337.

¹⁷¹⁴ Ghosh, R.; Maiti, S.; Chakraborty, A. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 147.

¹⁷¹⁵ Sirkecioglu, O.; Karliga, B.; Talinli, N. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8483.

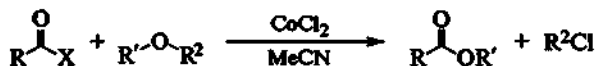
¹⁷¹⁶ Srivastava, V.; Tandon, A.; Ray, S. *Synth. Commun.* 1992, 22, 2703.

¹⁷¹⁷ Meshram, H. M.; Reddy, G. S.; Bindu, K. H.; Yadav, J. S. *Synlett* 1998, 877.

¹⁷¹⁸ Chen, R.; Zhang, Y. *Synth. Commun.* 2000, 30, 1331.

или Sm/CrCl_3 ¹⁷¹⁹ приводит к соответствующим селеновым эфирам (PhSeCOMe).

Ацилгалогениды можно также превратить в эфиры карбоновых кислоты при использовании простых эфиров вместо спиртов в MeCN в присутствии некоторых катализаторов (например, хлорида кобальта(II)¹⁷²⁰, как показано ниже на схеме). Описан вариант реакции с применением уксусного ангидрида (см. также реакцию 16-62)¹⁷²¹.

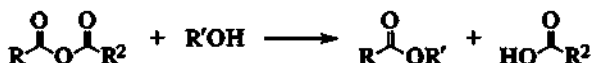


Это метод расщепления простых эфиров (см. также реакцию 10-49).

OS I, 12; III, 142, 144, 167, 187, 623, 714; IV, 84, 263, 478, 479, 608, 616, 788; V, 1, 166, 168, 171; VI, 199, 259, 312, 824; VII, 190; VIII, 257, 516.

16-62 Алкоголиз ангидридов

Алкокси-де-ацилокси-замещение



Возможности этого метода такие же, как и реакции 16-61. И хотя ангидриды немного менее реакционноспособны, чем ацилгалогениды, их часто используют для получения сложных эфиров. В качестве катализаторов применяют кислоты¹⁷²², кислоты Льюиса¹⁷²³ и основания (например, пиридин)¹⁷²⁴. Обработка бензиловых спиртов уксусным ангидридом и NiCl_2 в условиях микроволнового облучения позволяет получать соответствующие ацетаты¹⁷²⁵. Сообщалось о синтезе моноацетатов 1,2-диолей при использовании CeCl_3 в качестве катализатора¹⁷²⁶. Катализ пиридином относится к нуклеофильному типу (см. реакцию 16-58). ДМАП (4-диметиламинопиридин) — более активный катализатор,

¹⁷¹⁹ Liu, Y.; Zhang, Y. *Synth. Commun.* 1999, 29, 4043.

¹⁷²⁰ См. Ahmad, S.; Iqbal, J. *Chem. Lett.* 1987, 953 и ссылки, приведенные там же.

¹⁷²¹ Lakouraj, M.; Movassagh, B.; Fasihi, J. *J. Chem. Res. (S)* 2001, 378.

¹⁷²² Была использована Nafion-H: Kumareswaran, R.; Pachamuthu, K.; Vankar, Y. D. *Synlett* 2000, 1652.

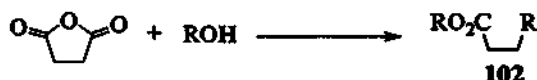
¹⁷²³ Ce: Dalpozzo, R.; DeNino, A.; Maiuolo, L.; Procopio, A.; Nardi, M.; Bartoli, G.; Romeo, R. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 5621. Cu: Saravanan, P.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2611. In: Chakraborti, A. K.; Gulhane, R. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6749. La: Nakae, Y.; Kusaki, I.; Sato, T. *Synlett* 2001, 1584. Mg: Bartoli, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Sambri, L. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 4611. Ru: De, S. K. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2919. Ti: Chandrasekhar, S.; Ramachandar, T.; Reddy, M. V.; Takhi, M. J. *Org. Chem.* 2000, 65, 4729. Yb: Dumeunier, R.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 825.

¹⁷²⁴ Перечень катализаторов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1955–1957.

¹⁷²⁵ Constantinou-Kokotou, V.; Peristeraki, A. *Synth. Commun.* 2004, 34, 4227. Также см. Bandgar, B. P.; Kasture, S. P.; Kamble, V. T. *Synth. Commun.* 2001, 31, 2255.

¹⁷²⁶ Clarke, P. A.; Kayaleh, N. E.; Smith, M. A.; Baker, J. R.; Bird, S. J.; Chan, C. J. *Org. Chem.* 2002, 67, 5226; Clarke, P. A. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 4761.

чем пиридин, его можно использовать в тех случаях, когда последний малоэффективен¹⁷²⁷. Неароматические производные амидинов используют для катализа реакций с уксусным ангидридом¹⁷²⁸. Муравьиный ангидрид — неустойчивое соединение, но сложные эфиры муравьиной кислоты можно приготовить, действуя на спирты¹⁷²⁹ или фенолы¹⁷³⁰ смешанным ангидридом муравьиной и уксусной кислоты. Реакция циклических ангидридов приводит к моноэтерифицированным дикарбоновым кислотам (например, **102**)¹⁷³¹. Осуществлен асимметрический алкоголиз циклических ангидридов¹⁷³².

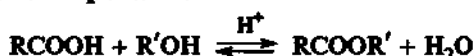


Ацилирование спиртов можно провести с помощью смешанных ангидридов органических и неорганических кислот, таких, как смешанный ангидрид уксусной и фосфорной кислот ($\text{MeCOOP}(\text{OH})_2$)¹⁷³³; см. реакцию 16-68). Тиоэфиры типа $\text{ArS}(\text{C}=\text{O})\text{Me}$ были получены простой реакцией тиолов с ангидридами в присутствии карбоната калия¹⁷³⁴ и из дифенилдисульфида и $\text{P}(\text{Bu})_3$ с последующей обработкой уксусным ангидридом¹⁷³⁵.

OS I, 285, 418; II, 69, 124; III, 11, 127, 141, 169, 237, 281, 428, 432, 690, 833; IV, 15, 242, 304; V, 8, 459, 591, 887; VI, 121, 245, 560, 692; 486; VIII, 141, 258.

16-63 Этерификация карбоновых кислот

Алкокси-де-гидроксилирование



Этерификация кислот спиртами¹⁷³⁶ представляет собой реакцию, обратную реакции 16-60, и ее можно осуществить только тогда, когда равновесие удастся сместить вправо¹⁷³⁷. Для этой цели имеется много способов, среди которых: (1) прибавление одного из реагентов (обычно спирта) в избытке; (2) удаление эфира или воды отгонкой; (3) азеотропная отгонка воды

¹⁷²⁷ Sakakura, A.; Kawajiri, K.; Ohkubo, T.; Kosugi, Y.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 14775. См. Scriven, E. F. V. *Chem. Soc. Rev.* 1983, 12, 129; Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1978, 17, 569.

¹⁷²⁸ Birman, V. B.; Li, X.; Han, Z. *Org. Lett.* 2007, 9, 37.

¹⁷²⁹ См. van Es, A.; Stevens, W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1965, 84, 704.

¹⁷³⁰ См. Sofuku, S.; Muramatsu, I.; Hagitani, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1967, 40, 2942.

¹⁷³¹ Chen, Y.; Tian, S.-K.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 9542.

¹⁷³² Chen, Y.; McDaid, P.; Deng, L. *Chem. Rev.* 2003, 103, 2965.

¹⁷³³ Fatiadi, A. J. *Carbohydr. Res.* 1968, 6, 237.

¹⁷³⁴ Temperini, A.; Annesi, D.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 5368.

¹⁷³⁵ Ayers, J. T.; Anderson, S. R. *Synth. Commun.* 1999, 29, 351. См. Movassagh, B.; Lakouraj, M. M.; Fadaci, Z. *J. Chem. Res. (S)* 2001, 22.

¹⁷³⁶ Обзор некоторых методов: Haslam, E. *Tetrahedron* 1980, 36, 2409.

¹⁷³⁷ Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1932–1941.

и (4) удаление воды, используя водоотнимающие средства, силикагель¹⁷³⁸ или молекулярные сита. Если $R' =$ метил, то наиболее общий способ смещения равновесия — это добавление избытка $MeOH$, а если $R' =$ этил или объемистые алкильные группы, то предпочтительнее удалять воду азеотропной отгонкой¹⁷³⁹. В качестве катализаторов чаще всего используются серная H_2SO_4 и $TsOH$, хотя в случае некоторых активных кислот (например, муравьиной¹⁷⁴⁰ или трифторуксусной¹⁷⁴¹) катализатор не требуется. Соли аммония применяют для инициирования реакции этерификации¹⁷⁴², а борную кислоту — для этерификации α -гидроксикислот¹⁷⁴³. Группа R' может быть не только метильной или этильной, но также и другой первичной или вторичной алкильной группой, однако третичные спирты обычно образуют карбокатионы и происходит элиминирование. Для получения эфиров фенолов можно использовать сами фенолы, но выходы, как правило, очень низки.

Селективную этерификацию алифатических карбоновых кислот в присутствии ароматических кислот можно провести при использовании $NaHSO_4 \cdot SiO_2$ и метанола¹⁷⁴⁴. Трифлат дифениламмония применяют для прямой этерификации кислот длинноцепочечными спиртами¹⁷⁴⁵. Показано, что фотооблучение карбоновых кислот с CBr_4 ¹⁷⁴⁶ или CCl_4 ¹⁷⁴⁷ в метаноле дает метиловые эфиры с высокой селективностью для несопряженных кислот в случае CBr_4 . Этерификацию можно осуществлять в ионных жидкостях¹⁷⁴⁸. Описана твердофазная этерификация на P_2O_5/SiO_2 ¹⁷⁴⁹. Диолы превращали в моноацетаты при нагревании в уксусной кислоте на цеолите¹⁷⁵⁰. Винилацетат и иод использовали для ацетилирования спиртов¹⁷⁵¹.

O-Алкилизоомочевины реагируют с сопряженными карбоновыми кислотами, давая соответствующие эфиры в условиях микроволнового облучения¹⁷⁵²; также применяли нанесенные на полимерную подложку O-алкилизоомочевины¹⁷⁵³. Соединения переходных металлов Ti ¹⁷⁵⁴ и Co ¹⁷⁵⁵ катализируют

¹⁷³⁸ Nascimento, M. de G.; Zanutto, S. P.; Scremin, M.; Rezende, M. C. *Synth. Commun.* 1996, 26, 2715.

¹⁷³⁹ Newman, M. S. *An Advanced Organic Laboratory Course*, Macmillan, NY, 1972, pp. 8–10.

¹⁷⁴⁰ См. Werner, W. J. *Chem. Res. (S)* 1980, 196; Hill, D. R.; Hsiao, C.-N.; Kurukulasuriya, R.; Wittenberger, S. J. *Org. Lett.* 2002, 4, 111.

¹⁷⁴¹ Johnston, B. H.; Knipe, A. C.; Watts, W. E. *Tetrahedron Lett.* 1979, 4225.

¹⁷⁴² См. Ishihara, K.; Nakagawa, S.; Sakakura, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4168.

¹⁷⁴³ Houston, T. A.; Wilkinson, B. L.; Blanchfield, J. T. *Org. Lett.* 2004, 6, 679.

¹⁷⁴⁴ Das, B.; Venkataiah, B.; Madhusudan, P. *Synlett* 2000, 59.

¹⁷⁴⁵ Wakasugi, K.; Misaki, T.; Yamada, K.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 5249.

¹⁷⁴⁶ Lee, A. S.-Y.; Yang, H.-C.; Su, F.-Y. *Tetrahedron Lett.* 2001 42, 301.

¹⁷⁴⁷ Hwu, J. R.; Hsu, C.-Y.; Jain, M. L. *Tetrahedron Lett.* 2004 45, 5151.

¹⁷⁴⁸ McNulty, J.; Cheekoori, S.; Nair, J. J.; Larichev, V.; Capretta, A.; Robertson, A. J. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 3641; Yoshino, T.; Imori, S.; Togo, H. *Tetrahedron* 2006, 62, 1309.

¹⁷⁴⁹ Eshghi, H.; Rafel, M. S.; Karimi, M. H. *Synth. Commun.* 2001, 31, 771.

¹⁷⁵⁰ Srinivas, K. V. N. S.; Mahender, L.; Das, B. *Synlett* 2003, 2419.

¹⁷⁵¹ Bosco, J. W. J.; Agrahari, A.; Saikia, A. K. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4065.

¹⁷⁵² Crosignani, S.; White, P. D.; Linclau, B. *Org. Lett.* 2002, 4, 2961.

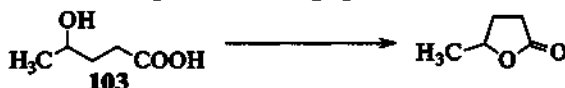
¹⁷⁵³ См. Crosignani, S.; White, P. D.; Linclau, B. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5897.

¹⁷⁵⁴ Chen, C.-T.; Munot, Y. S. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 8625.

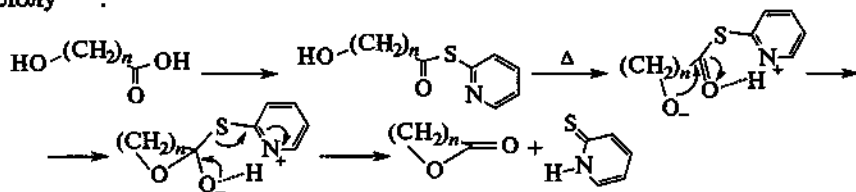
¹⁷⁵⁵ Velusamy, S.; Borpuzari, S.; Punniyamurthy, T. *Tetrahedron* 2005, 61, 2011.

этерификацию. Аллильные сульфониевые соли реагируют с карбоновыми кислотами с образованием аллиловых эфиров в присутствии CuBr ¹⁷⁵⁶. Дибромид трифенилфосфина широко используется в качестве этерифицирующего реагента¹⁷⁵⁷. Фенолы можно этерифицировать с помощью ацеталей амида¹⁷⁵⁸.

Реакция карбоновых кислот спиртами в присутствии трифенилфосфина и ДЕАД приводит к соответствующим эфирам. Эта реакция известна как реакция Мицунобу (см. 10-17). Вариант этой реакции использует азопиридины для облегчения образования эфиров¹⁷⁵⁹.



При обработке кислотами или просто при стоянии γ - и δ -гидроксикислоты (например, 103) легко превращаются в лактоны, но этим путем не удастся получить лактонные кольца большего или меньшего размера, так как в этом случае реакция образования полиэфира идет быстрее¹⁷⁶⁰. Часто превращение таких функциональных групп, как карбонильная или галоген, находящихся в γ - и δ -положении по отношению к карбоксильной группе, в гидроксильную группу непосредственно дает лактон, так как гидроксикислота циклизуется слишком быстро и ее нельзя выделить. Из β -замещенных β -гидроксикислот β -лактоны получают обработкой бензолсульфохлоридом в пиридине при 0–5 °C¹⁷⁶¹. δ -Лактоны (содержащие 7-членный цикл) получены циклизацией δ -гидроксикислот с использованием метода высокого разбавления¹⁷⁶². Макроциклические лактоны¹⁷⁶³ можно синтезировать с очень хорошими выходами косвенным путем: гидроксикислоты превращают в 2-пиридинтиоловые эфиры и прибавляют их к кипящему ксилолу¹⁷⁶⁴.



¹⁷⁵⁶ Sedighi, M.; Çalimsiz, S.; Lipton, M. A. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9517.

¹⁷⁵⁷ Salomé, C.; Kohn, H. *Tetrahedron* 2009, 65, 456.

¹⁷⁵⁸ Vorbrüggen, H. *Synlett* 2008, 1603.

¹⁷⁵⁹ Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Khalili, D.; Motevalli, S. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 4882.

¹⁷⁶⁰ Wolfe, J. F.; Ogliaruso, M. A. в Patai, S. *The Chemistry of Acid Derivatives*, pt. 2, Wiley, NY, 1979, pp. 1062–1330. Список методов превращения гидроксикислот в лактоны со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1989, pp. 1861–1867.

¹⁷⁶¹ Adam, W.; Baeza, J.; Liu, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 2000. Также см. Merger, F. *Chem. Ber.* 1968, 101, 2413; Blume, R. C. *Tetrahedron Lett.* 1969, 1047.

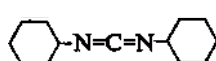
¹⁷⁶² Lardelli, G.; Lamberti, V.; Weller, W. T.; de Jonge, A. P. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1967, 86, 481.

¹⁷⁶³ См. Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* 2006, 106, 911.

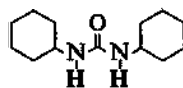
¹⁷⁶⁴ Wollenberg, R. H.; Nimitz, J. S.; Gokcek, D. Y. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2791; Thalmann, A.; Oertle, K.; Gerlach, H. *Org. Synth.* VII, 470. См. также Schmidt, U.; Heermann, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1979, 18, 308; Trost, B. M.; Chisholm, J. D. *Org. Lett.* 2002, 4, 3743.

Похожий метод, часто дающий более высокие выходы, состоит в обработке гидроксикислот 1-метил- или 1-фенил-2-галогенпиридиниевыми солями, особенно иодидом 1-метил-2-хлорпиридиния (реагент Мукаймы)¹⁷⁶⁵. Метод проведения макроциклизации основан на образовании смешанных ангидридов. В методе Ямагучи¹⁷⁶⁶ сек-кислоты (гидроксикислоты — предшественники макроциклических лактонов) реагируют с 2,4,6-трихлорбензоилхлоридом. Полученный смешанный ангидрид нагревают с ДМАП в толуоле.

Этерификация катализируется кислотами (но не основаниями) таким же путем, как обсуждалось при описании реакции 16-59 (табл. 16.3)¹⁶⁵³. Обычно реализуется механизм $A_{AC}2$, но наблюдались также механизмы $A_{AC}1$ и $A_{AL}1$ ¹⁷⁶⁷. Некоторые кислоты, например 2,6-ди-*o*-замещенные бензойные кислоты, не могут этерифицироваться по механизму $A_{AC}2$ по стерическим причинам (т. 2, разд. 10.7.1, п. 1). В таких случаях этерификацию можно провести, растворив субстрат в 100%-й серной кислоте (при этом образуется ион RCO^+) и вылив полученный раствор в спирт (механизм $A_{AC}1$). Инертность пространственно затрудненных кислот в обычной реакции по механизму $A_{AC}2$ может иногда оказаться полезной; например, когда в молекуле содержатся две $COOH$ -группы, этерификации подвергается наименее затрудненная из них. Незатрудненные карбоновые кислоты нельзя ввести в реакцию по механизму $A_{AC}1$.

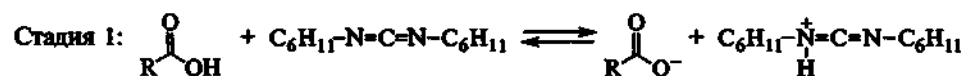


ДЦГК



ДГМ

Другим способом получения сложного эфира из кислоты является обработка спиртом в присутствии дегидратирующих веществ¹⁷³⁸, одним из которых является дициклогексилкарбодимид (ДЦГК), в ходе реакции превращающийся в дициклогексилмочевину (ДГМ). Этот механизм во многом сходен с нуклеофильным катализом¹⁷⁶⁸ — кислота превращается в соединение с более хорошей уходящей группой. Однако превращение осуществляется не по тетраэдрическому механизму (как при нуклеофильном катализе), так как на этой стадии связь $C-O$ не разрывается:

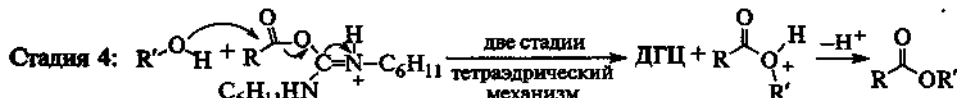
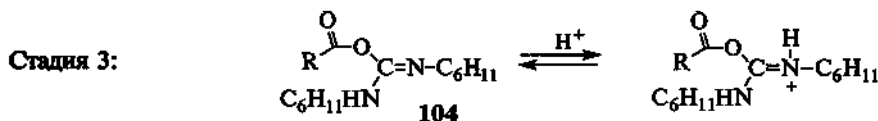
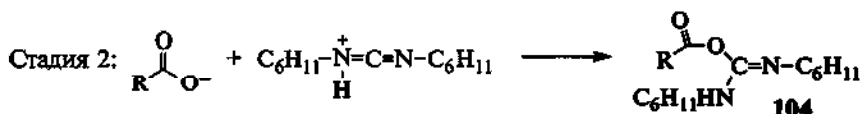


¹⁷⁶⁵ См. Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1979, 18, 707; Convers, E.; Tye, H.; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3401. О реакциях с использованием микроволнового облучения см. Donati, D.; Morelli, C.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 2817.

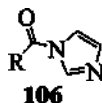
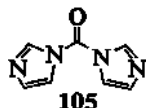
¹⁷⁶⁶ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1979, 52, 1989; Mundy, B. P.; Ellerd, M. G.; Favaloro, Jr., F. G. *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, 2nd ed., Wiley-Interscience, New Jersey, 2005, pp. 710–711. Механизм обсуждается в Dhimitruka, I.; Santa Lucia, Jr., J. *Org. Lett.* 2006, 8, 47.

¹⁷⁶⁷ См. Sakomaa, P.; Kankaanperä, A.; Pihlaja, K. в Patai, S. *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, pt. 1, Wiley, NY, 1971, pp. 466–481.

¹⁷⁶⁸ Balcom, B. J.; Petersen, N. O. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1922.



Для доказательства реализации этого механизма были приготовлены О-ацилмочевины, аналогичные 104, которые при кислотном катализе реагировали со спиртами с образованием сложных эфиров¹⁷⁶⁹. Затрудненные третичные спирты дают затрудненные эфиры через стадию сочетания с ДЦГК¹⁷⁷⁰. Нанесенные на полимеры карбодинимиды используют для получения макроциклических лактонов¹⁷⁷¹. В последнем случае реакция $HOOCCH_2CN$ с ДЦГК в *трет*-бутаноле дает *трет*-бутиловый эфир через кетенный интермедиат¹⁷⁷². Тем не менее использование ДЦГК ограничено, поскольку выходы изменяются от субстрата к субстрату и побочными продуктами являются N-ацилмочевины. Применяются и многие другие дегидратирующие вещества¹⁷⁷³: ДЦГК, аминопиридин¹⁷⁷⁴, хлорсиланы¹⁷⁷⁵ и N,N'-карбонилдинимидазол (105)¹⁷⁷⁶ и др. В последнем случае в качестве интермедиата выступает имидазолид (106), который реагирует со спиртами.



Известно, что кислота Льюиса BF_3 облегчает реакцию, превращая кислоту в $RCO^+ \cdot BF_3^-OH$; реакция идет по механизму $A_{AC}1$. Методика с использованием эфира трифторида бора аналогично проста и дает высокие выходы¹⁷⁷⁷. Можно использовать и другие кислоты Льюиса¹⁷⁷⁸.

¹⁷⁶⁹ Doleschall, G.; Lempert, K. *Tetrahedron Lett.* 1963, 1195.

¹⁷⁷⁰ Shimizu, T.; Hiramoto, K.; Nakata, T. *Synthesis* 2001, 1027.

¹⁷⁷¹ Keck, G. E.; Sanchez, C.; Wager, C. A. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8673.

¹⁷⁷² Nahmany, M.; Melman, A. *Org. Lett.* 2001, 3, 3733.

¹⁷⁷³ Cm. Arrieta, A.; Garcia, T.; Lago, J. M.; Palomo, C. *Synth. Commun.* 1983, 13, 471.

¹⁷⁷⁴ Boden, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2394.

¹⁷⁷⁵ Brook, M. A.; Chan, T. H. *Synthesis* 1983, 201.

¹⁷⁷⁶ Cm. Staab, H. A.; Rohr, W. *Newer Methods Prep. Org. Chem.* 1968, 5, 61. Cm. также Morton, R. C.; Mangroo, D.; Gerber, G. E. *Can. J. Chem.* 1988, 66, 1701.

¹⁷⁷⁷ Cm. Kadaba, P. K. *Synth. Commun.* 1974, 4, 167.

¹⁷⁷⁸ Bl: Carrigan, D.; Freiberg, D. A.; Smith, R. C.; Zerth, H. M.; Mohan, R. S. *Synthesis* 2001, 2091; Mohammadpoor-Baltork, I.; Khosropour, A. R.; Aliyan, H. *J. Chem. Res.* 2001, 280. Ce: Pan, W.-B.; Chang, F.-R.; Wei, L.-M.; Wu, M. J.; Wu, Y.-C. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 331. Fe: Sharma, G. V. M.; Mahalingam, A. K.; Nagarajan, M.; Ilangoan, P.; Radhakrishna, P. *Synlett* 1999, 1200; Zhang, G.-S. *Synth. Commun.* 1999, 29, 607. Hf: Ishihara, K.; Nakayama, M.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* 2002, 58, 8179.

Сложные эфиры карбоновых кислот можно также синтезировать, обрабатывая карбоновые кислоты простыми *трет*-бутиловыми эфирами и кислотными катализаторами¹⁷⁷⁹:



Сложные эфиры образуются из карбоксилат-анионов и подходящих алкилирующих агентов (реакция 10-26).

Тиоэфиры типа $\text{RSC(=S)R}'$ (дитиокарбоновые эфиры) и $\text{RSC(C=O)R}'$ (тиокарбоновые эфиры) можно получать по реакции карбоновых кислот с тиолами. В одном из примеров пентасульфид фосфора был использован в сочетании с тиолами для образования дитиокарбоновых¹⁷⁸⁰ или тиокарбоновых¹⁷⁸¹ эфиров. Тиокарбоновые эфиры синтезировали из тиолов и трифторметансульфоновой кислоты¹⁷⁸².

OS I, 42, 138, 237, 241, 246, 254, 261, 451; II, 260, 264, 276, 292, 365, 414, 526; III, 46, 203, 237, 381, 413, 526, 531, 610; IV, 169, 178, 302, 329, 390, 398, 427, 506, 532, 635, 677; V, 80, 762, 946; VI, 471, 797; VII, 93, 99, 210, 219, 356, 386, 470; VIII, 141, 251, 597; IX, 24, 58; 75, 116; 75, 129. См. также OS III, 536, 742.

16-64 Перезэтерификация

Алкокси-де-алкоксилирование



Перезэтерификация¹⁷⁸³ катализируется¹⁷⁸⁴ кислотами¹⁷⁸⁵ или основаниями¹⁷⁸⁶ или происходит в нейтральной среде¹⁷⁸⁷. Это обратимая реакция, и равновесие необходимо смещать в желаемую сторону¹⁷⁸⁸. Во многих случаях низкокипящие эфиры можно превратить в более высококипящие путем отгонки низкокипящего спирта по мере его образования. Для катализа¹⁷⁸⁹ реакций перезэтерификации используют различные кисло-

¹⁷⁷⁹ Derevitskaya, V. A.; Klimov, E. M.; Kochetkov, N. K. *Tetrahedron Lett.* 1970, 4269. См. также Mohacsi, E. *Synth. Commun.* 1982, 12, 453.

¹⁷⁸⁰ Sudalai, A.; Kanagasabapathy, S.; Benicewicz, B. C. *Org. Lett.* 2000, 2, 3213.

¹⁷⁸¹ Curphey, T. J. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 371.

¹⁷⁸² Iimura, S.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* 2002, 94.

¹⁷⁸³ Otera, J. *Chem. Rev.* 1993, 93, 1449.

¹⁷⁸⁴ Перечень катализаторов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1969–1973.

¹⁷⁸⁵ См. Chavan, S. P.; Subbarao, Y. T.; Dantale, S. W.; Sivappa, R. *Synth. Commun.* 2001, 31, 289.

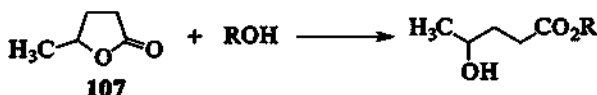
¹⁷⁸⁶ Stanton, M. G.; Gagné, M. R. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 8240; Vasin, V. A.; Razin, V. V. *Synlett* 2001, 658.

¹⁷⁸⁷ См. Imwinkelried, R.; Schiess, M.; Seebach, D. *Org. Synth.*, 65, 230; Bandgar, B. P.; Uppalla, L. S.; Sadavarte, V. S. *Synlett* 2001, 1715.

¹⁷⁸⁸ См. Bose, D. S.; Satyender, A.; Rudra Das, A. P.; Mereyala, H. B. *Synthesis* 2006, 2392.

¹⁷⁸⁹ В целях ознакомления см. Grasa, G. A.; Singh, R.; Nolan, S. P. *Syntheses* 2004, 971.

ты Льюиса¹⁷⁹⁰, цвиттер-ионные соли (в качестве органических катализаторов)¹⁷⁹¹. С целью инициирования переэтерификации применяют силоксаны, связанные с полимером¹⁷⁹². Винацетаты обычно используют для переэтерификации с сореагентами или металлическими медиаторами¹⁷⁹³. Эта реакция была использована как метод ацилирования первичных ОН-групп в присутствии вторичных ОН-групп¹⁷⁹⁴. Региоселективность можно достичь также при использовании в качестве катализаторов ферментов (липаз)¹⁷⁹⁵. Лактоны (например, 107) легко раскрываются при обработке спиртами¹⁷⁹⁶, давая гидроксиэфиры с открытой цепью:



Переэтерификацию можно проводить с катализаторами фазового переноса без добавления растворителя¹⁷⁹⁷. Неионные супероснования (см. т. 1, разд. 8.1.1) типа $\text{P}(\text{RNCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ катализируют переэтерификацию сложных эфиров при 25 °C¹⁷⁹⁸. Силиловые эфиры ($\text{R}'\text{CO}_2\text{SiR}_3$) превращаются в алкиловые эфиры ($\text{R}'\text{CO}_2\text{R}$) по реакции с алкилгалогенидами и фторидом тетрабутиламмония¹⁷⁹⁹. Тиоэфиры превращаются в эфиры фенолов при обработке системой трифосген–пиридин и фенолом¹⁸⁰⁰.

Механизмы переэтерификации¹⁸⁰¹ идентичны механизмам гидролиза сложных эфиров, за исключением того, что вместо ROH действует HOH , т. е. это механизмы с разрывом связи между ацильной группой и атомом кислорода. Если происходит алкильное расщепление, то образуется кислота и простой эфир:



¹⁷⁹⁰ Bandgar, B. P.; Sadavarte, V. S.; Uppalla, L. S. *Synlett* 2001, 1338; Bandgar, B. P.; Sadavarte, V. S.; Uppalla, L. S. *Synth. Commun.* 2001, 31, 2063; Stefane, B.; Kočevar, M.; Polanc, S. *Synth. Commun.* 2002, 32, 1703.

¹⁷⁹¹ Ishihara, K.; Niwa, M.; Kosugi, Y. *Org. Lett.* 2008, 10, 2187.

¹⁷⁹² Hagiwara, H.; Koseki, A.; Isobe, K.; Shimizu, K.-i.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Synlett* 2004, 2188.

¹⁷⁹³ Cm. Shirac, Y.; Mino, T.; Hasegawa, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 5877.

¹⁷⁹⁴ Yamada, S. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 2171. См. также Costa, A.; Riego, J. M. *Can. J. Chem.* 1987, 65, 2327.

¹⁷⁹⁵ Wong, C. H.; Whitesides, G. M. в Baldwin, J. E. *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry, Tetrahedron Organic Chemistry Series* Vol. 12, Pergamon Press, NY, 1994; Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry. A Textbook*, 2nd ed, Springer-Verlag, NY, 1995; Córdova, A.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 1906; Cluffreda, P.; Casati, S.; Santaniello, E. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3663.

¹⁷⁹⁶ Anand, R. C.; Sevilapalam, N. *Synth. Commun.* 1994, 24, 2743.

¹⁷⁹⁷ Barry, J.; Bram, G.; Petit, A. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4567. См. также Nishiguchi, T.; Taya, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1990, 172.

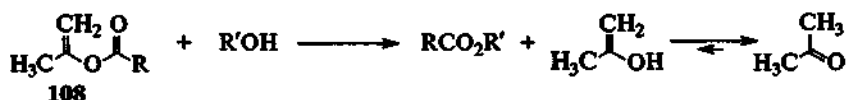
¹⁷⁹⁸ Ilankumaran, P.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3086.

¹⁷⁹⁹ Ooi, T.; Sugimoto, H.; Maruoka, K. *Heterocycles* 2001, 54, 593.

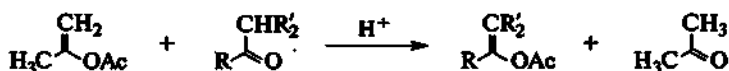
¹⁸⁰⁰ Joshi, U. M.; Patkar, L. N.; Rajappa, S. *Synth. Commun.* 2004, 34, 33.

¹⁸⁰¹ Cm. Koskikallio, E. A. в Patai, S. *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, Wiley, NY, 1969, pp. 103–136.

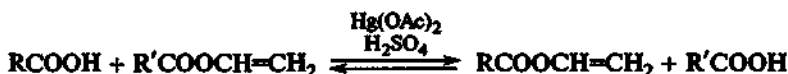
Следовательно, реакции переэтерификации часто оказываются неудачными, если R' — третичный радикал, так как субстраты этого типа чаще всего вступают в реакции, идущие с разрывом связи между алкильной группой и атомом кислорода. В таких случаях реакция относится к типу реакции Вильямсона, когда уходящей группой является $OCOR$ (см. реакцию 10-10).



С эфирами енолов (например, 108) реакция со спиртом дает эфир и енол, который, как показано, легко изомеризуется в кетон. Таким образом, эфиры енолов представляют собой хорошие алкилирующие агенты для спиртов¹⁸⁰². Превращение можно проводить в ионной жидкости¹⁸⁰³, в каталитическом варианте используют $\text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2$ ¹⁸⁰⁴. Изопропенилацетат можно использовать также для превращения других кетонов в соответствующие енолацетаты путем обменной реакции¹⁸⁰⁵.



Эфиры енолов можно синтезировать и обменной реакцией иного типа, катализируемой ацетатом ртути¹⁸⁰⁶ или хлоридом палладия Pd(II) ¹⁸⁰⁷, например:



Тесно связано с этим равновесие образования моноэфира из дикарбоновой кислоты и ее диэфира. Показано, что реакция карбоновой кислоты с этилацетатом в присутствии $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ приводит к соответствующим этиловым эфирам¹⁸⁰⁸. Иод катализирует переэтерификацию сложных β -кетоефиров¹⁸⁰⁹.

OS II, 5, 122, 360; III, 123, 146, 165, 231, 281, 581, 605; IV, 10, 549, 630, 977; V, 155, 545, 863; VI, 278; VII, 4, 164, 411; VIII, 155, 201, 235, 263, 350, 444, 528. См. также OS VII, 87; VIII, 71.

¹⁸⁰² Iankumaran, P.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 9063.

¹⁸⁰³ Grasa, G. A.; Kissling, R. M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* 2002, 4, 3583.

¹⁸⁰⁴ Bosco, J. W. J.; Saikia, A. K. *Chem. Commun.* 2004, 1116.

¹⁸⁰⁵ См. House, H. O.; Trost, B. M. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 2502.

¹⁸⁰⁶ См. Mondal, M. A. S.; van der Meer, R.; German, A. L.; Heikens, D. *Tetrahedron* 1974, 30, 4205.

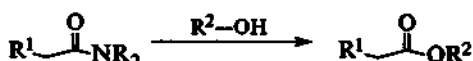
¹⁸⁰⁷ Henry, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 3853; *Acc. Chem. Res.* 1973, 6, 16.

¹⁸⁰⁸ Das, B.; Venkataiah, B. *Synthesis* 2000, 1671.

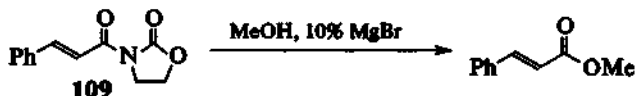
¹⁸⁰⁹ Chavan, S. P.; Kale, R. R.; Shivasankar, K.; Chandake, S. I.; Benjamin, S. B. *Synthesis* 2003, 2695.

16-65 Алкоголиз амидов

Алкокси-де-амидирование

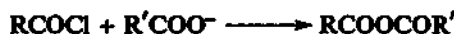


Алкоголиз амидов возможен¹⁸¹⁰, хотя и трудноосуществим. Легче всего превращению подвергаются амиды типа имидазолидов (например, 106), однако с другими амидами для замещения аминогруппы NR_2 необходим активирующий агент. Однако в присутствии 2,4,6-трихлор-1,3,5-пиразина (циануровой кислоты) N,N -диметилформамид реагирует с первичными спиртами с образованием соответствующих эфиров муравьиной кислоты¹⁸¹¹. Обработка амидов ангидридом трифторметансульфокислоты ($CF_3SO_2OSO_2CF_3$) в присутствии пиридина, а затем избытком спирта, ведет к сложным эфирам¹⁸¹², как и обработка $Me_2NCH(OMe)_2$, а затем спиртом¹⁸¹³. Тетрафторборат триметилоксония превращает первичные амиды в метиловые эфиры¹⁸¹⁴. Реакция производных ацетанилида с нитритом натрия в присутствии смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты ведет к фенолацетатам¹⁸¹⁵. Ацилгидразиды ($RCONHNH_2$) превращают в эфиры по реакции со спиртами и различными реагентами¹⁸¹⁶, а метокси-амины ($RCONHOMe$) удалось перевести в форму сложного эфира под действием $TiCl_4/ROH$ ¹⁸¹⁷. Реакция оксазолидиноамида (109) с метанолом и 10% $MgBr_2$ приводит к соответствующим метиловым эфирам¹⁸¹⁸.

В. Атака группой $OCOR$ по атому углерода ацильной группы

16-66 Ацилирование карбоновых кислот ацилгалогенидами

Ацилокси-де-галогенирование



При обработке ацилгалогенидов солями карбоновых кислот часто получают несимметричные или симметричные ангидриды. Наиболее распространен-

¹⁸¹⁰ Например, см. Czarnik, A. W. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4875. Список ссылок см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 197–1978.

¹⁸¹¹ DeLuca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 5152.

¹⁸¹² Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* 1998, 163.

¹⁸¹³ Anelli, P. L.; Brocchetta, M.; Palano, D.; Visigalli, M. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2367.

¹⁸¹⁴ Kiessling, A. J.; McClure, C. K. *Synth. Commun.* 1997, 27, 923.

¹⁸¹⁵ Glatzhofer, D. T.; Roy, R. R.; Cossey, K. N. *Org. Lett.* 2002, 4, 2349. См. Naik, R.; Pasha, M. A. *Synth. Commun.* 2005, 35, 2823.

¹⁸¹⁶ См. Yamaguchi, J.-i.; Aoyagi, T.; Fujikura, R.; Suyama, T. *Chem. Lett.* 2001, 466.

¹⁸¹⁷ Fisher, L. E.; Caroon, J. M.; Stabler, S. R.; Lundberg, S.; Zaidi, S.; Sorensen, C. M.; Sparacino, M. L.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* 1994, 72, 142.

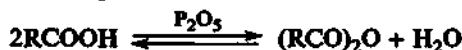
¹⁸¹⁸ Orita, A.; Nagano, Y.; Hirano, J.; Otera, J. *Synlett* 2001, 637.

ные катионы металлических солей — Na^+ , K^+ или Ag^+ , но чаще к свободной кислоте добавляют пиридин или третичный амин. Образующуюся соль затем обрабатывают ацилгалогенидом. Сообщалось о применении системы цинк—ДМФА для синтеза симметричных ангидридов из хлорангидридов кислот¹⁸¹⁹. В качестве катализатора использовали хлорид кобальта (CoCl_2)¹⁸²⁰. Смешанный муравьиный ангидрид получают из формиата натрия и галогенангидридов ароматических кислот с использованием твердофазного сополимера пиридин-1-оксида¹⁸²¹. Симметричные ангидриды можно синтезировать реакцией ацилхлоридов с водным NaOH или NaHCO_3 в условиях фазового переноса¹⁸²² или с бикарбонатом натрия при действии ультразвука¹⁸²³.

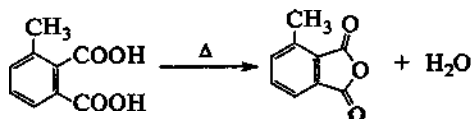
OS III, 28, 422, 488; IV, 285; VI, 8, 910; VIII, 132. См. также OS VI, 418.

16-67 Ацилирование карбоновых кислот карбоновыми кислотами

Ацилокси-де-гидроксилирование



Из двух молекул обычной кислоты ангидрид образуется только в присутствии дегидратирующего агента, смещающего равновесие в этой реакции вправо. Наиболее распространенными дегидратирующими агентами¹⁸²⁴ является уксусный и трифторуксусный ангидриды, дициклогексилкарбодимид¹⁸²⁵ и P_2O_5 . Для производных бензойной кислоты использовали систему $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3/\text{CCl}_3\text{CN}$ с триэтиламином¹⁸²⁶. Этот метод дает плохие результаты при получении смешанных ангидридов, которые во всех случаях обычно диспропорционируют на два простых ангидрида при нагревании. Однако простое нагревание дикарбоновых кислот приводит к циклическим ангидридам при условии, что в образующемся цикле содержатся пять, шесть или семь атомов, например:



¹⁸¹⁹ Serieys, A.; Botuha, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Perez-Luna, A. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 5322.

¹⁸²⁰ Srivastava, R. R.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 593.

¹⁸²¹ Fife, W. K.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3744. Обзор по смешанному ангидриду уксусной и муравьиной кислот: Strazzolini, P.; Giumanini, A. G.; Cauci, S. *Tetrahedron* 1990, 46, 1081.

¹⁸²² Plusquellec, D.; Rouleau, F.; Lefevre, M.; Brown, E. *Tetrahedron* 1988, 44, 2471; Wang, J.; Hu, Y.; Cui, W. *J. Chem. Res. (S)* 1990, 84.

¹⁸²³ Hu, Y.; Wang, J.-X.; Li, S. *Synth. Commun.* 1997, 27, 243.

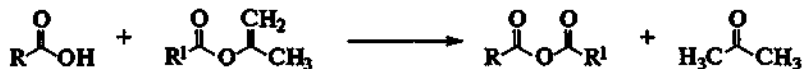
¹⁸²⁴ Список других дегидратирующих агентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1930–1932; Ogliaruso, M. A.; Wolfe, J. F. в Patai, S. *The Chemistry of Acid Derivatives*, pt. 1, Wiley, NY, 1979, pp. 437–438.

¹⁸²⁵ См. Rammler, D. H.; Khorana, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 1997. См. также Hata, T.; Tajima, K.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1968, 41, 2746.

¹⁸²⁶ Kim, J.; Jang, D. O. *Synth. Commun.* 2001, 31, 395.

Малоновая кислота и ее производные, которые должны давать четырехчленные циклические ангидриды, не вступают в эту реакцию при нагревании, а декарбоксилируются (реакция 12-40).

Карбоновые кислоты вступают в реакции обмена с амидами и сложными эфирами. Эти методы используются иногда для синтеза ангидридов при условии, что равновесие может быть смещено, например:



Для этой цели особенно пригодны эфиры енолов, так как равновесие смещается вправо в результате образования кетона.

В условиях микроволнового облучения эффективна комбинация KF с 2-ацетоксипропен¹⁸²⁷. Карбоновые кислоты тоже вступают в реакции обмена с ангидридами; именно в этом и состоит действие уксусного ангидрида как дегидратирующего агента в данной реакции.

Ангидриды могут образоваться из некоторых солей карбоновых кислот (например, при обработке карбоксилата триэтиламмония фосгеном)¹⁸²⁸:

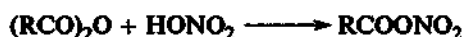


или карбоксилатов таллия(I) тионилхлоридом¹⁷¹⁰, или карбоксилатов натрия CCl_4 в присутствии таких катализаторов, как CuCl или FeCl_2 ¹⁸²⁹.

OS I, 91, 410; II, 194, 368, 560; III, 164, 449; IV, 242, 630, 790; V, 8, 822; IX, 151. См. также OS VI, 757; VII, 506.

16-68 Синтез смешанных ангидридов органических и неорганических кислот

Нитроокси-де-ацилокси-замещение



Смешанные ангидриды органических и неорганических кислот обычно не выделяют, хотя они часто являются интермедиатами в том случае, если ацилирование проводят с помощью производных органической кислоты при катализе неорганическими кислотами. Серная, хлорная, фосфорная и другие кислоты образуют такие же ангидриды, большинство из которых либо нестабильны, либо их выделение затруднено вследствие того, что положение равновесия смещено в неблагоприятную сторону. Такие интермедиаты образуются из амидов, кислот, сложных эфиров, а также ангидридов. Органические ангидриды фосфорной кислоты более устойчивы, чем ангидриды большинства других кислот; так, например, $\text{RCOOP}(\text{OH})_2$ можно синтезировать в виде соли¹⁸³⁰. Смешанные

¹⁸²⁷ Villemin, D.; Labiad, B.; Loupy, A. *Synth. Commun.* 1993, 23, 419.

¹⁸²⁸ Rinderknecht, H.; Ma, V. *Helv. Chim. Acta* 1964, 47, 152. См. также Nangia, A.; Chandrasekaran, S. *J. Chem. Res. (S)* 1984, 100.

¹⁸²⁹ Weiss, J.; Havelka, F.; Nefedov, B. K. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* 1978, 27, 193.

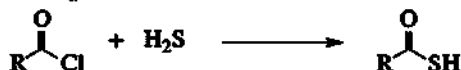
¹⁸³⁰ Avison, A. W. D. *J. Chem. Soc.* 1955, 732.

ангидриды карбоновых и сульфоновых кислот ($\text{RCOOSO}_2\text{R}'$) получают с высокими выходами при обработке сульфоновых кислот ацилгалогенидами или (что хуже) ангидридами¹⁸³¹.

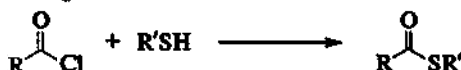
OS I, 495; VI, 207; VII, 81.

16-69 Атака группами SH или SR по атому углерода ацильной группы¹⁸³²

Меркапто-де-галогенирование



Алкилтио-де-галогенирование



Данный способ получения тиоловых кислот и тиоловых эфиров¹⁸³³ аналогичен реакциям 16-57 и 16-64. В качестве субстратов также используют ангидриды¹⁸³⁴ и ариловые эфиры (RCOOAr)¹⁸³⁵, в этих случаях реагентами обычно служат HS^- или RS^- .

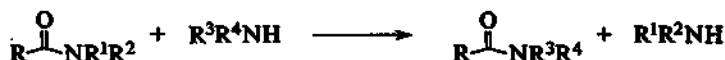
Тиоловые эфиры можно получить при обработке карбоновых кислот P_4S_{10} — Ph_3SbO ¹⁸³⁶ или тиолами (RSH), а также полифосфатами или дихлорфосфатами (PhOPOCI_2)¹⁸³⁷. Карбоновые кислоты превращаются в тиокислоты под действием реактива Леоуссона (18 в реакции 16-11)¹⁸³⁸. Эфиры RCOOR' можно превратить в тиоловые эфиры (RCOSR^2) при обработке триметилсилилсульфидом (Me_3SiSR^2) и AlCl_3 ¹⁸³⁹.

Спирты при обработке тиоловыми кислотами и иодидом цинка дают тиоловые эфиры ($\text{R}'\text{COSR}$)¹⁸⁴⁰.

OS III, 116, 599; IV, 924, 928; VII, 81, VIII, 71.

16-70 Переамидирование

Алкиламино-де-амидирование



Иногда необходимо заменить одну амидную группу другой, в частности если группа, присоединенная к азоту, выполняет защитную функцию¹⁸⁴¹.

¹⁸³¹ Karger, M. H.; Mazur, Y. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 528.

¹⁸³² См. Satchell, D. P. N. *Q. Rev. Chem. Soc.* 1963, 17, 160, pp. 182–184.

¹⁸³³ См. Scheithauer, S.; Mayer, R. *Top. Sulfur Chem.* 1979, 4, 1.

¹⁸³⁴ Ahmad, S.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 3791.

¹⁸³⁵ Hirabayashi, Y.; Mizuta, M.; Mazume, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1965, 38, 320.

¹⁸³⁶ Nomura, R.; Miyazaki, S.; Nakano, T.; Matsuda, H. *Chem. Ber.* 1990, 123, 2081.

¹⁸³⁷ Imamoto, T.; Kodera, M.; Yokoyama, M. *Synthesis* 1982, 134. См. также Dellaria, Jr., F. F.; Nordeen, C.; Swett, L. R. *Synth. Commun.* 1986, 16, 1043.

¹⁸³⁸ Rao, Y.; Li, X.; Nagorny, P.; Hayashida, J.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 6684.

¹⁸³⁹ Mukaiyama, T.; Takeda, T.; Atsumi, K. *Chem. Lett.* 1974, 187. См. также Hatch, R. P.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3960; Cohen, T.; Gapinski, R. E. *Tetrahedron Lett.* 1978, 4319.

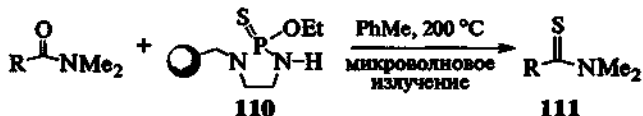
¹⁸⁴⁰ Gauthier, J. Y.; Bourdon, F.; Young, R. N. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 15.

¹⁸⁴¹ См. Knipe, A. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1973, 589.

N-Бензиламида можно превратить в соответствующие N-аллиламида при действии аллиламина в присутствии Ti-катализатора¹⁸⁴². Реакция N-Вос-2-фенилэтиламина с $Ti(O-iPr)_4$ и бензиловым спиртом, например, дает N-Cbz-производное¹⁸⁴³. N-Карбамоиламины превращаются в N-ацетиламины под действием уксусного ангидрида, Bu_3SnH в присутствии Pd-катализатора¹⁸⁴⁴. Триэтиалюминий превращает метилкарбаматы ($AgNHCO_2Me$) в соответствующие пропанамида¹⁸⁴⁵.

Родственный процесс — реакция ацетамида с аминами и хлоридом алюминия — дает N-ацетиламины¹⁸⁴⁶. В другом тесно связанном процессе имиды превращаются в O-бензилоксиамида при катализе Sm под действием O-бензилгидроксиламина¹⁸⁴⁷.

Тиамида можно получить из амидов по реакции с подходящим сульфурирующим реагентом. В условиях микроволнового облучения реакция N,N-диметилацетамида с нанесенным на полимер реагентом **110** (где  — полимерная основа) приводит к **111**¹⁸⁴⁸. Реакция тиамида с $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ ведет к амиду¹⁸⁴⁹. Известны и другие методы превращения амидов в тиамида¹⁸⁵⁰. Селеноамида $[RC(=Se)NR'_2]$ также были получены из амидов¹⁸⁵¹.



Г. Атака галогеном

16-71 Превращение карбоновых кислот в галогениды

Галоген-де-оксо, оксо-тризамещение



В некоторых случаях карбоксильную группу можно заменить на галоген. Производные акриловой кислоты ($ArCH=CHCOOH$), например, реагируют с 3 мол. экв. оксона в присутствии NaBr, давая винилбромид ($ArCH=CHBr$)¹⁸⁵². Система дифосфортетраидрид/тетраэтиламмонийбромид легко превращает сопряженные кислоты в винилбромиды¹⁸⁵³. В других

¹⁸⁴² Eldred, S. E.; Stone, D. A.; Gellman, S. H.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3422.

¹⁸⁴³ Shapiro, G.; Marzi, M. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7096.

¹⁸⁴⁴ Roos, E. C.; Bernabé, P.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N.; Kaptein, B.; Boesten, W. H. J. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 1733.

¹⁸⁴⁵ El Kaim, L.; Grimaud, L.; Lee, A.; Perroux, Y.; Tiria, C. *Org. Lett.* 2004, 6, 381.

¹⁸⁴⁶ Bon, E.; Bigg, D. C. H.; Bertrand, G. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 4035.

¹⁸⁴⁷ Sibi, M. P.; Hasegawa, H.; Ghorpade, S. R. *Org. Lett.* 2002, 4, 3343.

¹⁸⁴⁸ Ley, S. V.; Leach, A. G.; Storer, R. I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2001, 358.

¹⁸⁴⁹ Mohammadpoor-Baltork, I.; Khodaei, M. M.; Nikoofar, K. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 591.

¹⁸⁵⁰ Inamoto, K.; Shiraishi, M.; Hiroya, K.; Doi, T. *Synthesis* 2010, 3087.

¹⁸⁵¹ Saravanan, V.; Mukherjee, C.; Das, S.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 681.

¹⁸⁵² You, H.-W.; Lee, K.-J. *Synlett* 2001, 105.

¹⁸⁵³ Telvekar, V. N.; Chettiar, S. N. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 4529.

случаях сопряженные кислоты (например, 112) превращали в бромиды реакцией с БСИ (реакция 14-3) и LiOAc¹⁸⁵⁴.



Д. Атака азотом по атому углерода ацильной группы¹⁸⁶⁵

16-72 Ацилирование аминов ацилгалогенидами

Амино-де-галогенирование



Действие аммиака или аминов на ацилгалогениды представляет собой общий метод синтеза амидов¹⁸⁵⁶. Реакция сильно экзотермична и требует тщательного контроля, обычно охлаждением или разбавлением. При использовании аммиака получают незамещенные амиды, из первичных аминов — N-замещенные амиды,¹⁸⁵⁷ а из вторичных аминов — N,N-дизамещенные амиды. Аналогично можно ацилировать ариламины. Этим путем получают и гидроксамовые кислоты¹⁸⁵⁸. В некоторых случаях для связывания выделяющегося HCl добавляют водный раствор щелочи. Такая реакция носит название *метода Шоттена–Баумана* (как и в случае реакции 16-61). Образование амидов при использовании пространственно затрудненных аминов и (или) ацилхлоридов ускоряет активированный Zn¹⁸⁵⁹. Описана реакция без растворителя, использующая ДАБЦО (1,4-дизабицикло[2.2.2]октан) и метанол¹⁸⁶⁰, известны катализируемые металлами реакции: In¹⁸⁶¹, Sm¹⁸⁶² или BiOCl¹⁸⁶³. Разновидность этих основных реакций использует ДМФА с ацилгалогенидами для получения N,N-диметиламидов¹⁸⁶⁴. Муравьиная кислота и иод реагируют с аминами, приводя к формамидам¹⁸⁶⁵.

¹⁸⁵⁴ Cho, C.-G.; Park, J.-S.; Jung, I.-H.; Lee, H. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1065.

¹⁸⁵⁵ См. Challis, M. S.; Butler, A. R. в Patai, S. *The Chemistry of the Amino Group*, Wiley, NY, 1968, pp. 279–290.

¹⁸⁵⁶ См. Beckwith, A. L. J. в Zabicky, J. *The Chemistry of Amides*, Wiley, NY, 1970, pp. 73–185; Jedrzejczak, M.; Motie, R. E.; Satchell, D. P. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1993, 599.

¹⁸⁵⁷ См. Bhattacharyya, S.; Gooding, O. W.; Labadie, J. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6099.

¹⁸⁵⁸ Reddy, A. S.; Kumar, M. S.; Reddy, G. R. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 6285.

¹⁸⁵⁹ Meshram, H. M.; Reddy, G. S.; Reddy, M. M.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 4103.

¹⁸⁶⁰ Hajipour, A. R.; Mazloumi, Gh. *Synth. Commun.* 2002, 32, 23.

¹⁸⁶¹ Cho, D. H.; Jang, D. O. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2285.

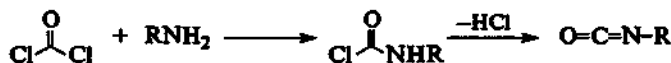
¹⁸⁶² Shi, F.; Li, J.; Li, C.; Jia, X. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 6049.

¹⁸⁶³ Ghosh, R.; Maiti, S.; Chakraborty, A. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6775.

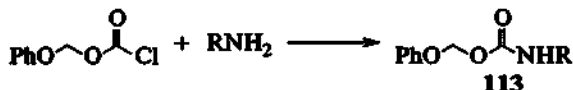
¹⁸⁶⁴ Lee, W. S.; Park, K. H.; Yoon, Y.-J. *Synth. Commun.* 2000, 30, 4241.

¹⁸⁶⁵ Kim, J.-G.; Jang, D. O. *Synlett* 2010, 2093. О других формилирующих агентах см. в Shekhar, A. C.; Kumar, A. R.; Sathiah, G.; Paul, V. L.; Sridhar, M.; Rao, P. S. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 7099; Brahmachari, G.; Laskar, S. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 2319; Rahman, M.; Kundu, D.; Hajra, A.; Majee, A. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 2896; Deutsch, J.; Eckelt, R.; Köckritz, A.; Martin, A. *Tetrahedron* 2009, 65, 10365.

Гидразин и гидроксилламин также реагируют с ацилгалогенидами, давая соответственно гидразиды (RCONHNH_2)¹⁸⁶⁶ и гидроксамовые кислоты (хлорангидриды карбаминовой кислоты, RCONHOH)¹⁸⁶⁷. Если вместо ацилгалогенида взять фосген, то и ароматические, и алифатические первичные амины дают хлорформамиды (ClCONHR), которые, теряя HCl , превращаются в изоцианаты (RNCO)¹⁸⁶⁸. Это один из наиболее распространенных методов синтеза изоцианатов¹⁸⁶⁹.



Аналогичная обработка тиофосгена приводит к изотиоцианатам¹⁸⁷⁰. Фосген в этой реакции можно заменить более безопасным трихлорметилхлорформиатом ($\text{CCl}_3\text{OCOC}\text{Cl}$)¹⁸⁷¹. При действии первичных аминов на хлорформиаты (ROCOCl) получаются карбаматы ($\text{ROCONHR}'$)¹⁸⁷². Примером этой реакции служит защита аминогруппы в аминокислотах и пептидах действием бензилхлорформиата:



Остаток бензиловой кислоты, группу PhCH_2OCO в соединении 113, называемую карбобензилоксигруппой¹⁸⁷³, часто обозначают аббревиатурой Cbz или Z . Другая часто используемая группа — Boc (*tert*-бутилкарбаматная). В этом случае, поскольку хлорид ($\text{Me}_3\text{COCOC}\text{Cl}$) нестабилен, применяют ангидрид $[(\text{Me}_3\text{COCO})_2\text{O}]$, как, например, в реакции 16–73. Аминогруппы вообще часто защищают превращением в амидные¹⁸⁷⁴. Реакции идут по тетраэдрическому механизму¹⁸⁷⁵.

¹⁸⁶⁶ См. Paulsen, H.; Stoye, D. в Zabicky, J. *The Chemistry of Amides*, Wiley, NY, 1970, pp. 515–600.

¹⁸⁶⁷ Об улучшенных методах см. Ando, W.; Tsumaki, H. *Synth. Commun.* 1983, 13, 1053.

¹⁸⁶⁸ Richter, R.; Ulrich, H., pp. 619–818; Drobnica, L.; Kristián, P.; Augustín, J., pp. 1003–1221 в Patai, S. *The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives*, pt. 2; Wiley, NY, 1977.

¹⁸⁶⁹ См. Ozaki, S. *Chem. Rev.* 1972, 72, 457, pp. 457–460. Обзор, посвященный промышленному способу получения изоцианатов по этой реакции: Twitchett, H. J. *Chem. Soc. Rev.* 1974, 3, 209.

¹⁸⁷⁰ Обзор по тиофосгену см. Sharma, S. *Sulfur Rep.* 1986, 5, 1.

¹⁸⁷¹ Kurita, K.; Iwakura, Y. *Org. Synth.* VI, 715.

¹⁸⁷² Heydari, A.; Shiroodi, R. K.; Hamadi, H.; Esfandyari, M.; Pourayoubi, M. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 5865; Upadhyaya, D. J.; Barge, A.; Stefania, R.; Cravotto, G. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8318; Shrikhande, J. J.; Gawande, M. B.; Jayaram, R. V. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 4799. См. Vilaivan, T. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 6739.

¹⁸⁷³ См. Yasuhara, T.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 2233.

¹⁸⁷⁴ Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1980, pp. 222–248, 324–326; Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., Wiley, NY, 1991, pp. 327–330; Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., Wiley, NY, 1999, pp. 518–525; 737–739.

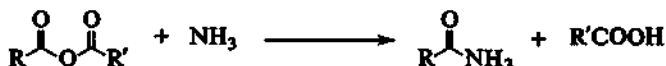
¹⁸⁷⁵ Kivinen, A. в Patai, S. *The Chemistry of Acyl Halides*, Wiley, NY, 1972; Bender, M. L.; Jones, M. J. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 3771. См. также Song, B. D.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8479.

Интересная разновидность этого превращения — реакция карбамоил-хлоридов с медьорганическими соединениями, приводящая к соответствующим амидам¹⁸⁷⁶.

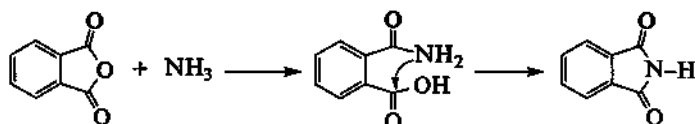
OS I, 99, 165; II, 76, 208, 278, 328, 453; III, 167, 375, 415, 488, 490, 613; IV, 339, 411, 521, 620, 780; V, 201, 336; VI, 382, 715; VII, 56, 287, 307; VIII, 16, 339; IX, 559; 81, 254. См. также OS VII, 302.

16-73 Ацилирование аминов ангидридами

Амино-де-ацилокси-замещение



По механизму и диапазону применимости эта реакция аналогична реакции 16-72¹⁸⁷⁷ и может быть проведена с участием аммиака, первичных или вторичных аминов¹⁸⁷⁸, хотя сообщалось, что и третичный амин (N-алкилпирролидин) реагирует с уксусным ангидридом при 120 °C в присутствии эфирата BF₃ в качестве катализатора с образованием N-ацетилпирролидина (ацильное дезалкилирование)¹⁸⁷⁹. Аминокислоты можно N-ацилировать уксусным ангидридом при ультразвуковом воздействии¹⁸⁸⁰. При использовании аммиака и первичных аминов получают также и имиды, в которых с атомом азота связаны две ацильные группы. Это происходит особенно легко в случае циклических ангидридов, из которых образуются циклические имиды¹⁸⁸¹, хотя иногда для синтеза имидов необходимы повышенные температуры¹⁸⁸². Сообщалось о получении циклических имидов из формамида и циклических ангидридов в условиях микроволнового облучения¹⁸⁸³. Циклические имиды также образуются в ионных жидкостях¹⁸⁸⁴ в условиях микроволнового облучения нанесенно на полимер фталата после первоначальной реакции с амином¹⁸⁸⁵.



Второй стадией этой реакции, которая намного медленнее первой, является атака атома азота амидной группы на карбоновую кислоту. Вместо

¹⁸⁷⁶ Lemoucheux, L.; Seitz, T.; Rouden, J.; Lasne, M.-C. *Org. Lett.* 2004, 6, 3703.

¹⁸⁷⁷ Механизм обсуждается в Kluger, R.; Hunt, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 3325.

¹⁸⁷⁸ См. Beckwith, A. L. J. в Zabicky, J. *The Chemistry of Amides*, Wiley, NY, 1970, pp. 86–96. См. также Naik, S.; Bhattacharjya, G.; Talukdar, B.; Patel, B. K. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 1254.

¹⁸⁷⁹ Dave, P. R.; Kumar, K. A.; Duddu, R.; Axenrod, T.; Dai, R.; Das, K. K.; Guan, X.-P.; Sun, J.; Trivedi, N. J.; Gilardi, R. D. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1207.

¹⁸⁸⁰ Anuradha, M. V.; Ravindranath, B. *Tetrahedron* 1997, 53, 1123.

¹⁸⁸¹ См. Wheeler, O. H.; Rosado, O. в Zabicky, J. *The Chemistry of Amides*, Wiley, NY, 1970, pp. 335–381; Hargreaves, M. K.; Pritchard, J. G.; Dave, H. R. *Chem. Rev.* 1970, 70, 439 (циклические имиды).

¹⁸⁸² Tsubouchi, H.; Tsuji, K.; Ishikawa, H. *Synlett* 1994, 63.

¹⁸⁸³ Kacprzak, K. *Synth. Commun.* 2003, 33, 1499.

¹⁸⁸⁴ Le, Z.-G.; Chen, Z.-C.; Hu, Y.; Zheng, Q.-G. *Synthesis* 2004, 995.

¹⁸⁸⁵ Martin, B.; Sekljic, H.; Chassaing, C. *Org. Lett.* 2003, 5, 1851.

аммиака используют незамещенные и N-замещенные амиды. Поскольку побочный продукт реакции представляет собой RCOOH, этим путем амиды «гидролизуют» в отсутствие воды¹⁸⁸⁶. Несмотря на то что муравьиный ангидрид — это неустойчивое соединение (реакция 11-17), формилирование аминов можно провести смешанным ангидридом уксусной и муравьиной кислот (HCOOCOMe)¹⁸⁸⁷ или смесью муравьиной кислоты с уксусным ангидридом. При использовании этих реагентов ацетамиды не образуются. Вторичные амины можно проацилировать в присутствии первичных аминов превращением в соль и добавлением 18-краун-6¹⁸⁸⁸. Краун-эфир образует комплекс с первичной аммониевой солью, предотвращая ее ацилирование, в то время как вторичные аммониевые соли, которые не так легко входят в полость эфира, остаются свободными и ацилируются. Для синтеза метилкарбаматов аналогичным методом можно использовать диметилкарбонат¹⁸⁸⁹. N-Ацетилсульфонамиды получают из уксусного ангидрида и первичных сульфонамидов при катализе монтмориллонитом K10—FeO¹⁸⁹⁰ или серной кислотой¹⁸⁹¹. Естественно, ацилирующими реагентами могут быть не только ангидриды, известно множество специальных реагентов. С использованием (1S,2S)-N-ацетил-1,2-бис(трифторметансульфамид)циклогексана осуществлено кинетическое расщепление рацемических амидов¹⁸⁹². Взаимодействие с ацилгалогенидами обсуждается в реакции 16-72.

OS I, 457; II, 11, III, 151, 456, 661, 813; IV, 5, 42, 106, 657; V, 27, 373, 650, 944, 973; VI, 1; VII, 4, 70; VIII, 132; 76, 123.

16-74 Ацилирование аминов карбоновыми кислотами

Амино-де-гидроксилирование



При обработке карбоновых кислот аммиаком или аминами получают соли. Соли, полученные из аммиака, а также первичных и вторичных аминов в результате пиролиза дают амиды¹⁸⁹³, но этот метод менее удобен, чем реакции 16-72, 16-73 и 16-75, и редко используется в препаративных целях¹⁸⁹⁴. Нагревание в присутствии основания (например, гексаметиладисилилазида) делает процесс образования амидов более эффективным¹⁸⁹⁵.

¹⁸⁸⁶ Eaton, J. T.; Rounds, W. D.; Urbanowicz, J. H.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 6553.

¹⁸⁸⁷ Vlietstra, E. J.; Zwikker, J. W.; Nolte, R. J. M.; Drenth, W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1982, 101, 460.

¹⁸⁸⁸ Barrett, A. G. M.; Lana, J. C. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 471.

¹⁸⁸⁹ Vauthey, I.; Valot, F.; Gozzi, C.; Fache, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 6347.

¹⁸⁹⁰ Singh, D. U.; Singh, P. R.; Samant, S. D. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4805.

¹⁸⁹¹ Martin, M. T.; Roschangar, F.; Eaddy, J. F. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 5461.

¹⁸⁹² Arseniyadis, S.; Subhash, P. V.; Valleix, A.; Mathew, S. P.; Blackmond, D. G.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6138.

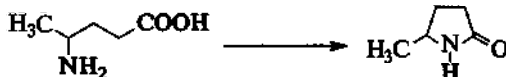
¹⁸⁹³ См. Gooen, L. J.; Ohlmann, D. M.; Lange, P. P. *Synthesis* 2009, 160.

¹⁸⁹⁴ См. Beckwith, A. L. J. в Zabicky, J. *The Chemistry of Amides*, Wiley, NY, 1970, pp. 105–109.

¹⁸⁹⁵ Chou, W.-C.; Chou, M.-C.; Lu, Y.-Y.; Chen, S.-F. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3419. Также см. White, J. M.; Tunoori, A. R.; Turunen, B. J.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 2573.

Бороновые кислоты катализируют непосредственное превращение карбоновых кислот и аминов в амиды¹⁸⁹⁶. Используют также реагенты, нанесенные на полимеры¹⁸⁹⁷. Система трифенилфосфин/трихлоризоциануровая кислота превращает кислоты и амины в амиды¹⁸⁹⁸. Реагент Бурже ($\text{Et}_3\text{N}^+\text{SO}_2\text{N}-\text{CO}_2\text{Me}$; см. реакцию 17-29) активирует карбоновые кислоты для образования амидов¹⁸⁹⁹. Реакция карбоновых кислот с имидазолом в условиях микроволнового облучения приводит к амидам¹⁹⁰⁰. Микроволновое облучение вторичных аминов, муравьиной кислоты, 2-хлор-4,6-диметокси[1,3,5]триазина и каталитических количеств ДМАП дает формамиды¹⁹⁰¹. Сообщалось о превращении карбоновых кислот в амиды с участием бикарбоната аммония и формамида в условиях микроволнового облучения¹⁹⁰². Формилирование аминов муравьиной кислотой без растворителя в присутствии ZnO идет с прекрасными выходами¹⁹⁰³.

Из γ - или δ -аминокислот довольно легко получаются лактамы¹⁹⁰⁴, например:



Процесс лактонизации можно активировать ферментами (например, липазой свиной поджелудочной железы)¹⁹⁰⁵. Восстановление ω -азидокарбоновых кислот ведет к макроциклическим лактамам¹⁹⁰⁶.

Хотя взаимодействие кислот с аминами не приводит непосредственно к амидам, можно добиться, чтобы эта реакция шла с хорошим выходом при комнатной или немного более высокой температуре при использовании агентов сочетания¹⁹⁰⁷. Наиболее важным из них является дициклогексилкарбодимид (ДЦК), который удобен и широко применяется¹⁹⁰⁸ в синтезе пептидов¹⁹⁰⁹. Сообщалось об использовании карбоимида на полимерной подложке¹⁹¹⁰. Механизм этой реакции, по-видимому, такой же, как и реак-

¹⁸⁹⁶ Ishihara, K.; Kondo, S.; Yamamoto, H. *Synlett* 2001, 1371.

¹⁸⁹⁷ Crosignani, S.; Gonzalez, J.; Swinnen, D. *Org. Lett.* 2004, 6, 4579; Chichilla, R.; Dodsworth, D. J.; Nájera, C.; Soriano, J. M. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 463.

¹⁸⁹⁸ da C. Rodrigues, R.; Barros, I. M. A.; Lima, E. L. S. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 5945.

¹⁸⁹⁹ Wodka, D.; Robbins, M.; Lan, P.; Martinez, R. L.; Athanasopoulos, J.; Makara, G. M. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 1825.

¹⁹⁰⁰ Khalafi-Nezhad, A.; Mokhtari, B.; Rad, M. N. S. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7325; Perreux, L.; Loupy, A.; Volatron, F. *Tetrahedron* 2002, 58, 2155. См. также Bose, A. K.; Ganguly, S. N.; Manhas, M. S.; Guha, A.; Pombo-Villars, E. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4605.

¹⁹⁰¹ De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Salaris, M. *Synlett* 2004, 2570.

¹⁹⁰² Peng, Y.; Song, G. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2002, 34, 95.

¹⁹⁰³ Hosseini-Sarvari, M.; Sharghi, H. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 6652.

¹⁹⁰⁴ См. Bladé-Font, A. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2443. Также см. Wei, Z.-Y.; Knaus, E. E. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 4439 о вариантах этой реакции.

¹⁹⁰⁵ Gutman, A. L.; Meyer, E.; Yue, X.; Abell, C. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3943.

¹⁹⁰⁶ Bosch, I.; Romea, P.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 4671. См. Bai, D.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 943 о получении лактамов на основе n -циклофанов.

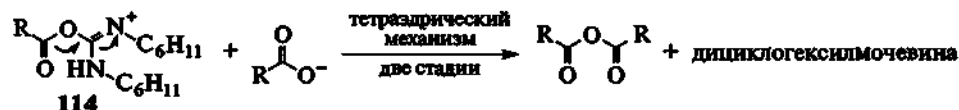
¹⁹⁰⁷ См. Klausner, Y. S.; Bodansky, M. *Synthesis* 1972, 453.

¹⁹⁰⁸ Впервые упоминалось в работе Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 1067.

¹⁹⁰⁹ См. Gross, E.; Meienhofer, J. *The Peptides*, 3 Vols., Academic Press, NY, 1979–1981. См. Bodansky, M.; Bodanszky, A. *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer, NY, 1984.

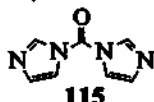
¹⁹¹⁰ Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6667.

ции 16-63, до момента образования иона 114. Этот интермедиат затем атакуется другим ионом RCOO^- , давая ангидрид $\text{R}(\text{CO})_2\text{O}$, который и реагирует с амином:

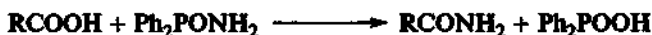


Ангидрид можно выделить из реакционной смеси и затем использовать для ацилирования амина¹⁹¹¹.

Среди других реагентов, промотирующих эту реакцию, синтетически значимый амид Вейнреба $[\text{RCON}(\text{Me})\text{OMe}]$; см. реакцию 16-82], который можно получить из карбоновой кислоты и $\text{MeO}(\text{Me})\text{NH} \cdot \text{HCl}$ в присутствии трибутилфосфина и дисульфида 2-пиридин-N-оксида¹⁹¹². В родственной реакции, непосредственно приводящей к амидам, был использован ди(2-пиридил)карбонат¹⁹¹³. Другие активирующие агенты¹⁹¹⁴: $\text{AgB}(\text{OH})_2$ ¹⁹¹⁵, $\text{N,N}'$ -карбонилдимидазол (115, реакция 16-63)¹⁹¹⁶, POCl_3 ¹⁹¹⁷, TiCl_4 ¹⁹¹⁸, молекулярные сита¹⁹¹⁹, реагент Лоуссона (реакция 16-11)¹⁹²⁰ и $(\text{MeO})_2\text{POCl}$ ¹⁹²¹.



Из некоторых дикарбоновых кислот можно получить амиды простой обработкой субстрата первичными ароматическими аминами. В этих случаях циклический ангидрид служит интермедиатом, который и атакуется амином¹⁹²². Карбоновые кислоты можно также превратить в амиды при нагревании амидов с кислотами (обменная реакция)¹⁹²³, сульфокислотами или фосфорными кислотами, например¹⁹²⁴:



¹⁹¹¹ См. Rebek, J.; Feitler, D. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 1606. Также см. Rebek, J.; Feitler, D. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 4052.

¹⁹¹² Banwell, M.; Smith, J. *Synth. Commun.* 2001, 31, 2011. Другой метод: Kim, M.; Lee, H.; Han, K.-J.; Kay, K.-Y. *Synth. Commun.* 2003, 33, 4013.

¹⁹¹³ Shiina, I.; Suenaga, Y.; Nakano, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2000, 73, 2811.

¹⁹¹⁴ Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1941-1949.

¹⁹¹⁵ Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 4196.

¹⁹¹⁶ Kim, S.; Vaidyanathan, R.; Kalthod, V. G.; Ngo, D.; Manley, J. M.; Lapekas, S. P. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 2565. Также см. Grzyb, J. A.; Batey, R. A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7485.

¹⁹¹⁷ Klosa, J. *J. Prakt. Chem.* 1963, [4] 19, 45.

¹⁹¹⁸ Wilson, J. D.; Weingarten, H. *Can. J. Chem.* 1970, 48, 983.

¹⁹¹⁹ Cossy, J.; Pale-Grosdemange, C. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2771.

¹⁹²⁰ Thorsen, M.; Andersen, T. P.; Pedersen, U.; Yde, B.; Lawesson, S. *Tetrahedron* 1985, 41, 5633.

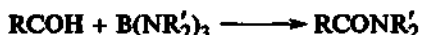
¹⁹²¹ Jászay, Z. M.; Petneházy, I.; Töke, L. *Synth. Commun.* 1998, 28, 2761.

¹⁹²² Higuchi, T.; Miki, T.; Shah, A. C.; Herd, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 3655.

¹⁹²³ См. например, Schindbauer, H. *Monatsh. Chem.* 1968, 99, 1799.

¹⁹²⁴ Zhmurova, I. N.; Volitsekhovskaya, I. Yu.; Kirsanov, A. V. *J. Gen. Chem. USSR* 1959, 29, 2052. См. также Liu, H.; Chan, W. H.; Lee, S. P. *Synth. Commun.* 1979, 9, 31.

либо действием трис(алкиламино)боранов $[B(NHR')_3]$ или трис(диалкиламино)боранов $[B(NR'_2)_3]$ ¹⁹²⁵,



или бис(диорганомино)магниевым реагентом $[(R'_2N)_2Mg]$ ¹⁹²⁶. Реакция тиокарбоновых кислот и азидов в присутствии трифенилфосфина приводит к соответствующим амидам¹⁹²⁷.

В 1963 г. Р. Меррифилд¹⁹²⁸ разработал важный метод, который до сих пор применяется для синтеза многих пептидов¹⁹²⁹. Этот метод называется *твердофазным синтезом* или *синтезом на полимерных подложках*¹⁹³⁰. Здесь используются те же реакции, что и в обычном синтезе, но один из реагентов закреплен на твердом полимере. Например, если желательно соединить две аминокислоты (получить дипептид), то в качестве полимера может выступать полистирол, содержащий боковые группы CH_2Cl . Одну из аминокислот, защищенную *трет*-бутоксикарбонильной группой (Boc), закрепляют на боковых группах. Не обязательно, чтобы все боковые группы вступили в реакцию; достаточно, чтобы это произошло с некоторыми из них. Затем гидролизом в присутствии трифторуксусной кислоты в дихлорметане снимают защитную группу Boc и к иммобилизированной аминокислоте присоединяют другую аминокислоту, используя ДЦГК или другой агент сочетания. После этого удаляют вторую защитную группу Boc, что дает дипептид, все еще связанный с полимером. Если этот дипептид и есть желаемый продукт, его можно отделить от полимера различными способами¹⁹³¹, в частности действием HF. В случае

¹⁹²⁵ Pelter, A.; Levitt, T. E.; Nelson, P. *Tetrahedron* 1970, 26, 1539; Pelter, A.; Levitt, T. E. *Tetrahedron* 1970, 26, 1545, 1899.

¹⁹²⁶ Sanchez, R.; Vest, G.; Despres, L. *Synth. Commun.* 1989, 19, 2909.

¹⁹²⁷ Park, S.-D.; Oh, J.-H.; Lim, D. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 6309.

¹⁹²⁸ Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2149.

¹⁹²⁹ Birr, C. *Aspects of the Merrifield Peptide Synthesis*, Springer, NY, 1978. В целях ознакомления см. Bayer, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1991, 30, 113; Kaiser, E. T. *Acc. Chem. Res.* 1989, 22, 47; Jacquier, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1989, 220; Barany, G.; Kneib-Cordonier, N.; Mullen, D. G. *Int. J. Pept. Protein Res.* 1987, 30, 705; Andreev, S. M.; Samoilova, N. A.; Davidovich, Yu. A.; Rogozhin, S. V. *Russ. Chem. Rev.* 1987, 56, 366; Gross, E.; Meienhofer, J. *The Peptides*, Vol. 2, Academic Press, NY, 1980, статьи Barany, G.; Merrifield, R. B. pp. 1–184; Fridkin, M. pp. 333–363; Erickson, B. W.; Merrifield, R. B. в Neurath, H.; Hill, R. L.; Boeder, C.-L. *The Proteins*, 3rd ed., Vol. 2, Academic Press, NY, 1976, pp. 255–527. О лекции Р. Б. Меррифилда, удостоенного Нобелевской премии, см. Merrifield, R. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1985, 24, 799.

¹⁹³⁰ Laszlo, P. *Preparative Organic Chemistry Using Supported Reagents*, Academic Press, NY, 1987; Mathur, N. K.; Narang, C. K.; Williams, R. E. *Polymers as Aids in Organic Chemistry*, Academic Press, NY 1980; Hodge, P.; Sherrington, D. C. *Polymer-Supported Reactions in Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1980. В целях ознакомления см. Pillai, V. N. R.; Mutter, M. *Top. Curr. Chem.* 1982, 106, 119; Akelah, A.; Sherrington, D. C. *Chem. Rev.* 1981, 81, 557; Akelah, A. *Synthesis* 1981, 413; Rebek, J. *Tetrahedron* 1979, 35, 723; McKillop, A.; Young, D. W. *Synthesis* 1979, 401, 481; Crowley, J. I.; Rapoport, H. *Acc. Chem. Res.* 1976, 9, 135; Patchornik, A.; Kraus, M. A. *Pure Appl. Chem.* 1975, 43, 503.

¹⁹³¹ См. Whitney, D. B.; Tam, J. P.; Merrifield, R. B. *Tetrahedron* 1984, 40, 4237.

необходимости получения пептида с более длинной цепью присоединяют другие аминокислоты, повторяя необходимые стадии.

Основное достоинство метода с применением подложки состоит в том, что полимер (вместе со всеми присоединенными веществами) легко отделить от остальных реагентов, так как он нерастворим в применяемых растворителях. Избыток реагентов, другие продукты реакции (например, дициклогексимочевину), побочные продукты и сами растворители можно легко отмыть. Очистка полимерных веществ происходит быстро и полностью. В некоторых случаях процесс можно автоматизировать¹⁹³² в такой степени, что в течение дня пептидную цепь удастся нарастить на шесть и более звеньев. В настоящее время доступны автоматические синтезаторы пептидов¹⁹³³.

Хотя твердофазный синтез был первоначально разработан для пептидов и с тех пор широко использовался для этой цели, он также нашел применение для синтеза полисахаридов и полинуклеотидов; в последнем случае твердофазный синтез почти полностью заменил синтезы в растворах¹⁹³⁴. Реже эта методика применяется в реакциях, где необходимо соединить лишь две молекулы (неповторяющиеся синтезы), но тем не менее в литературе можно найти большое число примеров¹⁹³⁵. Развитие синтеза Меррифильда, в частности для пептидов, вылилось в комбинаторную химию, представляющую собой важную область современной органической химии¹⁹³⁶.

OS I, 3, 82, 111, 172, 327; II, 65, 562; III, 95, 328, 475, 590, 646, 656, 768; IV, 6, 62, 513; V, 670, 1070; VIII, 241; 81, 262. См. также OS III, 360; VI, 263, VIII, 68.

16-75 Ацилирование аминов сложными эфирами карбоновых кислот

Амино-де-алкоксилирование



Превращение сложных эфиров в амиды — полезный метод синтеза неза-
мещенных, N-замещенных и N,N-дизамещенных амидов из соответст-

¹⁹³² Merrifield, R. B.; Stewart, J. M.; Jernberg, N. *Anal. Chem.* 1966, 38, 1905.

¹⁹³³ См. Schnorrenberg, G.; Gerhardt, H. *Tetrahedron* 1989, 45, 7759.

¹⁹³⁴ См. обзор: Bannwarth, W. *Chimia* 1987, 41, 302.

¹⁹³⁵ Fréchet, J. M. J. *Tetrahedron* 1981, 37, 663; Fréchet, J. M. J. в Hodge, P.; Sherrington, D. C. *Polymer-Supported Reactions in Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1980, pp. 293–342; Leznoff, C. C. *Acc. Chem. Res.* 1978, 11, 327; *Chem. Soc. Rev.* 1974, 3, 64.

¹⁹³⁶ Czarnik, A. W.; DeWitt, S. H. *A Practical Guide to Combinatorial Chemistry*, American Chemical Society, Washington, D. C. 1997; Chaiken, I. N.; Janda, K. D. *Molecular Diversity and Combinatorial Chemistry: Libraries and Drug Discovery*, American Chemical Society, Washington, D. C. 1996; Balkenhol, F.; von dem Bussche-Hünnefeld, C.; Lansky, A.; Zechel, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1996, 35, 2289; Thompson, L. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* 1996, 96, 555; Crowley, J. I.; Rapoport, H. *Acc. Chem. Res.* 1976, 9, 135; Leznoff, C. C. *Acc. Chem. Res.* 1978, 11, 327.

вующих аминов¹⁹³⁷ или аммиака¹⁹³⁸. Реакцию можно проводить с алкильными или ароматическими группами R и R'. Особенно хорошей уходящей группой является *n*-нитрофенильная. Найдено, что этилтрифторацетат селективно реагирует с первичными аминами с образованием соответствующих трифторацетиламидов¹⁹³⁹. Многие низшие эфиры (R = Me, Et и т. п.) недостаточно реакционноспособны, и в этих случаях необходим катализ сильными основаниями¹⁹⁴⁰ или цианид-ионом¹⁹⁴¹, MgBr₂¹⁹⁴², InI₃¹⁹⁴³ либо высокое давление¹⁹⁴⁴. Метилловые¹⁹⁴⁵ и этиловые¹⁹⁴⁶ сложные эфиры были превращены в соответствующие амиды в условиях микроволнового облучения. Сообщалось о применении амида лития для превращения эфиров в амиды¹⁹⁴⁷. Сложные β-кетоефиры реагируют особенно легко¹⁹⁴⁸. Анилин при обработке бутиллитием образует амид лития, который в реакции со сложным эфиром дает амид¹⁹⁴⁹. Известно катализируемое энзимами амидирование с использованием аминоклазы I¹⁹⁵⁰. Реакция диметилкарбоната с аминами — эффективный путь получения метилкарбаматов¹⁹⁵¹.

Лактоны образуют лактамы при обработке аммиаком или первичными аминами. Известно образование лактамов из γ- и δ-аминоэфиров во внутримолекулярном варианте реакции. Лактамизацию также проводят в ионных жидкостях¹⁹⁵².

Как и по реакции 16-72, этим методом из сложных эфиров можно синтезировать гидразиды и гидроксамовые кислоты действием гидразина и гидроксилamina соответственно¹⁹⁵³. И гидразин, и гидроксилмин взаимодействуют быстрее, чем аммиак или первичные амины (α-эффект;

¹⁹³⁷ Beckwith, A. L. J. в Zabicky, J. *The Chemistry of Amides*, Wiley, NY, 1970, pp. 96–105. Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley—VCH, NY, 1999, pp. 1973–1976. См. Sabot, C.; Kumar, K. A.; Meunier, S.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 3863.

¹⁹³⁸ См. Mizuhara, T.; Hioki, K.; Yamada, M.; Sasaki, H.; Morisaki, D.; Kunishima, M. *Chem. Lett.* 2008, 37, 1190. Нитрид магния является полезным источником аммиака в этой реакции. См. Veitch, G. E.; Bridgwood, K. L.; Ley, S. V. *Org. Lett.* 2008, 10, 3623.

¹⁹³⁹ Xu, D.; Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 7357.

¹⁹⁴⁰ См. Matsumoto, K.; Hashimoto, S.; Uchida, T.; Okamoto, T.; Otani, S. *Chem. Ber.* 1989, 122, 1357.

¹⁹⁴¹ Högberg, T.; Ström, P.; Ebner, M.; Räsby, S. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2033.

¹⁹⁴² Guo, Z.; Dowdy, E. D.; Li, W.-S.; Polniaszek, R.; Delaney, E. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1843.

¹⁹⁴³ Ranu, B. C.; Dutta, P. *Synth. Commun.* 2003, 33, 297.

¹⁹⁴⁴ Matsumoto, K.; Hashimoto, S.; Uchida, T.; Okamoto, T.; Otani, S. *Chem. Ber.* 1989, 122, 1357.

¹⁹⁴⁵ Varma, R. S.; Naicker, K. P. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 6177.

¹⁹⁴⁶ Zradni, F.-Z.; Hamelin, J.; Derdour, A. *Synth. Commun.* 2002, 32, 3525.

¹⁹⁴⁷ См. Wang, J.; Rosingana, M.; Discordia, R. P.; Soundararajan, N.; Polniaszek, R. *Synlett* 2001, 1485.

¹⁹⁴⁸ Labelle, M.; Gravel, D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 105.

¹⁹⁴⁹ Ooi, T.; Tayama, E.; Yamada, M.; Maruoka, K. *Synlett.* 1999, 729.

¹⁹⁵⁰ Youshko, M. I.; van Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12, 3267.

¹⁹⁵¹ Distaso, M.; Quaranta, E. *Tetrahedron* 2004, 60, 1531.

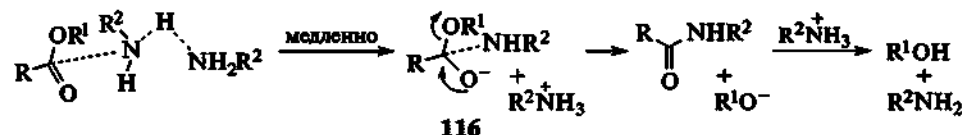
¹⁹⁵² Ortlung, K. M.; Wu, X.; Russo, F.; Larhed, M. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 8627.

¹⁹⁵³ Ho, C. Y.; Strobel, E.; Ralbovsky, J.; Gallemmo, Jr., R. A. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4873.

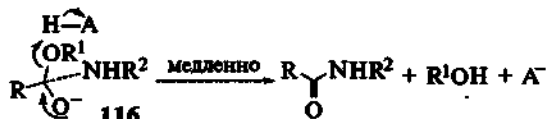
см. разд. 10.7.2). Имидазы $[RC(=NH)OR']$ дают амидины $[RC(=NH)NH_2]$. Изопропенилформиат представляет собой полезное соединение для формилирования первичных и вторичных аминов¹⁹⁵⁴.



Хотя механизм ацилирования аминов изучался в основном на примере действия сложных эфиров, детали его до сих пор остаются не вполне понятными¹⁹⁵⁵. В общих чертах он напоминает механизм $B_{AC}2$ ¹⁹⁵⁶. В обычных щелочных условиях наблюдается общий основной катализ¹⁹⁵⁷, что указывает на перенос протона в лимитирующей стадии, в которой участвуют две молекулы амина¹⁹⁵⁸.



Вместо второй молекулы амина можно использовать и другое основание (например, H_2O или OH^-). Для некоторых субстратов в определенных условиях, особенно при низких значениях pH, лимитирующей стадией может стать распад иона 116¹⁹⁵⁹. Реакция идет и в кислой среде, при этом действует общий кислотный катализ. В этом случае скорость определяется распадом иона 116, который происходит следующим образом¹⁹⁶⁰:



В качестве HA может выступать $R^2NH_3^+$ или другая кислота. Ион 116 далее может либо протонироваться по азоту, либо нет. Даже в основных условиях для облегчения удаления уходящей группы может понадобиться донор протонов. На это указывает более низкая скорость реакции с NR_2 в жидком аммиаке по сравнению с реакцией с NHR_2 в воде, что, по-видимому, обусловлено отсутствием кислоты, способной протонировать уходящий кислород¹⁹⁶¹.

¹⁹⁵⁴ van Melick, J. E. W.; Wolters, E. T. M. *Synth. Commun.* 1972, 2, 83.

¹⁹⁵⁵ Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. в Patai, S. *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, Wiley, NY, 1969, pp. 410–431; Ilieva, S.; Galabov, B.; Musaev, D. G.; Morokuma, K.; Schaefer, III, H. F. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 1496.

¹⁹⁵⁶ Bruice, T. C.; Donzel, A.; Huffman, R. W.; Butler, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 2106.

¹⁹⁵⁷ Bunnett, J. F.; Davis, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 665; Jencks, W. P.; Carriuolo, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 675; Bruice, T. C.; Mayahi, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 3067.

¹⁹⁵⁸ Bruice, T. C.; Felton, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 2799; Felton, S. M.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 6721; Nagy, O. B.; Reullaux, V.; Bertrand, N.; Van Der Mensbrugghe, A.; Leseul, J.; Nagy, J. B. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1985, 94, 1055.

¹⁹⁵⁹ Gresser, M. J.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 6963, 6970. См. также Um, I.-H.; Lee, J.-Y.; Lee, H. W.; Nagano, Y.; Fujio, M.; Tsuno, Y. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4980.

¹⁹⁶⁰ Blackburn, G. M.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 2638.

¹⁹⁶¹ Bunnett, J. F.; Davis, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 665.

В особом случае β -лактонов, где важную роль играет угловое напряжение, наблюдается разрыв связи между алкильной группой и кислородом (механизм $B_{AL}2$, так же как и в аналогичном случае гидролиза β -лактонов, реакция 16-59), а в качестве продукта образуется не амид, а β -аминокислота (β -аланин).



Такой же результат получен для некоторых стерически затрудненных сложных эфиров¹⁹⁶². Эта реакция похожа на реакцию 10-31, но уходящей группой служит OCOR. Другие лактоны раскрываются в ω -гидроксиамины под действием Dibal-H: BnNH_2 (Dibal-H — гидрид диизобутиллитий-алюминия)¹⁹⁶³.

OS I, 153, 179; II, 67, 85; III, 10, 96, 108, 404, 440, 516, 536, 751, 765; IV, 80, 357, 441, 486, 532, 566, 819; V, 168, 301, 645; VI, 203, 492, 620, 936; VII, 4, 30, 41, 411; VIII, 26, 204, 528. См. также OS I, 5; V, 582; VII, 75.

16-76 Ацилирование аминов амидами

Алкиламино-де-аминирование



Это реакция обмена, и ее обычно проводят с солью амина¹⁹⁶⁴. Уходящей группой служит, как правило, NH_2 , а не NHR или NR_2 ; в качестве реагентов наиболее широко применяются первичные амины (в виде солей). Для образования комплекса с уходящим аммиаком можно добавлять BF_3 . В некоторых случаях реагируют и нейтральные амины с образованием новых амидов¹⁹⁶⁵. Реакции катализируют Al(III) ¹⁹⁶⁶. Эту реакцию часто применяют для получения замещенных производных мочевины из самой мочевины: $\text{NH}_2\text{CONH}_2 + \text{RNH}_3^+ \rightarrow \text{NH}_2\text{CONHR} + \text{NH}_4^+$ ¹⁹⁶⁷. N-Арильную группу мочевины можно превратить в N,N-диалкильную нагреванием с аминами в автоклаве¹⁹⁶⁸. N-R-Замещенные амиды (R = алкил) превращают в N-R'-замещенные амиды (R' = алкил), обработкой N_2O_4 , дающей N-нитрозосоединение, на которое действуют первичным амином

¹⁹⁶² Zaugg, H. E.; Helgren, P. F.; Schaefer, A. D. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 2617. См. также Weintraub, L.; Terrell, R. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 2470; Harada, R.; Kinoshita, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1967, 40, 2706.

¹⁹⁶³ Huang, P.-Q.; Zheng, X.; Deng, X.-M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 9039. См. также Taylor, S. K.; Ide, N. D.; Silver, M. E.; Stephan, M. *Synth. Commun.* 2001, 31, 2391.

¹⁹⁶⁴ Перечень методик со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1978–1982.

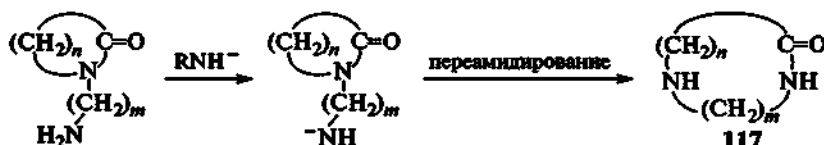
¹⁹⁶⁵ Murakami, Y.; Kondo, K.; Miki, K.; Akiyama, Y.; Watanabe, T.; Yokoyama, Y. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 3751.

¹⁹⁶⁶ Hoerter, J. M.; Otte, K. M.; Gellman, S. H.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 5177.

¹⁹⁶⁷ См. Chimishkyan, A. L.; Snagovskii, Yu. S.; Gulyaev, N. D.; Leonova, T. V.; Kusakin, M. S. *J. Org. Chem. USSR* 1985, 21, 1955.

¹⁹⁶⁸ Yang, Y.; Lu, S. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1999, 31, 559.

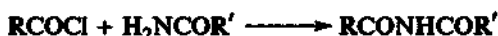
(R'NH₂)¹⁹⁶⁹. С помощью этой реакции можно добиться расширения цикла лактама (например, 117), если к азоту присоединен заместитель, содержащий аминогруппу. Необходимо сильное основание для того, чтобы превратить NH₂ в группу NH⁻, которая затем действует как нуклеофил, расширяя цикл в результате реакции переамидирования¹⁹⁷⁰. Исследователи, открывшие эту реакцию, дали ей название *zip-реакции* (от англ. *zipper* — застежка-молния)¹⁹⁷¹.



Лактамы можно раскрыть в ω-аминоамиды в ходе реакции с аминами при давлении 10 кбар¹⁹⁷².

OS I, 302 (но см. V, 589), 450, 453; II, 461; III, 151, 404; IV, 52, 361; См. также OS VIII, 573.

16-77 Ацилирование аминов другими производными кислот Ациламино-де-галогенирование и деалкоксилирование



Среди других производных кислот в амиды можно превратить следующие: тиоловые кислоты (RCOSH), тиоловые эфиры (RCOSR)¹⁹⁷³, ацилоксибораны [RCOB(OR')₂]¹⁹⁷⁴, α-кетонитрилы, ацилазиды и неенолизующиеся кетоны (см. реакцию Халлера–Бауэра, 12–34). N-Ацилсульфонамиды реагируют с первичными аминами с образованием амидов (AcNHR)¹⁹⁷⁵. Для синтеза амидов и родственных соединений можно использовать реакции карбонилирования. Реакции первичных аминов и алкилгалогенидов с CO₂ в присутствии Cs₂CO₃/Bu₄NI дают соответствующие карбаматы¹⁹⁷⁶.

OS III, 394; IV, 6, 569; V, 160, 166; VI, 1004.

¹⁹⁶⁹ Garcia, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 1127.

¹⁹⁷⁰ Askitoglu, E.; Guggisberg, A.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 750 и ссылки, приведенные там же. Об углеродных аналогах см. Süsse, M.; Hájicek, J.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 1986.

¹⁹⁷¹ См. Stach, H.; Hesse, M. *Tetrahedron* 1988, 44, 1573.

¹⁹⁷² Kotsuki, H.; Iwasaki, M.; Nishizawa, H. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4945.

¹⁹⁷³ См. Douglas, K. T. *Acc. Chem. Res.* 1986, 19, 186.

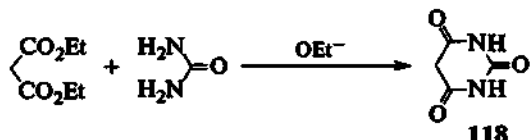
¹⁹⁷⁴ См. Collum, D. B.; Chen, S.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 4393.

¹⁹⁷⁵ Coniglio, S.; Aramini, A.; Cesta, M. C.; Colagioia, S.; Curti, R.; D'Alessandro, F.; D'anniballe, G.; D'Elia, V.; Nano, G.; Orlando, V.; Allegretti, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 5375.

¹⁹⁷⁶ Salvatore, R. N.; Shin, S. I.; Nagle, A. S.; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 1035.

Имиды синтезируют из амидов или их солей с ацилгалогенидами, ангидридами и с карбоновыми кислотами или эфирами¹⁹⁷⁷. Хороший метод получения ациклических имидов состоит в реакциях аминов с ангидридами при 100 °С и катализе H_2SO_4 ¹⁹⁷⁸. При обработке ацилгалогенидов амидами в мольном соотношении 2 : 1 при низких температурах в присутствии пиридина образуются N,N-диациламины $[(RCO)_2N]$ ¹⁹⁷⁹.

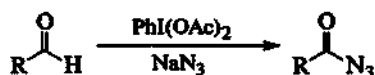
Эти реакции часто используют для получения производных мочевины, один из важных примеров — синтез барбитуровой кислоты (118)¹⁹⁸⁰.



Если субстрат — оксалилхлорид ($\text{ClCOCOC}\text{Cl}$), а реагент — незамещенный амид, то образуются изоцианаты (RCONCO). «Нормальный» продукт реакции ($\text{RCONHCOCOC}\text{Cl}$) не образуется, а если и образуется, то быстро теряет CO и HCl ¹⁹⁸¹.

OS II, 60, 79, 422; III, 763; IV, 245, 247, 496, 566, 638, 662, 744; V, 204, 944.

16-78 Ацилирование азидов

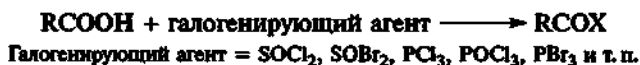


Реакция альдегидов с азидом натрия и $\text{Et}_4\text{I}(\text{OAc})_2$ или $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ на полимерной подложке ведет к ацилазидам¹⁹⁸². Ацилазиды также получают непосредственно из альдегидов при использовании *трет*-бутилгипохлорита¹⁹⁸³.

Е. Атака галогеном по атому углерода ацильной группы

16-79 Получение ацилгалогенидов из карбоновых кислот

Галоген-де-гидроксилирование



¹⁹⁷⁷ См. обзор: Challis, B. C.; Challis, J. A. в Zabicky, J. *The Chemistry of Amides*, Wiley, NY, 1970, pp. 759–773.

¹⁹⁷⁸ Baburao, K.; Costello, A. M.; Petterson, R. C.; Sander, G. E. *J. Chem. Soc. C* 1968, 2779; Davidson, D.; Skovronek, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 376.

¹⁹⁷⁹ См. LaLonde, R. T.; Davis, C. B. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 771.

¹⁹⁸⁰ См. Bojarski, J. T.; Mokrosz, J. L.; Barton, H. J.; Paluchowska, M. H. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1985, 38, 229.

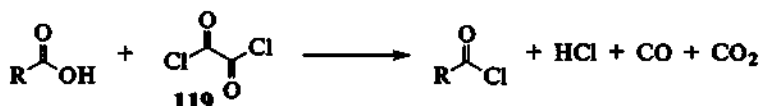
¹⁹⁸¹ Speziale, A. J.; Smith, L. R.; Fedder, J. E. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 4306.

¹⁹⁸² Marinescu, L. G.; Pedersen, C. M.; Bols, M. *Tetrahedron* 2005, 61, 123. См. Marinescu, L.; Thinggaard, J.; Thomsen, I. B.; Bols, M. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9453; Hünig, S.; Schaller, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1982, 21, 36.

¹⁹⁸³ Arote, N. D.; Akamanchi, K. G. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 5661.

Те же галогенангидриды неорганических кислот, которые превращают спирты в алкилгалогениды (реакция 10-48), превращают карбоновые кислоты в ацилгалогениды¹⁹⁸⁴. Эта реакция представляет собой наилучший и наиболее распространенный метод синтеза ацилхлоридов. Этим же методом получают бромиды и иодиды¹⁹⁸⁵, но значительно реже. Ацилбромиды можно получить с VBr_3 на оксиде алюминия¹⁹⁸⁶ или с системой этилтрибромацетат/ PPh_3 ¹⁹⁸⁷. Наилучший реагент — это тионилхлорид¹⁹⁸⁸, так как побочные продукты в этом случае газообразны и получающийся ацилгалогенид легко выделить; однако часто также используют PX_3 и PX_5 ($\text{X} = \text{Cl}$ или Br)¹⁹⁸⁹. Галогеноводороды в эту реакцию не вступают. Метод, отличающийся особой мягкостью условий, аналогичный приведенному при описании реакции 10-48, заключается во взаимодействии кислоты с PPh_3 в CCl_4 , причем синтез ацилхлоридов в данном случае не осложняется образованием в качестве побочных продуктов каких-либо кислотных соединений¹⁹⁹⁰.

В качестве ацилгалогенида часто применяется оксалилхлорид (119) или оксалилбромид, так как щавелевая кислота разлагается на CO и CO_2 и равновесие, таким образом, смещается в сторону образования другого ацилгалогенида¹⁹⁹¹. Эти реагенты часто выбирают при наличии в молекулах чувствительных функциональных групп.



Ацилфториды можно приготовить обработкой карбоновых кислот цианурфторидом¹⁹⁹². Сообщалось также о применении C,N-хелатированного фторида ди-*n*-бутилстаннана(IV)¹⁹⁹³. В качестве субстратов иногда

¹⁹⁸⁴ См. Ansell, M. F. в Patai, S. *The Chemistry of Acyl Halides*, Wiley, NY, 1972, pp. 35–68.

¹⁹⁸⁵ См. Keinan, E.; Sahai, M. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3922.

¹⁹⁸⁶ Bains, S.; Green, J.; Tan, L. C.; Pagni, R. M.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 7475.

¹⁹⁸⁷ Kang, D. H.; Joo, T. Y.; Lee, E. H.; Chaysripongkul, S.; Chavasiri, W.; Jang, D. O. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 5693.

¹⁹⁸⁸ См. Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, Vol. 1, Wiley, NY, 1974, pp. 321–357. См. Mohanazadeh, F.; Momeni, A. R. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1996, 28, 492.

¹⁹⁸⁹ Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1929–1930.

¹⁹⁹⁰ Lee, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 3440. См. Venkataraman, K.; Wagle, D. R. *Tetrahedron Lett.* 1979, 3037; Devos, A.; Remion, J.; Frisque-Hesbain, A.; Colens, A.; Ghosez, L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 1180.

¹⁹⁹¹ Adams, R.; Ulich, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1920, 42, 599; Wood, T. R.; Jackson, F. L.; Baldwin, A. R.; Longenecker, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1944, 66, 287; Zhang, A.; Nie, J. *J. Agric. Food Chem.* 2005, 53, 2451.

¹⁹⁹² Olah, G. A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *Synthesis* 1973, 487. Другие методы получения ацилфторидов см. в Mukaiyama, T.; Tanaka, T. *Chem. Lett.* 1976, 303; Ishikawa, N.; Sasaki, S. *Chem. Lett.* 1976, 1407.

¹⁹⁹³ Švec, P.; Eisner, A.; Kolářová, L.; Weidlich, T.; Pejchal, V.; Růžicka, A. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 6320.

используют соли кислот. Ацилгалогениды могут выступать и реагентами в обменной реакции



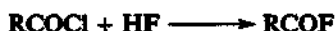
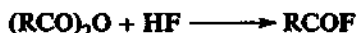
которая, по-видимому, идет через промежуточное образование ангидрида. Эта реакция обратима, поэтому равновесие необходимо смещать в желаемую сторону.

OS I, 12, 147, 394; II, 74, 156, 169, 569; III, 169, 490, 547, 555, 613, 623, 712, 714; IV, 34, 88, 154, 263, 339, 348, 554, 608, 616, 620, 715, 739, 900; V, 171, 258, 887; VI, 95, 190, 549, 715; VII, 467; VIII, 441, 486, 498.

16-80 Получение ацилгалогенидов из производных кислот

Галоген-де-алкокси-замещение

Галоген-де-галогенирование



Эти реакции особенно важны для синтеза ацилфторидов¹⁹⁹⁴. Ацилфториды получают из ацилхлоридов и ангидридов карбоновых кислот при обработке их раствором полифтороводорода в пиридине¹⁹⁹⁵ или жидким HF при -10°C ¹⁹⁹⁶. Последним методом из смешанного ангидрида уксусной и муравьиной кислот был получен формилфторид, представляющий собой устойчивое соединение¹⁹⁹⁷. Ацилфториды образуются также в реакции ацилхлоридов с KF в уксусной кислоте¹⁹⁹⁸ или с ДАСТ¹⁹⁹⁹. Сложные эфиры и ангидриды карбоновых кислот превращаются в ацилгалогениды, иные, чем фториды, при действии галогенангидридов неорганических кислот, упомянутых при описании реакции 16-79, а также Ph_3PX_2 ($\text{X} = \text{Cl}$ или Br)²⁰⁰⁰, но такие реакции используются редко. Аналогичным образом проводят обмен галогенов. Обменом галогенов получают только ацилбромиды и ацилиодиды, так как ацилхлориды намного доступнее²⁰⁰¹.

OS II, 528; III, 422; V, 66, 1103; IX, 13. См. также OS IV, 307.

¹⁹⁹⁴ Список реагентов, превращающих производные кислот в ацилгалогениды, см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1950–1951, 1955, 1968.

¹⁹⁹⁵ 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.

¹⁹⁹⁶ Olah, G. A.; Kuhn, S. J. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 237.

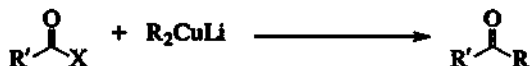
¹⁹⁹⁷ Olah, G. A.; Kuhn, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 2380.

¹⁹⁹⁸ Emsley, J.; Gold, V.; Hibbert, F.; Szeto, W. T. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1988, 923.

¹⁹⁹⁹ Markovski, L. N.; Pashinnik, V. E. *Synthesis* 1975, 801.

²⁰⁰⁰ Burton, D. J.; Koppes, W. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 425; *J. Org. Chem.* 1975, 40, 3026; Anderson Jr., A. G.; Kono, D. H. *Tetrahedron Lett.* 1973, 5121.

²⁰⁰¹ См. Schmidt, A. H.; Russ, M.; Grosse, D. *Synthesis* 1981, 216; Hoffmann, H. M. R.; Haase, K. *Synthesis* 1981, 715.

Ж. Атака углеродом по атому углерода ацильной группы²⁰⁰²**16-81 Превращение ацилгалогенидов в кетоны с помощью металлоорганических соединений²⁰⁰³****Алкил-де-галогенирование**

Литийдиалкилкупраты реагируют с алкилгалогенидами (см. реакцию 10-58)²⁰⁰⁴ в мягких условиях с образованием кетонов²⁰⁰⁵ с высокими выходами. Группа R' может быть первичной, вторичной или третичной алкильной или арильной; кроме того, субстрат может содержать иод, кето-, эфирные, нитро- или цианогруппы. Для успешного протекания реакции группы R должны быть метильными, первичными алкильными или винильными. Вторичные и третичные алкильные группы можно вводить при использовании PhS(R)CuLi (реакция 10-58) вместо R₂CuLi²⁰⁰⁶, или смешанных гомокупратов [R'SO₂CH₂CuR]⁻Li⁺²⁰⁰⁷, или магниевого диалкилкупрата (RMeCuMgX)²⁰⁰⁸. Вторичные алкильные группы можно также вводить с помощью медь-цинкового реагента [RCu(CN)ZnI]²⁰⁰⁹. Группа R может быть алкинильной, если в качестве реагента использовать ацетиленид меди (R²C≡CCu)²⁰¹⁰. Медьорганические реагенты, генерированные *in situ* из высоко реакционноспособных медных реактивов, содержащих такие функциональные группы, как цианогруппы, хлор и эфирные, реагируют с ацилгалогенидами, образуя кетоны²⁰¹¹.

Если металлоорганические реагенты — реактивы Гриньяра²⁰¹², то кетоны получить проблематично, так как образующийся кетон сразу же реагирует со второй молекулой RMgX с образованием соли третичных спиртов (реакция 16-82). Для синтеза кетонов этим способом используют низкие температуры, обратное присоединение (т. е. присоединение реак-

²⁰⁰² House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed., W. A. Benjamin, NY, 1972, pp. 691–694, 734–765.

²⁰⁰³ См. обзор: Cais, M.; Mandelbaum, A. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbonyl Group*, Vol. 1, Wiley, NY, 1966, Vol. 1, pp. 303–330.

²⁰⁰⁴ См. Posner, G. H. *An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*, Wiley, NY, 1980, pp. 81–85. Ryu, I.; Ikebe, M.; Sonoda, N.; Yamamoto, S.-y.; Yamamura, G.-h.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1257.

²⁰⁰⁵ Posner, G. H.; Whitten, C. E.; McFarland, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 5106; Luong-Thi, N.; Riviere, H. *J. Organomet. Chem.* 1974, 77, C52.

²⁰⁰⁶ См. Bennett, G. B.; Nadelson, J.; Alden, L.; Jani, A. *Org. Prep. Proced. Int.* 1976, 8, 13.

²⁰⁰⁷ Johnson, C. R.; Dhanoa, D. S. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 1885.

²⁰⁰⁸ Bergbreiter, D. E.; Killough, J. M. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 2750.

²⁰⁰⁹ Knoche, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. J. *Org. Chem.* 1988, 53, 2390.

²⁰¹⁰ Castro, C. E.; Havlin, R.; Honwad, V. K.; Malte, A.; Mojé, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 6464. См. Verkruijsse, H. D.; Heus-Kloos, Y. A.; Brandsma, L. *J. Organomet. Chem.* 1988, 338, 289.

²⁰¹¹ Stack, D. E.; Dawson, B. T.; Rieke, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 5110.

²⁰¹² См. Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, Englewood, NJ, 1954, pp. 712–724. См. Wang, X.-j.; Zhang, L.; Sun, X.; Xu, Y.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* 2005, 7, 5593.

тива Гриньяра к ацилгалогениду), избыток ацилгалогенида и т.п., но в любом случае выходы обычно невысоки. Высоких выходов можно добиться в ТГФ при -78°C ²⁰¹³. Обработка триалкилфосфином, а затем реактивом Гриньяра приводит к кетонам²⁰¹⁴. К этому же продукту приводит использование CuBr ²⁰¹⁵ или Ni -катализатора²⁰¹⁶ с реактивами Гриньяра. Для нереакционноспособных по отношению к реактивам Гриньяра кетонов (по стерической или какой-либо другой причине) этот способ подходит²⁰¹⁷. Другие методы включают проведение реакции в присутствии Me_3SiCl ²⁰¹⁸, который реагирует с первоначально образующимся аддуктом по тетраэдрическому механизму (см. разд. 16.1.1), и использование комбинированного реагента реактив Гриньяра — LiNEt_2 ²⁰¹⁹. Некоторые галогениды металлов, особенно железа и меди, в качестве катализаторов повышают выходы кетонов и предотвращают образование третичных спиртов²⁰²⁰. Предполагают, что эти реакции идут по ионному и свободно-радикальным механизмам²⁰²¹.

В результате взаимодействия реактивов Гриньяра с этилхлорформиатом образуются сложные эфиры $[\text{EtOCOC} + \text{RMgX} \rightarrow \text{EtOCOR}]$.

Палладий катализирует реакции хлорангидридов с арилбороновыми²⁰²² или алкенилбороновыми кислотами²⁰²³, приводящие к кетонам. Известно, что поверхностно-активные вещества содействуют сочетанию с арилбороновыми кислотами²⁰²⁴. Арилбороновые эфиры присоединяются к карбамоилгалогенидам в присутствии Pd -катализатора с образованием соответствующих бензамидов²⁰²⁵. Арилбороновые кислоты реагируют также с ангидридами, давая кетоны в присутствии Pd -катализатора²⁰²⁶. Аналогичная реакция хлорангидридов, NaBPh_4 , KF и Pd -катализатора приводит к арилкетонам²⁰²⁷.

Другие металлоорганические реагенты²⁰²⁸ дают хорошие выходы кетонов в реакциях с ацилгалогенидами, тогда как с R_2CuLi или R_2Cd

²⁰¹³ Föhlisch, B.; Flogaus, R. *Synthesis* 1984, 734.

²⁰¹⁴ Maeda, H.; Okamoto, J.; Ohmori, H. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 5381.

²⁰¹⁵ Babudri, F.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Punzi, A. *Tetrahedron* 1996, 52, 13513.

²⁰¹⁶ Malanga, C.; Aronica, L. A.; Lardicci, L. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 9185. См. Lemoucheux, L.; Rouden, J.; Lasne, M.-C. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 9997.

²⁰¹⁷ См. Dubois, J. E.; Lion, C.; Arouisse, A. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1984, 93, 1083.

²⁰¹⁸ Cooke, Jr., M. P. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 951.

²⁰¹⁹ Fehr, C.; Galindo, J.; Perret, R. *Helv. Chim. Acta* 1987, 70, 1745.

²⁰²⁰ См. Fujisawa, T.; Sato, T. *Org. Synth.* 66, 116; Babudri, F.; D'Ettolo, A.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Naso, F. *J. Organomet. Chem.* 1991, 405, 53.

²⁰²¹ См. MacPhee, J. A.; Boussu, M.; Dubois, J. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1974, 1525.

²⁰²² Bandgar, B. P.; Patil, A. V. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 7627; Ekoue-Kovi, K.; Xu, H.; Wolf, C. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 5773. О реакциях, катализируемых Cu , см. Nishihara, Y.; Inoue, Y.; Fujisawa, M.; Takagi, K. *Synlett* 2005, 2309.

²⁰²³ Thimmaiah, M.; Zhang, X.; Fang, S. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 5605.

²⁰²⁴ Xin, B.; Zhang, Y.; Cheng, K. *Synthesis* 2007, 1970.

²⁰²⁵ Lysén, M.; Kelleher, S.; Begtrup, M.; Kristensen, J. L. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 5342.

²⁰²⁶ Xin, B.; Zhang, Y.; Cheng, K. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 5725.

²⁰²⁷ Wang, J.-X.; Wei, B.; Hu, Y.; Liu, Z.; Yang, Y. *Synth. Commun.* 2001, 31, 3885.

²⁰²⁸ Список реагентов со ссылками приведен в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1389–1400.

эти соединения, как правило, не реагируют с образованием кетонных соединений. Особенно широко используется класс кадмийорганических реагентов (R_2Cd), получаемых из реактивов Гриньяра (реакция 12-22). В этих случаях R может быть арильной или первичной алкильной группой. Вторичные и третичные алкилкадмиевые реагенты не настолько устойчивы, чтобы использовать их в таких реакциях²⁰²⁹. В соединениях $R'COX$ или в R_2Cd может присутствовать сложноэфирная группа. В некоторых случаях непосредственное взаимодействие хлорангидридов с алкилгалогенидами и металлическим кадмием приводит к кетонам²⁰³⁰. Аналогично диалкилкадмиевым соединениям ведут себя цинкорганические реагенты, но они используются реже²⁰³¹. Оловоорганические реагенты SnR_4 реагируют с ацилгалогенидами, давая кетоны с высокими выходами в присутствии комплексов Pd ²⁰³², как и свинецорганические (R_4Pb) соединения²⁰³³. Алкилгалогениды и металлический индий реагируют с хлорангидридами с образованием кетонов²⁰³⁴. Различные другие группы (например, нитрильная, эфирная или альдегидная) в ацилгалогениде не мешают реакции. Среди других реагентов: магнийорганические соединения²⁰³⁵ (R может быть первичной, вторичной или третичной алкильной, винильной или алкинильной группой), цинкорганические²⁰³⁶, висмуторганические²⁰³⁷ и таллийорганические соединения (R может быть первичной алкильной или арильной группой)²⁰³⁸. Реакция α -галогенкетонов с ацилхлоридами и SmI_2 ведет к β -дикетонам²⁰³⁹.

Ацетилениды сурьмы (например, $Ph_2Sb-C\equiv C-Ph$) реагируют с хлорангидридами в присутствии Pd -катализатора с образованием сопряженных алкинилкетонов²⁰⁴⁰. Такие же сопряженные кетоны можно также получить из ацилгалогенидов, терминальных алкинов при катализе CuI ²⁰⁴¹, Pd ²⁰⁴²,

²⁰²⁹ Cason, J.; Fessenden, R. *J. Org. Chem.* 1960, 25, 477.

²⁰³⁰ Baruah, B.; Boruah, A.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 9087.

²⁰³¹ Cm. Grey, R. A. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2288; Tamaru, Y.; Ochiai, H.; Nakamura, T.; Yoshida, Z. *Org. Synth.* 67, 98.

²⁰³² Labadie, J. W.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 669, 6129; Labadie, J. W.; Tuetting, D.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4634. См. Inoue, K.; Shimizu, Y.; Shibata, I.; Baba, A. *Synlett* 2001, 1659.

²⁰³³ Yamada, J.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1302.

²⁰³⁴ Yadav, J. S.; Srinivas, D.; Reddy, G. S.; Bindu, K. H. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 8745. См. также Bryan, V. J.; Chan, T.-H. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6493 об аналогичных реакциях с ацилимидазолами.

²⁰³⁵ Kim, S.-H.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 6766; Cahiez, G.; Martin, A.; Delacroix, T. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 6407.

²⁰³⁶ Filon, H.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Tetrahedron* 2003, 59, 8199.

²⁰³⁷ Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Banerjee, D. *Tetrahedron* 2007, 63, 12917.

²⁰³⁸ Markó, I. E.; Southern, J. M. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3368.

²⁰³⁹ Ying, T.; Bao, W.; Zhang, Y.; Xu, W. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 3885.

²⁰⁴⁰ Kakusawa, N.; Yamaguchi, K.; Kurita, J.; Tsuchiya, T. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4143.

²⁰⁴¹ Chowdhury, C.; Kundu, N. G. *Tetrahedron* 1999, 55, 7011; Wang, J.-X.; Wei, B.; Hu, Y.; Liu, Z.; Kang, L. *J. Chem. Res. (S)* 2001, 146.

²⁰⁴² Karpov, A. S.; Müller, T. J. *J. Org. Lett.* 2003, 5, 3451.

Fe^{2043} или металлическим индием²⁰⁴⁴. Терминальные алкины реагируют с хлорформатами и Pd-катализатором с образованием соответствующих пропаргильных эфиров²⁰⁴⁵. Аналогичная реакция алкинов с хлорангидридами при катализе Pd—Cu²⁰⁴⁶ или CuI²⁰⁴⁷ в условиях микроволнового облучения приводит к алкинилкетонам.

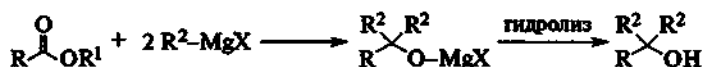
Ацилгалогениды можно также превратить из R'X в кетоны обработкой $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$ (реакция 10-76).

OS II, 198; III, 601; IV, 708; VI, 248, 991; VII, 226, 334; VIII, 268, 274, 441, 486.

16-82 Превращение ангидридов, сложных эфиров или амидов в кетоны с участием металлоорганических соединений²⁰⁴⁸

Диалкил-, гидроксиде-, алкоксиде-, оксо-тризамещение

Алкил-де-алкоксиде-замещение или алкил-де-амидо-замещение



При обработке сложных эфиров реактивами Гриньяра в результате присоединения по карбонильному атому (реакция 16-24) образуются кетоны. В условиях реакции первоначально образующиеся кетоны подвергаются ацильному замещению OR^1 на R^2 (реакция 16-81), так что в третичных спиртах две группы R одинаковые. В некоторых случаях кетоны можно выделить в качестве основных продуктов, в частности, если реакцию вести при низких температурах²⁰⁴⁹ или когда доступ к карбонильной группе затруднен. Реакция сложных эфиров (RCO_2Me) с $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2/\text{EtMgBr}$ приводит к спиртам $[\text{RCH}(\text{OH})\text{Et}]^{2050}$. Формиаты дают вторичные спирты, а карбонаты — третичные спирты с тремя одинаковыми группами R: $(\text{EtO})_2\text{C}=\text{O} + \text{RMgX} \rightarrow \text{R}_3\text{COMgX}$. Ацилгалогениды и ангидриды ведут себя аналогично, хотя эти субстраты используют реже²⁰⁵¹. Наблюдается много побочных реакций, особенно для производных кислот с разветвленной цепью и реактивов Гриньяра: енолизация, восстановление (не для эфиров, а для галогенидов), конденсации и расщепление, но, как правило, большая доля приходится на простое замещение (реакция 16-81). При использовании 1,4-димагниевого соединения сложные эфиры превра-

²⁰⁴³ Wang, B.; Wang, S.; Li, P.; Wang, L. *Chem. Commun.* 2010, 5891.

²⁰⁴⁴ Iwai, T.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 6668.

²⁰⁴⁵ Böttcher, A.; Becker, H.; Brunner, M.; Preiss, T.; Henkelmann, J.; De Bakker, C.; Gleiter, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 3555.

²⁰⁴⁶ Wang, J.-X.; Wei, B.; Huang, D.; Hu, Y.; Bai, L. *Synth. Commun.* 2001, 31, 3337.

²⁰⁴⁷ Wang, J.-X.; Wei, B.; Hu, Y.; Liu, Z.; Fu, Y. *Synth. Commun.* 2001, 31, 3527.

²⁰⁴⁸ См. Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, Englewood, NJ, 1954, pp. 561–562, 846–908.

²⁰⁴⁹ Deskus, J.; Fan, D.; Smith, M. B. *Synth. Commun.* 1998, 28, 1649.

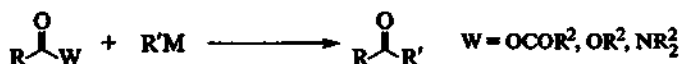
²⁰⁵⁰ Hallouis, S.; Saluzzo, C.; Amouroux, R. *Synth. Commun.* 2000, 30, 313.

²⁰⁵¹ См. Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 549–766, 846–869.

падают в цикlopентанолы²⁰⁵². 1,5-Димагниеые соединения дают циклогексанолы, но с меньшими выходами²⁰⁵³.



Так же как и с ацилгалогенидами (реакция 16-81), обработка ангидридов и сложных эфиров реактивами Гриньяра приводит к третичным спиртам (реакция 16-82). Выходы можно увеличить, проводя синтез при низкой температуре²⁰⁵⁴, применяя растворитель ГМФА²⁰⁵⁵ и обратный порядок присоединения²⁰⁵⁶. Амиды дают лучшие выходы кетонов при комнатной температуре, но все же недостаточно высокие²⁰⁵⁷. Ангидриды могут реагировать с арилмагнийгалогенидами при низких температурах в присутствии (–)-спартеина, давая кетокислоты с хорошей энантиоселективностью²⁰⁵⁸. Кадмийорганические реагенты менее эффективны с этими субстратами, чем с ацилгалогенидами (реакция 16-81). Обработка реактивами Гриньяра эфиров муравьиной кислоты, диалкилформамидов, формиатов лития или натрия²⁰⁵⁹ приводит к альдегидам с хорошими выходами.



Из сложных эфиров при обработке их литийорганическими соединениями получаются кетоны. Реакцию нужно проводить в высококипящих растворителях (например, в толуоле), так как реакция при низких температурах приводит к третичным спиртам²⁰⁶⁰. Литийорганические реагенты также обеспечивают хорошие выходы карбонильных соединений с N,N-дизамещенными амидами²⁰⁶¹. Диалкилформамиды реагируют с образованием альдегидов, другие дизамещенные амиды дают кетоны, используют также и другие производные карбоновых кислот²⁰⁶².

²⁰⁵² Canonne, P.; Bernatchez, M. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2147; 1987, 52, 4025.

²⁰⁵³ 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.

²⁰⁵⁴ См. Newman, M. S.; Smith, A. S. *J. Org. Chem.* 1948, 13, 592; Edwards, Jr., W. R.; Kammann, Jr., K. P. *J. Org. Chem.* 1964, 29, 913; Araki, M.; Sakat, S.; Takei, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* 1974, 687.

²⁰⁵⁵ Huet, F.; Pellet, M.; Conia, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1976, 3579.

²⁰⁵⁶ Список реакций и ссылок см. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1386–1389, 1400–1419.

²⁰⁵⁷ См. Olah, G. S.; Prakash, G. K. S.; Arvanaghi, M. *Synthesis* 1984, 228; Martin, R.; Romea, P.; Tey, C.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Synlett* 1997, 1414. Также см. Kashima, C.; Kita, I.; Takahashi, K.; Hosomi, A. *J. Heterocyclic Chem.* 1995, 32, 25 о родственных реакциях.

²⁰⁵⁸ Shintani, R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1057.

²⁰⁵⁹ Bogavac, M.; Arsenijevic, L.; Pavlov, S.; Arsenijevic, V. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1843.

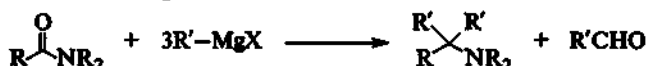
²⁰⁶⁰ Petrov, A. D.; Kaplan, E. P.; Tsir, Ya. *J. Gen. Chem. USSR* 1962, 32, 691.

²⁰⁶¹ Evans, E. A. *J. Chem. Soc.* 1956, 4691. См. Clark, C. T.; Milgram, B. C.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* 2004, 6, 3977. См. Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*; Academic Press, NY, 1988, pp. 82–88.

²⁰⁶² Mueller-Westerhoff, U. T.; Zhou, M. *Synlett* 1994, 975.

Кетоны также получают при обработке литиевых солей карбоновых кислот литийорганическими реагентами (реакция 16-28). Аналогичные реакции проводились с пространственно затрудненными арилкарбоновыми кислотами²⁰⁶³. Карбоновые кислоты при обработке 2-хлор-4,6-диметокси[1,3,5]триазином и RMgX/CuCl дают кетоны²⁰⁶⁴. Косвенный способ превращения сложных эфиров в кетоны рассмотрен в реакции 16-82.

Дизамещенные формамиды могут присоединять 2 мол. экв. реактива Гриньяра. Продукты этой реакции, называемой *реакцией Буво* (*Bouveault reaction*), — альдегид и третичный амин²⁰⁶⁵.



При использовании амида, иного, чем формамид, получаются не альдегиды, а кетоны, но выходы, как правило, невысоки. Однако присоединение 2 мол. экв. фениллития к карбаматам дает кетоны с хорошими выходами²⁰⁶⁶. Реакция N-(3-бромпропил)лактамов с *трет*-бутиллитием приводит к циклизации в бициклический аминоспирт, а последующая реакция с LiAlH_4 (реакция 19-64) дает бициклический амин²⁰⁶⁷. Кетоны также можно получить обработкой тиоамидов литийорганическими соединениями (алкильными или арильными)²⁰⁶⁸. Соединения церия (например, MeCeCl_2) также присоединяют две группы R амида²⁰⁶⁹. Обычно для получения церийорганических реагентов *in situ* литийорганические реагенты обрабатывают CeCl_3 ²⁰⁷⁰. Оказалось возможным ввести в молекулу две различные группы R последовательным присоединением двух различных реактивов Гриньяра²⁰⁷¹. Дикетоны можно синтезировать, используя бисимидазольное производное щавелевой кислоты²⁰⁷². При обработке амида, имеющего в молекуле геминальную дибромциклопропильную группу, метиллитием обмен $\text{Li}-\text{Br}$ сопровождается внутримолекулярным ацильным присоединением к амидной карбонильной группе с образованием бициклического аминоспирта²⁰⁷³.

В реакции N-метокси-N-метиламидов (например, 120), называемых *амидами Вейнреба* (*Weinreb amides*)²⁰⁷⁴, с реагентами Гриньяра или литийорганическими реагентами²⁰⁷⁵ образуются кетоны. Типичный пример —

²⁰⁶³ Zhang, P.; Terefenko, E. A.; Slavin, J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 2097.

²⁰⁶⁴ DeLuca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* 2001, 3, 1519.

²⁰⁶⁵ Spialtr, L.; Pappalardo, J. A. *The Acyclic Aliphatic Tertiary Amines*, Macmillan, NY, 1965, pp. 59–63.

²⁰⁶⁶ Prakash, G. K. S.; York, C.; Liao, Q.; Kotian, K.; Olah, G. A. *Heterocycles* 1995, 40, 79.

²⁰⁶⁷ Jones, K.; Storey, J. M. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2000, 769.

²⁰⁶⁸ Tominaga, Y.; Kohra, S.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 1529.

²⁰⁶⁹ Calderwood, D. J.; Davies, R. V.; Rafferty, P.; Twigger, H. L.; Whelan, H. M. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 1241.

²⁰⁷⁰ Ahn, Y.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 203.

²⁰⁷¹ Comins, D. L.; Dornell, W. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 1085.

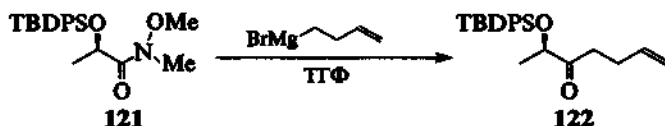
²⁰⁷² Mitchell, R. H.; Iyer, V. S. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3683. См. также Sibi, M. P.; Sharma, R.; Paulson, K. L. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 1941.

²⁰⁷³ Baird, M. S.; Huber, F. A. M.; Tverezovsky, V. V.; Bolesov, I. G. *Tetrahedron* 2001, 57, 1593.

²⁰⁷⁴ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 3815. См. обзор: Balasubramaniam, S.; Aidhen, I. S. *Synthesis* 2008, 3707.

²⁰⁷⁵ См. Tallier, C.; Bellosta, V.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* 2004, 6, 2145.

реакция соединения **121** (TBDPSO = *трет*-бутилдифенилсилил) с 3-бутилмагнийбромидом, продуктом которой является кетон **122**²⁰⁷⁶. Арилоксикарбаматы с фрагментом амида Вейнреба [$\text{ArO}_2\text{C}-\text{NMe}(\text{OMe})$] реагируют с RMgBr и затем с $\text{R}'\text{Li}$, давая несимметричный кетон $[\text{RC}(=\text{O})\text{R}']$ ²⁰⁷⁷.



Внутримолекулярное замещение амида Вейнреба литийорганическим реагентом, генерированным *in situ* из иодсодержащего предшественника, приводит к циклическим кетонам²⁰⁷⁸. Реакция с бромидом винилмагния ведет к β -N-метокс-N-метиламинокетонам, вероятно, через первоначальное образование сопряженного кетона с последующим присоединением по Михаэлю (реакция 15-24) выделяющегося амина²⁰⁷⁹. При использовании N-метокс-N,N',N'-триметилмочевины возможно присоединение двух групп R из RLi (одинаковых или разных) к группе CO ²⁰⁸⁰. Другой вариант использования церийорганических реагентов с амидами Вейнреба приводит к (Z)- α,β -ненасыщенным кетонам²⁰⁸¹.

N,N-Дизамещенные амиды можно превратить в алкилкетоны при обработке алкинилборанами: $\text{RCO}\text{NR}_2 + (\text{R}'\text{C}\equiv\text{C})_3\text{B} \rightarrow \text{RCO}\text{C}\equiv\text{CR}'$ ²⁰⁸². Лактамы реагируют с триаллилборанами, давая циклические 2,2-диаллил-амины после обработки метанолом и затем водным гидроксидом²⁰⁸³. Триаллилбораны реагируют с карбонильной группой лактамов и после обработки метанолом, а затем водным раствором NaOH дают *гем*-диаллиламины: 2-пирролидинон $\rightarrow$ 2,2-диаллилпирролидин²⁰⁸⁴. N,N-Дизамещенные карбаматы ($\text{X} = \text{OR}^2$) и карбамоилхлориды ($\text{X} = \text{Cl}$) реагируют с 2 мол. экв. алкил- или ариллития или реактива Гриньяра с образованием симметричных кетонов, источником обеих групп R в которых служат металлоорганические соединения: $\text{R}_2\text{NCOX} + 2\text{RMgX} \rightarrow \text{R}_2\text{CO}$ ²⁰⁸⁵. N,N-Дизамещенные амиды дают кетоны с высокими выходами при обработке трифлатами алкиллантана $[\text{RLa}(\text{OTf})_2]$ ²⁰⁸⁶.

²⁰⁷⁶ Xie, W.; Zou, B.; Pei, D.; Ma, D. *Org. Lett.* 2005, 7, 2775. О других примерах см. Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Perez-Encabo, A. *Tetrahedron* 2000, 56, 1217.

²⁰⁷⁷ Lee, N. R.; Lee, J. I. *Synth. Commun.* 1999, 29, 1249.

²⁰⁷⁸ Ruiz, J.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Org. Lett.* 2003, 5, 1115.

²⁰⁷⁹ См. Hansford, K. A.; Dettwiler, J. E.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* 2003, 5, 4887.

²⁰⁸⁰ Hlasta, D. J.; Court, J. J. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1773. См. также Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 3815.

²⁰⁸¹ Kojima, S.; Hidaka, T.; Yamakawa, A. *Chem. Lett.* 2005, 34, 470.

²⁰⁸² Yamaguchi, M.; Waseda, T.; Hirao, I. *Chem. Lett.* 1983, 35.

²⁰⁸³ Bubnov, Y. N.; Pastukhov, F. V.; Yampolsky, I. V.; Ignatenko, A. V. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 1503; Li, Z.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8507.

²⁰⁸⁴ Bubnov, Yu. N.; Klimkina, E. V.; Zhun', I. V.; Pastukhov, F. V.; Yampolsky, I. V. *Pure Appl. Chem.* 2000, 72, 1641.

²⁰⁸⁵ Michael, U.; Hörmfeldt, A. *Tetrahedron Lett.* 1970, 5219; Scilly, N. F. *Synthesis* 1973, 160.

²⁰⁸⁶ Collins, S.; Hong, Y. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4391.

Другие металлоорганические реагенты вступают в реакции ацильного замещения. Нафталенид натрия со сложными эфирами образует нафтилкетоны²⁰⁸⁷. Триметиалюминий, который истощающе метилирует кетоны (реакция 16-24), также истощающе метилирует карбоновые кислоты с образованием *трет*-бутильных соединений²⁰⁸⁸ (см. также реакцию 10-63). Триметиалюминий реагирует с эфирами, образуя кетоны в присутствии *N,N'*-диметилендиамин²⁰⁸⁹. Сообщалось о превращении тиоэфиров в кетоны с участием триалкилборанов²⁰⁹⁰. Тиоэфиры (RCOSR') реагируют с арилбороновыми кислотами в присутствии Pd-катализатора, давая соответствующие кетоны²⁰⁹¹; аналогично реагируют эфиры с арилбороновыми кислотами (Pd-катализатор)²⁰⁹² и с арилборонатами (Ru-катализатор)²⁰⁹³. Арилбороновые кислоты также образуют кетоны с диалкилангидридами при катализе Rh²⁰⁹⁴ или Pd²⁰⁹⁵. Тиоэфиры превращаются в кетоны под действием индийорганических соединений²⁰⁹⁶. Тиоэфиры обеспечивают хорошие выходы кетонов при обработке литий-диалкилкупратами (R_2^2CuLi , R^2 = первичный или вторичный алкил или арил)²⁰⁹⁷. Цинкорганические реагенты превращают тиоэфиры в кетоны²⁰⁹⁸. Диарил- и диалкилцинковые соединения реагируют с ангидридами в присутствии Pd-²⁰⁹⁹ или Ni-катализатора²¹⁰⁰ с образованием кетонов. Реакции алкилцинкгалогенидов и тиоэфиров в присутствии 1,5% Pd/C²¹⁰¹, которая была названа *сочетанием Фукуямы*²¹⁰², ведет к кетонам. Отметим, что в присутствии катализатора SmI_2 и 2 мол. экв. аллилбромида лактоны превращаются в диаллилдиолы²¹⁰³. Арилиодиды реагируют с уксусным ангидридом в присутствии Pd-катализатора, давая арилметилкетоны²¹⁰⁴.

Сложные эфиры можно превратить в их гомологи ($\text{RCOOEt} \rightarrow \text{RCH}_2\text{COOEt}$) при обработке Br_2CHLi , а затем BuLi при температуре -90°C , интермедиатами в реакции являются инолаты ($\text{RC}\equiv\text{COLi}$)²¹⁰⁵.

²⁰⁸⁷ Periasamy, M.; Reddy, M. R.; Bharathi, P. *Synth. Commun.* 1999, 29, 677.

²⁰⁸⁸ Meisters, A.; Mole, T. *Aust. J. Chem.* 1974, 27, 1665.

²⁰⁸⁹ Chung, E.-A.; Cho, C.-W.; Ahn, K. H. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 7590.

²⁰⁹⁰ Yu, Y.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 3554.

²⁰⁹¹ Wittenberg, R.; Srogl, J.; Egi, M.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* 2003, 5, 3033.

²⁰⁹² Tatamidani, H.; Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Org. Lett.* 2004, 6, 3597.

²⁰⁹³ Tatamidani, H.; Yokota, K.; Kakiuchi, F.; Chatani, N. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5615.

²⁰⁹⁴ Frost, C. G.; Wadsworth, K. J. *Chem. Commun.* 2001, 2316.

²⁰⁹⁵ Goén, L. J.; Ghosh, K. *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 3254.

²⁰⁹⁶ Fausett, B. W.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4851.

²⁰⁹⁷ Anderson, R. J.; Henrick, C. A.; Rosenblum, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 3654. См. также Kim, S.; Lee, J. I. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 2608.

²⁰⁹⁸ Shimizu, T.; Seki, M. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1039.

²⁰⁹⁹ Bercot, E. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10248.

²¹⁰⁰ O'Brien, E. M.; Bercot, E. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 10498.

²¹⁰¹ Shimizu, T.; Seki, M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 429.

²¹⁰² См. Mori, Y.; Seki, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 7343. О похожих вариантах кросс-сочетания см. в Zhang, Y.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15964.

²¹⁰³ Lannou, M.-I.; Hélon, F.; Namy, J.-L. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 8007.

²¹⁰⁴ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Gavazza, F.; Goggiani, A. *Org. Lett.* 2003, 5, 289.

²¹⁰⁵ Kowalski, C. J.; Haque, M. S.; Fields, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 1429; Kowalski, C. J.; Haque, M. S. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 5140.

При обработке инолята 1,3-циклогексадиеном, а затем NaBH_4 образуются спирты $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ²¹⁰⁶.

Отметим, что ацилбензотриазолы реагируют со сложными β -кето-эфирами, давая дикетоны в результате ацильного замещения²¹⁰⁷. Ацилцианиды $[\text{RC}(=\text{O})\text{CN}]$ реагируют с аллилбромидами и металлическим индием, образуются соответствующие кетоны²¹⁰⁸. Ацилбензотриазолы сочетаются с SmI_2 , образуя 1,2-дикетоны²¹⁰⁹. Аналогичным образом в присутствии YbI_2 сочетаются α -цианокетоны (ацилнитрилы)²¹¹⁰.

Винильные металлоорганические соединения присоединяются к ацильным производным. Реакция алкина с Cr_2ZrEt_2 приводит к получению винилциркониевого реагента, который реагирует с этилхлорформиатом с образованием α,β -ненасыщенного сложного эфира²¹¹¹.

OS I, 226; II, 179, 602; III, 237, 831, 839; IV, 601; VI, 240, 278; VIII, 474, 505.

OS II, 282; 72, 32; III, 353; IV, 285; VI, 611; VII, 323, 451; 81, 14.

16-83 Сочетание ацилгалогенидов

Де-галоген-сочетание



При действии пирофорного свинца ацилгалогениды вступают в реакцию сочетания, аналогичную реакции Вюрца, которая приводит к симметричным α -дикетонам²¹¹². Реакция проводилась для $\text{R} = \text{Me}$ и Ph . Аналогично действует диодид самария²¹¹³. Фотохимическое сочетание ацилиодидов дает α -дикетоны²¹¹⁴. Бензоилхлорид под действием ультразвука в присутствии литиевой проволоки вступает в реакцию сочетания с образованием дибензоила: $2\text{PhCOCl} + \text{Li} \rightarrow \text{PhCOCOPh}$ ²¹¹⁵.

При обработке хлорангидридов (RCOCl) ацилоловянным реагентом $\text{R}'\text{COSnBu}_3$ в присутствии комплекса Pd были получены несимметричные α -дикетоны (RCOCOR')²¹¹⁶.

²¹⁰⁶ Kowalski, C. J.; Haque, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 1325.

²¹⁰⁷ Katritzky, A. R.; Wang, Z.; Wang, M.; Wilkerson, C. R.; Hall, C. D.; Akhmedov, N. G. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6617.

²¹⁰⁸ Yoo, B. W.; Choi, K. H.; Lee, S. J.; Nam, G. S.; Chang, K. Y.; Kim, S. H.; Kim, J. H. *Synth. Commun.* 2002, 32, 839.

²¹⁰⁹ Wang, X.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5431.

²¹¹⁰ Saikia, P.; Laskar, D. D.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7525.

²¹¹¹ Takahashi, T.; Xi, C.; Ura, Y.; Nakajima, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 3228.

²¹¹² Mészáros, L. *Tetrahedron Lett.* 1967, 4951.

²¹¹³ Soupe, J.; Nam, J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2869. См. также Collin, J.; Nam, J.; Dallemer, F.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 3118.

²¹¹⁴ Voronkov, M. G.; Belousova, L. I.; Vlasov, A. V.; Vlasova, N. N. *Russ. J. Org. Chem.* 2008, 44, 929.

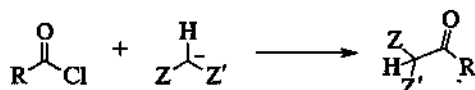
²¹¹⁵ Han, B. H.; Boudjouk, P. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 2757.

²¹¹⁶ Verlhac, J.; Chanson, E.; Jousseume, B.; Quintard, J. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 6075.

Другой метод: Olah, G. A.; Wu, A. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 902.

16-84 Ацилирование атома углерода, связанного с активным водородом

Бис(этоксикарбонил)метил-де-галогенирование и т. д.



Эта реакция аналогична реакции 10-67, но не так распространена²¹¹⁷. Z и Z' могут быть любыми из групп, перечисленных при описании реакции 10-67 (COOR, COR, CN и др.)²¹¹⁸. Ангидриды реагируют аналогично, но используются реже. Получающийся продукт содержит три группы типа Z, так как группа RCO тоже относится к этому типу. Одну или две из этих групп можно затем отщепить (реакции 12-40 и 12-43). Таким образом соединение ZCH₂Z' можно превратить в ZCH₂Z'', например, получить из ацилгалогенида (RCOCl) метилкетон (RCOCH₃). Иногда побочно наблюдается O-ацилирование²¹¹⁹. При использовании солей таллия(I) типа ZCH₂Z' можно добиться региоселективного ацилирования либо по атому C, либо по атому O. Например, обработка соли таллия(I) MeCOCH₂COMe ацетилхлоридом при -78 °C дает более 90% O-ацилирования, а ацетилфторид при комнатной температуре более чем на 95% дает C-ацилирование²¹²⁰. Использование алкилхлорформата приводит к триэфирам²¹²¹.

Для синтеза простых кетонов²¹²² эта реакция (как и в случае реакции 10-68) требует сильного основания, например NaNH₂ или Ph₃CNa, и часто осложняется O-ацилированием, которое во многих случаях становится основным путем реакции, поскольку ацилирование атома кислорода обычно идет намного быстрее. Долю C-ацилированного продукта можно увеличить: применяя большой избыток (2-3 мол. экв.) енолят-иона (и прибавляя субстрат к енолят-иону, а не наоборот); используя относительно неполярный растворитель и ион металла (такой, как Mg²⁺), который прочно ассоциируется с атомом кислорода енолят-иона; вводя в реакцию ацилгалогенид, а не ангидрид²¹²³, а также проводя реакцию при низких температурах²¹²⁴. Избыток енолят-ионов приводит к C-ацилированию: сначала наблюдается O-ацилирование,

²¹¹⁷ Примеры реакций из этой главы со ссылками см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1484-1485, 1522-1527.

²¹¹⁸ Усовершенствованная методика: Rathke, M.W.; Cowan, P.J. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2622.

²¹¹⁹ При использовании межфазного катализа O-ацилирование становится основной реакцией: Jones, R. A.; Nokkeo, S.; Singh, S. *Synth. Commun.* 1977, 7, 195.

²¹²⁰ Taylor, E. C.; Hawks, III, G. H.; McKillop, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 2421.

²¹²¹ См. Skarzewski, J. *Tetrahedron* 1989, 45, 4593; Newkome, G. R.; Baker, G. R. *Org. Prep. Proced. Int.* 1986, 19, 117.

²¹²² Hegedus, L. S.; Williams, R. E.; McGuire, M. A.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 4973.

²¹²³ См. House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed., W. A. Benjamin, NY, 1972, pp. 762-765; House, H. O.; Auerbach, R. A.; Gall, M.; Peet, N. P. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 514.

²¹²⁴ Seebach, D.; Weller, T.; Protschuk, G.; Beck, A. K.; Hoekstra, M. S. *Helv. Chim. Acta* 1981, 64, 716.

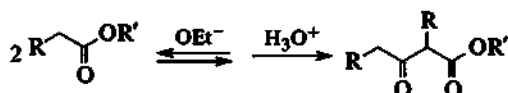
а затем О-ацилированный продукт (сложный эфир енола) подвергается С-ацилированию. Простые кетоны удаётся ацилировать также обработкой силиловых эфиров енолов ацилхлоридом в присутствии $ZnCl_2$ или $SbCl_3$ ²¹²⁵. Кетоны можно ацилировать ангидридами с образованием β-дикетонов с BF_3 в качестве катализатора²¹²⁶. Сложные эфиры (RCH_2CO_2Et) ацилируются по α-атому углерода (при $-78^\circ C$), если для снятия протона используется сильное основание, такое как N-изопропил-циклогексикамид²¹²⁷.

Силиловые эфиры енолов реагируют с уксусным ангидридом в присутствии хиральных комплексов Fe, давая хиральные сложные β-кето-эфиры²¹²⁸.

OS II, 266, 268, 594, 596; III, 16, 390, 637; IV, 285, 415, 708; V, 384, 937; VI, 245; VII, 213, 359; VIII, 71, 326, 467. См. также OS VI, 620.

16-85 Ацилирование сложных эфиров сложными эфирами. Конденсации Кляйзена и Дикмана

Алкоксикарбонилалкил-де-алкокси-замещение



При обработке сложных эфиров, содержащих атом водорода в α-положении, таким сильным основанием, как этилат натрия, происходит конденсация, приводящая к образованию сложного β-кетоефира через стадию аниона енолята эфира²¹²⁹. Эта реакция называется *конденсацией Кляйзена*. Когда в эту конденсацию вводят смесь двух различных сложных эфиров, каждый из которых содержит α-атом водорода (эту реакцию называют *смешанной* или *перекрестной конденсацией Кляйзена*), то обычно получается смесь всех четырех возможных продуктов; вследствие этого реакция редко используется в синтетических целях²¹³⁰. Однако, если атом водорода в α-положении имеется только в одном из сложных эфиров, смешанная реакция часто дает удовлетворительные результаты. Среди эфиров, не имеющих α-атома водорода (и поэтому выступающих в качестве субстрата) и часто используемых в этой реакции, — сложные эфиры ароматических кислот, этилкарбонат и этилоксалат. В реакции этилкарбоната и енолята сложного эфира образуется сложный эфир малоновой кислоты, а этилформиат может служить для введения формильной группы. Конденсация Кляйзена феноловых эфиров с $ZrCl_4$ и диизопропилэтиламином (*основание Хунига*, *Hünigs base*) дает соответствующие кетоефи-

²¹²⁵ Tirpak, R. E.; Rathke, M. W. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5099.

²¹²⁶ См. Hauser, C. R.; Swamer, F. W.; Adams, J. T. *Org. React.* 1954, 8, 59, pp. 98–106.

²¹²⁷ См. Hayden, W.; Pucher, R.; Griengl, H. *Monatsh. Chem.* 1987, 118, 415.

²¹²⁸ Mermerian, A. H.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5604.

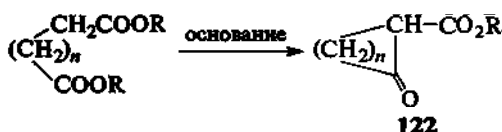
²¹²⁹ См. Rablen, P. R.; Bentrup, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 2142.

²¹³⁰ См. Tanabe, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1989, 62, 1917.

ры²¹³¹. Перекрестную конденсацию Кляйзена катализируют соединения титана²¹³², а также соединения бора(III)²¹³³.

Как и в случае енолята аниона кетона (см. реакцию 16-34), использование амидных оснований в условиях кинетического контроля (сильное основание слабой сопряженной кислоты, апротонный растворитель, низкие температуры) позволяет провести перекрестную конденсацию Кляйзена. При использовании ЛДА в качестве основания может наблюдаться гомоконденсация литиевых енолятов с родоначальным эфиром²¹³⁴, но эту проблему можно решить применением изопропил-циклогексиламида лития²¹³⁵. Сообщалось о проведении конденсации Кляйзена без растворителя²¹³⁶. Ретро-конденсация Кляйзена катализируется индием²¹³⁷.

Конденсация двух сложноэфирных групп, находящихся в одной молекуле, которая приводит к циклическому β-кетоефиру (122), называют *конденсацией Дикмана*²¹³⁸.



Наилучшие результаты при конденсации Дикмана получены для синтеза 5-, 6- и 7-членных циклов. Реакции, приводящие к циклам с числом атомов в кольце от 9 до 12, идут с очень низким выходом или не идут совсем; циклы большего размера синтезированы с использованием метода высокого разбавления. Описана конденсация Дикмана без растворителя на твердом *трет*-бутоксиде²¹³⁹. Конденсацию Дикмана для несимметричных субстратов можно провести региоселективно (по одному направлению) при использовании твердофазных подложек²¹⁴⁰. Ее можно также осуществить при катализе $\text{TiCl}_3/\text{NBu}_3$ с TMSOTf в качестве катализатора²¹⁴¹. Конденсация, подобная реакции Дикмана, описана для α,ω-дикарбоновых кислот при 450 °C на графите в условиях микроволнового облучения; в качестве продуктов получали циклические кетоны²¹⁴².

²¹³¹ Tanabe, Y.; Hamasaki, R.; Funakoshi, S. *Chem. Commun.* 2001, 1674.

²¹³² Misiaki, T.; Nagase, R.; Matsumoto, K.; Tanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 2854.

²¹³³ Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* 2007, 63, 8645.

²¹³⁴ Sullivan, D. F.; Woodbury, R. P.; Rathke, M. W. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2038.

²¹³⁵ Rathke, M. W.; Lindert, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 2318.

²¹³⁶ Yoshizawa, K.; Toyota, S.; Toda, F. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7983.

²¹³⁷ Kawata, A.; Takata, K.; Kuninobu, Y.; Takai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 7793.

²¹³⁸ См. Schaefer, J. P.; Bloomfield, J. J. *Org. React.* 1967, 15, 1.

²¹³⁹ Toda, F.; Suzuki, T.; Higa, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1998, 3521.

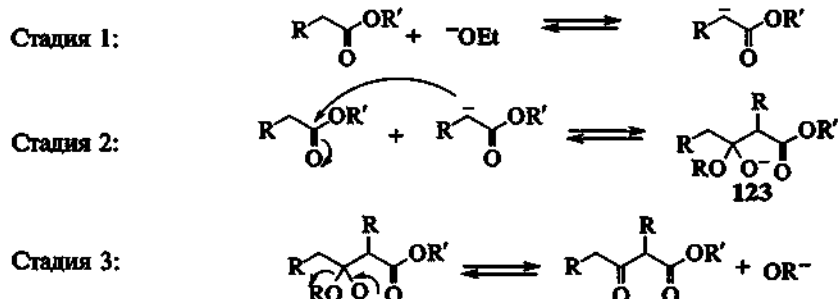
²¹⁴⁰ Crowley, J. I.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 3215. Есть и другие методы:

Yamada, Y.; Ishii, T.; Kimura, M.; Hosaka, K. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 1353.

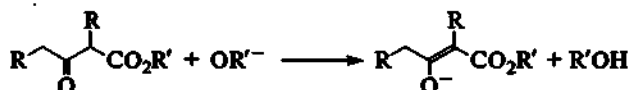
²¹⁴¹ Yoshida, Y.; Hayashi, R.; Sumihara, H.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 8727.

²¹⁴² Marquié, J.; Laporterie, A.; Dubac, J.; Roques, N. *Synlett* 2001, 493.

Реакции Кляйзена и Дикмана (стадии 1–3) протекают по обычному тетраэдрическому механизму²¹⁴³, когда одна молекула сложного эфира превращается в нуклеофил под действием основания, а другая служит субстратом. Поведение в этой реакции сложных эфиров, с одной стороны, и альдегидов и кетонов — с другой, существенным образом различается. Когда карбанион, такой как енолят-ион, присоединяется к карбонильной группе альдегида или кетона (реакция 16–38), H или R не теряются, поскольку они представляют собой намного более плохие уходящие группы, чем OR. Вместо этого интермедиат, аналогичный иону 123, присоединяет протон по кислороду и дает гидроксипроизводное.



В отличие от реакции 10–67 обычные сложные эфиры реагируют довольно хорошо, и нет необходимости в двух группах Z. Более низкая кислотность оказывается пригодной для проведения реакции, так как не нужно целиком превращать атакующий сложный эфир в его анион. Равновесие на стадии 1 в значительной степени смещено влево, но тем не менее небольшого количества образующегося енолята достаточно для атаки сложноэфирного субстрата. Все стадии этого механизма обратимы. Реакция происходит, поскольку под действием присутствующего основания продукт превращается в свое сопряженное основание (так как β-кето-эфир — более сильная кислота, чем спирт):



Применение более сильных оснований (например, NaNH₂, NaN или KN)²¹⁴⁴ часто улучшает выход. Для некоторых эфиров более сильные основания просто необходимы, так как этилат натрия оказывается неэффективным. К таким эфирам, например, относятся субстраты типа R₂CHCOOEt, продукты взаимодействия которых (R₂CHCOCR₂CO₂Et) не содержат кислого водорода, поэтому они не превращаются в енолят-анионы под действием этилата натрия²¹⁴⁵.

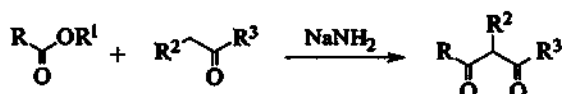
²¹⁴³ В некоторых случаях реализуется SET-механизм: Ashby, E. C.; Park, W. *Tetrahedron Lett.* 1983, 1667. См. Nishimura, T.; Sunagawa, M.; Okajima, T.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 7063.

²¹⁴⁴ Brown, C. A. *Synthesis* 1975, 326.

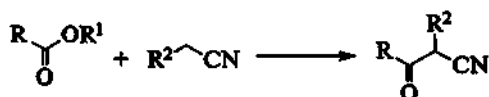
²¹⁴⁵ См. Garst, J. F. *J. Chem. Educ.* 1979, 56, 721.

OS I, 235; II, 116, 194, 272, 288; III, 231, 300, 379, 510; IV, 141; V, 288, 687, 989; VIII, 112.

16-86 Ацилирование кетонов и нитрилов сложными эфирами α-Ацилалкил-де-алкокси-замещение



При обработке сложных эфиров кетонами β-дикетоны получаются по реакции, которая, по существу, не отличается от реакции 16-85. Эти реакции настолько похожи, что обсуждаемое превращение также иногда называют конденсацией Кляйзена, хотя этот термин в данном случае неудачен. Для проведения реакции требуется довольно сильное основание, например амид или гидрид натрия. Выходы можно повысить добавлением каталитических количеств краун-эфиров²¹⁴⁶. Из сложных эфиров муравьиной кислоты (R = H) образуются β-кетоальдегиды, а из этилкарбонатов — β-кетоефиры. Сложные β-кетоефиры можно синтезировать также при обработке литиевых енолятов кетонов метилцианогормиатом (MeOCOCN)²¹⁴⁷, в этом случае CN — уходящая группа) и при обработке кетонов KN и диэтилкарбонатом [(EtOCO)₂O]²¹⁴⁸. Эту реакцию используют для проведения циклизации, особенно для получения 5- и 6-членных циклов. Часто вместо кетонов используют нитрилы для синтеза β-кетонитрилов, как показано на схеме:



В качестве нуклеофилов использовались и другие карбанионные группы, такие как ацетиленид-ионы и ионы, полученные из α-метилпиридинов. Особенно ценным оказался метилсульфинил-карбанион (CH₃SOCH₂)²¹⁴⁹, представляющий собой сопряженное основание диметилсульфоксида, поскольку получаемый β-кетосульфоксид легко восстановить до метилкетона (см. реакцию 10-67). Метилсульфонил-карбанион (CH₂SO₂CH₂) — сопряженное основание диметилсульфона — ведет себя аналогично²¹⁵⁰, а получающийся продукт можно таким же образом восстановить. Некоторые сложные эфиры, ацилгалогениды и диметилформамид ацилируют 1,3-дитианы²¹⁵¹ (см. реакцию 10-71), давая после окислительного

²¹⁴⁶ Popik, V. V.; Nikolaev, V. A. *J. Org. Chem. USSR* 1989, 25, 1636.

²¹⁴⁷ Mander, L. N.; Sethi, P. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 5425.

²¹⁴⁸ Hellou, J.; Kingston, J. F.; Fallis, A. G. *Synthesis* 1984, 1014.

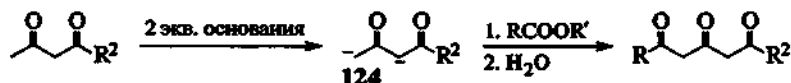
²¹⁴⁹ См. Durst, T. *Adv. Org. Chem.* 1969, 6, 285, pp. 296–301.

²¹⁵⁰ Schank, K.; Hasenfratz, H.; Weber, A. *Chem. Ber.* 1973, 106, 1107, House, H. O.; Larson, J. K. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 61.

²¹⁵¹ Corey, E. J.; Seebach, D. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 231

гидролиза под действием N-бром- или N-хлорсукцинимидов α -кетоальдегиды или α -дикетоны²¹⁵².

Как и в реакции 10-67, при использовании 2 экв. основания кетон атакует положением, которое характеризуется второй по величине кислотностью, приводя к дианиону 124. Так, из β -дикетонов были получены 1,3,5-трикетоны²¹⁵³.



Побочно протекают реакции гомоконденсации кетонов (реакция 16-34) и сложных эфиров, а также конденсация кетона со сложным эфиром, когда замещение идет в α -положение сложного эфира (реакция 16-36). Механизм здесь такой же, как и в реакции 16-85²¹⁵⁴.

OS I, 238; II, 126, 200, 287, 487, 531; III, 17, 251, 291, 387, 829; IV, 174, 210, 461, 536; V, 187, 198, 439, 567, 718, 747; VI, 774; VII, 351.

16-87 Ацилирование солей карбоновых кислот

α -Карбоксиалкил-де-алкокси-замещение



Ранее уже указывалось (реакция 10-70), что дианионы карбоновых кислот можно алкилировать по α -положению. При обработке этих ионов сложным эфиром²¹⁵⁵ возможно ацилирование, приводящее к солям β -кетокислот. Как и в реакции 10-70, карбоновая кислота может относиться к типу $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ или $\text{RR}^2\text{CHCO}_2\text{H}$. Поскольку β -кетокислоты легко превращаются в кетоны (реакция 12-40), то это также и метод получения кетонов типа $\text{R}'\text{COCH}_2\text{R}$ и $\text{R}'\text{COCHRR}^2$, где R' может быть первичной, вторичной или третичной алкильной или арильной группой. Если в качестве сложного эфира используется этилформиат, образуется α -формилкарбоксилатная соль ($\text{R}' = \text{H}$), которая при подкислении самопроизвольно декарбоксилируется, давая альдегид²¹⁵⁶. Следовательно, эта реакция может служить методом осуществления превращения $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{H} \rightarrow \text{RCH}_2\text{CHO}$, т. е. является альтернативой методам восстановления, обсуждавшимся при рассмотрении реакции 10-39. Для карбоновой кислоты типа $\text{RR}^2\text{CHCO}_2\text{H}$ ацилирование ацилгалогенидами идет с более высокими выходами, чем ацилирование сложными эфирами²¹⁵⁷.

²¹⁵² См. Corey, E. J.; Erickson, B. W. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 3553.

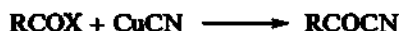
²¹⁵³ Miles, M. L.; Harris, T. M.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 1007.

²¹⁵⁴ Hill, D. G.; Burkus, T.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 602.

²¹⁵⁵ Kuo, Y.; Yahner, J. A.; Ainsworth, C. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 6321; Angelo, B. *C. R. Seances Acad. Sci. Ser. C* 1973, 276, 293.

²¹⁵⁶ Koch, G. K.; Kop, J. M. M. *Tetrahedron Lett.* 1974, 603.

²¹⁵⁷ Krapcho, A. P.; Kashdan, D. S.; Jahngen, Jr., E. G. E.; Lovey, A. J. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 1189; Lion, C.; Dubois, J. E. *J. Chem. Res. (S)* 1980, 44.

16-88 Синтез ацилцианидов**Циано-де-галогенирование**

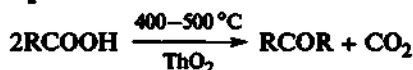
Ацилцианиды²¹⁵⁸ можно получить при обработке ацилгалогенидов цианидом меди. Механизм этой реакции, возможно, может быть свободно-радикальным или нуклеофильным замещением. В этой реакции использовались также цианид таллия(I)²¹⁵⁹, Me_3SiCN в присутствии SnCl_4 ²¹⁶⁰ или Bu_3SnCN ²¹⁶¹, но эти реагенты дают хорошие результаты только тогда, когда R = арил или третичный алкил. В реакцию вводились также и цианид калия при действии ультразвука²¹⁶², и цианид натрия в условиях межфазного катализа²¹⁶³.

OS III, 119.

16-89 Синтез диазокетонов**Диазометил-де-галогенирование**

Взаимодействие ацилгалогенидов с диазометаном широко применяется и представляет собой наилучший метод синтеза диазокетонов²¹⁶⁴. Диазометан следует брать в избытке, так как выделяющийся HX может реагировать с диазокетоном (реакция 10-52). Эта реакция — первая стадия синтеза Арндта-Эйстерта (реакция 18-8). Диазокетоны можно приготовить и непосредственно из карбоновой кислоты и диазометана или диазоэтана в присутствии дициклогексилкарбодиимида²¹⁶⁵.

OS III, 119; VI, 386, 613; VIII, 196.

16-90 Декарбоксилирование с образованием кетона²¹⁶⁶**Алкил-де-гидроксилирование**

Карбоновые кислоты можно превратить в симметричные кетоны пиролизом в присутствии оксида тория. При нагревании в присутствии оксида тория смеси муравьиной и другой карбоновой кислот получаются

²¹⁵⁸ См. Hünig, S.; Schaller, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1982, 21, 36.

²¹⁵⁹ Taylor, E. C.; Andrade, J. G.; John, K. C.; McKillop, A. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2280.

²¹⁶⁰ Olah, G. A.; Arvanaghi, M.; Prakash, G. K. S. *Synthesis* 1983, 636.

²¹⁶¹ Tanaka, M. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2959. См. также Tanaka, M.; Koyanagi, M. *Synthesis* 1981, 973.

²¹⁶² Ando, T.; Kawate, T.; Yamawaki, J.; Hanafusa, T. *Synthesis* 1983, 637.

²¹⁶³ Koenig, K. E.; Weber, W. P. *Tetrahedron Lett.* 1974, 2275. См. также Sukata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1987, 60, 1085.

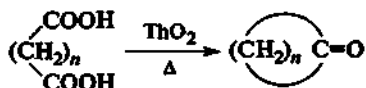
²¹⁶⁴ См. Fridman, A. L.; Ismagilova, G. S.; Zalesov, V. S.; Novikov, S. S. *Russ. Chem. Rev.* 1972, 41, 371; Ried, W.; Mengler, H. *Fortschr. Chem. Forsch.* 1965, 5, 1.

²¹⁶⁵ Hodson, D.; Holt, G.; Wall, D. K. *J. Chem. Soc. C* 1970, 971.

²¹⁶⁶ См. Kwart, H.; King, K. в Patai, S. *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, Wiley, NY, 1969, pp. 362–370.

альдегиды. Смешанные алкиларилкетоны получены при нагревании соответствующих смесей солей железа²¹⁶⁷. Если группа R имеет большой стерический объем, вместо кислоты лучше использовать метиловый эфир, который при нагревании с оксидом тория претерпевает декарбометоксилирование, в результате чего образуется симметричный кетон.

Пиролиз дикарбоновых кислот в присутствии оксида тория приводит к циклическим кетонам:



Этот процесс, называемый *циклизацией Ружички*, дает хорошие результаты при синтезе 6- и 7-членных циклов; с более низкими выходами получаются кетоны, содержащие 8 и от 10 до 30 атомов углерода в цикле²¹⁶⁸.

Механизм реакции исследован недостаточно, однако на основании тщательного изучения всех побочных продуктов предполагается свободно-радикальный механизм²¹⁶⁹.

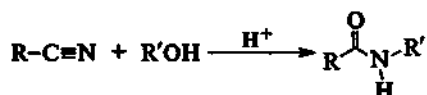
OS I, 192; II, 389; IV, 854; V, 589. См. также OS IV, 55, 560.

16.2.3. Реакции, в которых атом углерода присоединяется к гетероатому

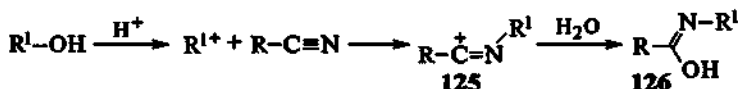
А. Присоединение кислорода к углероду

16-91 Реакция Риттера

N-Гидро, N-алкил-С-оксо-диприсоединение



Спирты можно присоединять к нитрилам не только методом, описанным в реакции 16-9. Так, спирт под действием сильной кислоты превращается в карбокатион, который присоединяется к отрицательному атому азота, образуя 125. При присоединении воды к 125 образуется енольная форма амида (126). Таутомеризация 126 (т. 1, разд. 2.14.1) приводит к N-алкилзамещенному амиду:



В реакцию вступают спирты, дающие достаточно стабильные карбокатионы (вторичные, третичные, бензильные и т. д.); первичные спирты не

²¹⁶⁷ Granito, C.; Schultz, H. P. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 879.

²¹⁶⁸ См. Ruzicka, L.; Stoll, M.; Schinz, H. *Helv. Chim. Acta* 1926, 9, 249; 1928, 11, 1174; Ruzicka, L.; Brugger, W.; Seidel, C. F.; Schinz, H. *Helv. Chim. Acta* 1928, 11, 496.

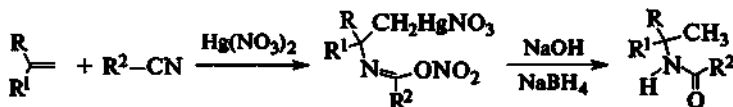
²¹⁶⁹ Hites, R. A.; Biemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 5772. См. также Bouchoule, C.; Blanchard, M.; Thomassin, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, 1773.

реагируют. Карбокатион не обязательно генерировать из спирта, его можно получать протонированием алкенов или из других источников. Все эти реакции носят название *реакции Риттера*²¹⁷⁰. Для активирования реакции были использованы кислоты Льюиса [например, $\text{Mg}(\text{HSO}_4)_2$]²¹⁷¹. Сильно пространственно затрудненные нитрилы превращали в N-метиламиды при нагревании с метанолом и серной кислотой²¹⁷². В реакцию также вступает цианистоводородная кислота, давая в качестве продуктов формамиды. Сообщалось об использовании триметилсилилцианида²¹⁷³.

Поскольку амиды (и особенно формамиды) легко гидролизуются до аминов, то реакция Риттера служит методом осуществления превращений $\text{R}'\text{OH} \rightarrow \text{R}'\text{NH}_2$ (см. 10-32) и алкен $\rightarrow \text{R}'\text{NH}_2$ (см. 15-8) в тех случаях, когда R' способен образовывать относительно стабильный карбокатион. Реакция особенно полезна для синтеза третичных алкиламинов, поскольку альтернативных путей получения таких соединений немного.

Реакцию можно распространить и на первичные спирты путем обработки спирта трифторуксусным ангидридом²¹⁷⁴, или $\text{Ph}_2\text{CCl}^+\text{SbCl}_6^-$, или аналогичными солями²¹⁷⁵ в присутствии нитрила. Для катализа реакции Риттера применяли смесь P_2O_5 и силикагеля²¹⁷⁶. Сообщалось о проведении реакции с катализатором Nafion (фторированный полимер) в условиях микроволнового облучения²¹⁷⁷, с применением катализа FeCl_3 ²¹⁷⁸ и иода²¹⁷⁹.

Алкены типа $\text{RCH}=\text{CHR}'$ и $\text{RR}'\text{C}=\text{CH}_2$ присоединяются к нитрилам в присутствии нитрата ртути, давая после обработки боргидридом натрия такие же амиды, как и в реакции Риттера²¹⁸⁰. Преимущество этого метода заключается в том, что он позволяет избежать применения сильных кислот.



Бензильные соединения (например, этилбензол) реагируют с алкилнитрилами, ГЦА и каталитическими количествами N-гидроксисукцинимидом с образованием в качестве продукта амидов²¹⁸¹.

²¹⁷⁰ Ritter, J. J.; Minieri, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, 70, 4045. См. Krinen, L. I.; Cota, D. *J. Org. React.* 1969, 17, 213; Johnson, F.; Madroffero, R. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1966, 6, 95; Tongco, E. C.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Synlett* 1997, 1193.

²¹⁷¹ Salehi, P.; Khodaei, M. M.; Zolfigol, M. A.; Keyvan, A. *Synth. Commun.* 2001, 31, 1947.

²¹⁷² Lebedev, M. Y.; Erman, M. B. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1397.

²¹⁷³ Chen, H. G.; Goel, O. P.; Kesten, S.; Knobelsdorf, J. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 8129.

²¹⁷⁴ Martinez, A. G.; Alvarez, R. M.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 581.

²¹⁷⁵ Barton, D. H. R.; Magnus, P. D.; Garbarino, J. A.; Young, R. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1974, 2101. См. также Top, S.; Jaouen, G. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 78.

²¹⁷⁶ Tamaddon, F.; Khoobi, M.; Keshavarz, E. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 3643.

²¹⁷⁷ Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2661.

²¹⁷⁸ Anxionnat, B.; Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 3470.

²¹⁷⁹ Theerthagiri, P.; Lalitha, A.; Arunachalam, P. N. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 2813.

²¹⁸⁰ Cm. Fry, A. J.; Simon, J. A. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5032.

²¹⁸¹ Sakaguchi, S.; Hirabayashi, T.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* 2002, 516.

Применяя реакцию Риттера к дианамидам $RNHCN$, получают мочевины $(RNHCONHR')^{2182}$.

OS V, 73, 471.

16-92 Присоединение альдегидов к альдегидам



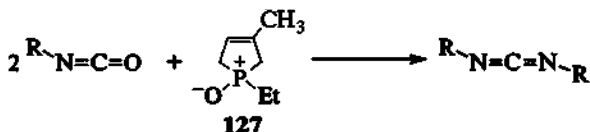
В условиях кислотного катализа низшие альдегиды присоединяются друг к другу с образованием циклических ацеталей, чаще всего тримеров²¹⁸³. Циклический тример формальдегида называют *триоксаном*²¹⁸⁴, а ацетальдегида — *параальдегидом*. В определенных условиях удается получить тетрамеры²¹⁸⁵ или димеры. Полимеризация альдегидов может давать и линейные молекулы, но при этом необходимо присутствие небольших количеств воды для образования полуацетальных групп на концах цепи. Линейный полимер, полученный из формальдегида, называется *параформальдегидом*. Так как тримеры и полимеры альдегидов представляют собой ацетали, они устойчивы к щелочам, но гидролизуются под действием кислот. Поскольку формальдегид и ацетальдегид имеют низкие температуры кипения, часто удобно использовать их в виде тримеров и полимеров.

Для нитрилов известна родственная реакция: их можно тримеризовать в триазины под действием различных кислот, оснований или с участием других катализаторов (см. OS III, 71)²¹⁸⁶. В этом случае чаще всего используют HCl. Большинство нитрилов с α -атомом водорода в эту реакцию не вступают.

Б. Присоединение азота к углероду

16-93 Присоединение изоцианатов к изоцианатам (образование карбодиимидов)

Алкилимино-де-оксо-дизамещение



Обработка изоцианатов 3-метил-1-этил-3-фосфолен-1-оксидом (127) представляет собой полезный метод синтеза карбодиимидов²¹⁸⁷ с хоро-

²¹⁸² Anatol, J.; Berecoechea, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1975, 395; *Synthesis* 1975, 111.

²¹⁸³ См. Bevington, J. C. *Q. Rev. Chem. Soc.* 1952, 6, 141.

²¹⁸⁴ См. Camarena, R.; Cano, A. C.; Delgado, F.; Zúñiga, N.; Alvarez, C. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6857.

²¹⁸⁵ Barón, M.; de Manderola, O. B.; Westerkamp, J. F. *Can. J. Chem.* 1963, 41, 1893.

²¹⁸⁶ См. Martin, D.; Bauer, M.; Pankratov, V. A. *Russ. Chem. Rev.* 1978, 47, 975. См. Pankratov, V. A.; Chesnokova, A. E. *Russ. Chem. Rev.* 1989, 58, 879.

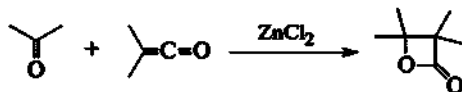
²¹⁸⁷ Williams, A.; Ibrahim, I. T. *Chem. Rev.* 1981, 81, 589; Mikolajczyk, M.; Kielbasinski, P. *Tetrahedron* 1981, 37, 233; Kurzer, F.; Douraghi-Zadeh, K. *Chem. Rev.* 1967, 67, 107.

В. Присоединение углерода к углероду

Реакции этой группы представляют собой циклоприсоединение.

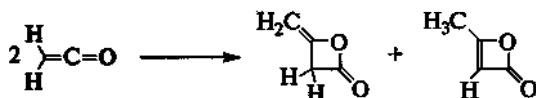
16-95 Получение β-лактонов и оксетанов

(2+2)-ОС,СС-Цикло[оксоэтилен]-1/2/присоединение



Альдегиды, кетоны и хиноны реагируют с кетенами с образованием β-лактонов²¹⁹⁶, причем чаще всего для этой цели используется дифенилкетен²¹⁹⁷. Реакция катализируется кислотами Льюиса, и в их отсутствие большинство кетенов не дают аддуктов, поскольку последние разлагаются при высоких температурах, необходимых для проведения реакции без катализатора. При присоединении кетена к хлоралю (Cl_3CCHO) в присутствии хирального катализатора (+)-хинидина с отличной энантиоселективностью образуется один энантиомер β-лактона²¹⁹⁸. Энантиоселективного образования β-лактонов также достигают при использовании оксазаборолитинов²¹⁹⁹. Сообщалось о хиральном Al-катализаторе, обеспечивающем образование β-лактонов с хорошими *син*-селективностью и энантиоселективностью²²⁰⁰. Другие ди- и тригалогенальдегиды и кетоны также реагируют энантиоселективно, но с несколько меньшей степенью оптической чистоты продуктов²²⁰¹.

Две молекулы кетена присоединяются друг к другу:



Эта димеризация происходит настолько быстро, что кетен не дает β-лактонов с альдегидами и кетонами, за исключением тех случаев, когда реакция проводится при низкой температуре. Другие кетены димеризуются медленнее, и в качестве основного продукта димеризации получается не β-лактон, а циклобутенон (см. реакцию 15-63). Однако долю кетена, димеризующегося в β-лактон, можно увеличить, добавляя катализаторы, например триэтиламин или триэтилфосфин²²⁰². Ацетали кетенов

²¹⁹⁶ См. Calter, M. A.; Tretyak, O. A.; Flaschenriem, C. *Org. Lett.* 2005, 7, 1809.

²¹⁹⁷ Muller, L. L.; Hamer, J. *1,2-Cycloaddition Reactions*, Wiley, NY, 1967, pp. 139–168; Ulrich, H. *Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes*, Academic Press, NY, 1967, pp. 39–45, 64–74.

²¹⁹⁸ Wynberg, H.; Staring, E. G. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 166; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1181.

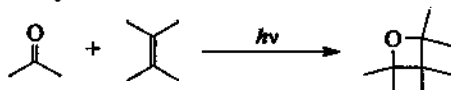
²¹⁹⁹ Gnanadesikan, V.; Corey, E. J. *Org. Lett.* 2006, 8, 4943.

²²⁰⁰ Nelson, S. G.; Zhu, C.; Shen, X. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 14.

²²⁰¹ Wynberg, H.; Staring, E. G. J. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1977.

²²⁰² Elam, E. U. *J. Org. Chem.* 1967, 32, 215.

($[R_2C=C(OR')]_2$) присоединяются к альдегидам и кетонам в присутствии $ZnCl_2$, давая соответствующие оксетаны²²⁰³.



Простые альдегиды и кетоны присоединяются к алкенам при УФ-облучении, также приводя к оксетанам. Хиноны реагируют аналогично, при этом образуются спироциклические оксетаны²²⁰⁴. Эта реакция, называемая *реакцией Патерно–Бюхи*²²⁰⁵, похожа на фотохимическую димеризацию алкенов, обсуждавшуюся при рассмотрении реакции 15-63. В общем случае механизм включает присоединение карбонильного соединения в возбужденном состоянии к алкену в основном состоянии. Показано, что с образованием оксетанов к алкенам присоединяются молекулы как в синглетном (S_1)²²⁰⁶, так и в n, π^* -триплетном состоянии²²⁰⁷. Спектрально обнаружен²²⁰⁸ дирадикальный интермедиат $\cdot O-C-C-O \cdot$ ²²⁰⁹. Выходы в реакции Патерно–Бюхи изменяются в широких пределах — от очень низких до довольно высоких (90%). Реакция высоко диастереоселективна²²¹⁰, и было показано, что аллиловые спирты реагируют с альдегидами, давая оксетаны с высокой *син*-селективностью²²¹¹. Параллельно протекают несколько побочных реакций. Если реакция протекает через триплетное состояние, то в общем случае она может быть успешной только тогда, когда энергия триплетного состояния алкена сравнима или выше, чем та же величина для карбонильного соединения. В противном случае может происходить передача энергии от возбужденного состояния карбонильной группы к алкену, находящемуся в основном состоянии (триплет-триплетная фотосенсибилизация, см. т. 1, разд. 7.1.6)²²¹². В большинстве случаев

²²⁰³ Aben, R. W.; Hofstraat, R.; Scheeren, J. W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1981, 100, 355. Обсуждение циклолиминирования оксетанов см. в Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A.; Galindo, F. *Org. Lett.* 2001, 3, 1965.

²²⁰⁴ Ciufolini, M. A.; Rivera-Fortin, M. A.; Byrne, N. E. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3505.

²²⁰⁵ Ninomiya, I.; Naito, T. *Photochemical Synthesis*, Academic Press, NY, 1989, pp. 138–152; Carless, H. A. J. в Coyle, J. D. *Photochemistry in Organic Synthesis*, Royal Society of Chemistry, London, 1986, pp. 95–117; Carless, H. A. J. в Horspool, W. M. *Synthetic Organic Photochemistry*, Plenum, NY, 1984, pp. 425–487; Jones II, M. *Org. Photochem.* 1981, 5, 1; Arnold, D. R. *Adv. Photochem.* 1968, 6, 301–423; Chapman, O. L.; Lenz, G. *Org. Photochem.* 1967, 1, 283, pp. 283–294; Muller, L. L.; Hamer, J. *1,2-Cycloaddition Reactions*, Wiley, NY, 1967, pp. 111–139. См. также Bosch, E.; Hubig, S. M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 386.

²²⁰⁶ Turro, N. J. *Pure Appl. Chem.* 1971, 27, 679; Yang, N. C.; Kimura, M.; Eisenhardt, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 5058; Barltrop, J. A.; Carless, H. A. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 1951, 8761.

²²⁰⁷ Arnold, D. R.; Hinman, R. L.; Glick, A. H. *Tetrahedron Lett.* 1964, 1425; Yang, N. C.; Nussim, M.; Jorgenson, M. J.; Murov, S. *Tetrahedron Lett.* 1964, 3657.

²²⁰⁸ Freilich, S. C.; Peters, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 3819; Griesbeck, A. G.; Mauder, H.; Stadtmüller, S. *Accs. Chem. Res.* 1994, 27, 70.

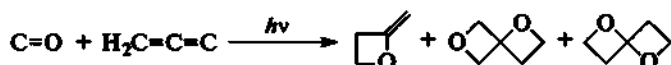
²²⁰⁹ См. ссылки, цитируемые в Griesbeck, A. G.; Stadtmüller, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 1281. См. также Kutateladze, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9279.

²²¹⁰ Adam, W.; Stegmann, V. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 3600. См. Ciufolini, M. A.; Rivera-Fortin, M. A.; Zuzukin, V.; Whitmire, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 1272.

²²¹¹ Griesbeck, A. G.; Bondock, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 6191. См. также Adam, W.; Stegmann, V. R. *Synthesis* 2001, 1203.

²²¹² О спин-направленных реакциях см. Griesbeck, A. G.; Fiege, M.; Bondock, S.; Gudipati, M. S. *Org. Lett.* 2000, 2, 3623.

реакция хинонов с алкенами идет нормально, приводя к оксетанам, но другие α,β -ненасыщенные кетоны обычно предпочтительно дают циклобутан (реакция 15-63). При фотохимическом присоединении альдегидов и кетонов к алленам получают соответствующие алкилиденоксетаны и диоксаспирособъединения²²¹³.

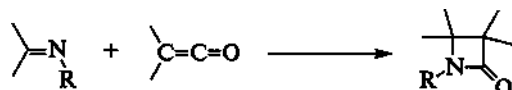


Альдегиды присоединяются к силиловым эфирам енолов²²¹⁴. Описана внутримолекулярная реакция кетонов, дающая бициклический оксетан при фотоллизе в твердом состоянии²²¹⁵.

OS III, 508; V, 456. См. обратную реакцию: OS V, 679.

16-96 Получение β -лактамов

(2+2)-NC,CC-цикло-[оксоэтилен]-1/2/присоединение



Для получения β -лактамов кетены присоединяют к иминам²²¹⁶. Реакцию обычно проводят с кетенами типа $R_2C=C=O$. С соединениями типа $RCH=C=O$ реакция не приводит к успеху, кроме тех случаев, когда эти соединения генерируются *in situ* путем разложения диазокетона (перегруппировка Вольфа; реакция 18-8) в присутствии енамина. Присоединение к енаминному таутомеру субстрата является наиболее простым способом проведения этой реакции. Из тиокетенов²²¹⁷ ($R_2C=C=S$) получают β -тиолактамы²²¹⁸. Имины также образуют β -лактамы: (1) при обработке цинком (или другим металлом²²¹⁹) и α -бромэфиром (условия реакции Реформатского, 16-28)²²²⁰ или (2) карбеновым комплексом хрома $[(CO)_5Cr=C(Me)OMe]$ ²²²¹. Последний метод был использован для получения оптически активных β -лактамов²²²². Кетены присоединяются также к некоторым гидразонам (например, $PhCH=NNMe_2$), при этом

²²¹³ Howell, A. R.; Fan, R.; Truong, A. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 8651. См. Schuster, H. F.; Coppola, G. M. *Allenenes in Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1984, pp. 317–326.

²²¹⁴ Abe, M.; Tachibana, K.; Fujimoto, K.; Nojima, M. *Synthesis* 2001, 1243.

²²¹⁵ Kang, T.; Scheffer, J. R. *Org. Lett.* 2001, 3, 3361.

²²¹⁶ Список ссылок см. в Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 1919–1921. См. Fu, N.; Tidwell, T. T. *Tetrahedron* 2008, 64, 10465; Brown, M. J. *Heterocycles* 1989, 29, 2225; Isaacs, N. S. *Chem. Soc. Rev.* 1976, 5, 181; Mukerjee, A. K.; Srivastava, R. C. *Synthesis* 1973, 327; Muller, L. L.; Hamer, J. *1,2-Cycloaddition Reactions*, Wiley, NY, 1967, pp. 173–206; Anselme, J. в Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, Wiley, NY, 1970, pp. 305–309; Sandhu, J. S.; Sain, B. *Heterocycles* 1987, 26, 777.

²²¹⁷ См. Schaumann, E. *Tetrahedron* 1988, 44, 1827.

²²¹⁸ Schaumann, E. *Chem. Ber.* 1976, 109, 906.

²²¹⁹ Синдиим: Banik, B. K.; Ghatak, A.; Becker, F. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2000, 2179.

²²²⁰ См. обзор: Hart, D. J.; Ha, D. *Chem. Rev.* 1989, 89, 1447.

²²²¹ Hegedus, L. S.; McGuire, M. A.; Schultze, L. M.; Yijun, C.; Anderson, O. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 2680; Hegedus, L. S.; McGuire, M. A.; Schultze, L. M. *Org. Synth.* 65, 140.

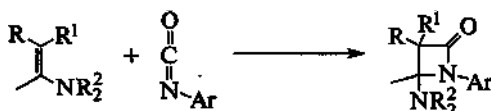
²²²² Hegedus, L. S.; Imwinkelried, R.; Alarid-Sargent, M.; Dvorak, D.; Satoh, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 1109.

образуются N-амино-β-лактамы²²²³. Нанесенные на полимеры пиридиниевые соли облегчают образование β-лактамов из карбоновых кислот и иминов²²²⁴. α-Хлоримины были использованы в этих реакциях как хиральные индукторы²²²⁵.

N-Тозилимины реагируют с кетенами. Протонные губки (т. 1, разд. 8.1.1) и хиральные амины дают N-тозил-β-лактамы с хорошей энантиоселективностью²²²⁶. Катализ хиральными ферроценами также характеризуется хорошей энантиоселективностью²²²⁷; в качестве катализаторов применяют и хиральные аммониевые соли²²²⁸, и хиральные алкалоиды²²²⁹. Использование каталитических количеств бензоилхирина приводит к β-лактамам с хорошей энантиоселективностью²²³⁰.

Известен внутримолекулярный вариант кетен-иминной реакции²²³¹.

Как и аналогичные реакции циклоприсоединения кетенов к алкенам (реакция 15-63), большинство из этих процессов, по-видимому, идут по дионному механизму (см. описание реакции 15-63)²²³². Сообщалось о синтезе β-лактамов альтернативным методом — путем присоединения енаминов к изоцианатам²²³³:



Высокореакционноспособный хлорсульфонилизотиоанат²²³⁴ (ClSO₂NCO) образует β-лактамы даже с неактивированными алкенами²²³⁵, а также с имидами²²³⁶, алленами²²³⁷, сопряженными диенами²²³⁸ и циклопропе-

²²²³ Sharma, S. D.; Pandhi, S. B. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 2196.

²²²⁴ Donati, D.; Morelli, C.; Porcheddu, A.; Taddai, M. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 9316.

²²²⁵ D'hooghe, M.; Brabant, W. V.; Dekeukeleire, S.; Dejaegher, Y.; De Kimpe, N. *Chemistry: European J.* 2008, 14, 6336.

²²²⁶ Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Drury III, W. J.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 7831.

²²²⁷ Hodous, B. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 1578.

²²²⁸ Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Ferraris, D.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 6626.

²²²⁹ France, S.; Shah, M. H.; Weatherwax, A.; Wack, H.; Roth, J. P.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 1206.

²²³⁰ Shah, M. H.; France, S.; Lectka, T. *Synlett* 2003, 1937.

²²³¹ Clark, A. J.; Battle, G. M.; Bridge, A. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4409.

²²³² См. Brady, W. T.; Shieh, C. H. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 2499.

²²³³ См. Opitz, G.; Koch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1963, 2, 152.

²²³⁴ Kamal, A.; Sattur, P. B. *Heterocycles* 1987, 26, 1051; Szabo, W. A. *Aldrichimica Acta* 1977, 10, 23; Rasmussen, J. K.; Hassner, A. *Chem. Rev.* 1976, 76, 389; Graf, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1968, 7, 172.

²²³⁵ Bestian, H. *Pure Appl. Chem.* 1971, 27, 611. См. также Barrett, A. G. M.; Betts, M. J.; Fenwick, A. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 169.

²²³⁶ См. McAllister, M. A.; Tidwell, T. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1994, 2239.

²²³⁷ Moriconi, E. J.; Kelly, J. F. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 3036. См. также Martin, J. C.; Carter, P. L.; Chitwood, J. L. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 2225.

²²³⁸ Malpass, J. R.; Twedde, N. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1977, 874.

нами²²³⁹. Алкилизотиоцианаты реагируют также в условиях микроволнового облучения²²⁴⁰.

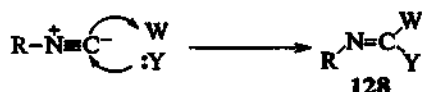
α -Диазокетоны реагируют с имидами в условиях микроволнового облучения с образованием β -лактамов²²⁴¹. Сложные аллилфосфоновые эфиры вступают во взаимодействие с имидами в присутствии Pd-катализатора с образованием β -лактамов²²⁴². Алкинильные реагенты (например, $\text{BuC}\equiv\text{CO-Li}^+$) реагируют с имидами, образуя β -лактамы²²⁴³. Имины и бензилгалогениды дают β -лактамы в присутствии CO и Pd-катализатора²²⁴⁴. Сопряженные амиды реагируют с БСИ и 20%-м ацетатом натрия, давая α -бром- β -лактамы²²⁴⁵. Другой подход к получению β -лактамов — нагревание азиридинов с CO и Co-катализатором²²⁴⁶. Азиридины также реагируют с CO с дендримерными катализаторами с образованием таких β -лактамов²²⁴⁷.

β -Тиолактамы получают из арилизоотиоцианатов²²⁴⁸.

OS V, 673; VIII, 3, 216.

16.2.4. Присоединение к изонитрилам²²⁴⁹

Присоединение к изонитрилам ($\text{R-N}^+\equiv\text{C}^-$) — это не просто реакция, в которой частица с неподеленной электронной парой присоединяется к одному атому, а частица без электронной пары — к другой, как это происходит в большинстве реакций присоединения к двойным и тройным связям, обсуждавшихся в этой главе и гл. 15. В этих реакциях *и электрофил, и нуклеофил присоединяются к атому углероду*. Никакие частицы не присоединяются к атому азоту, который, однако, теряет свой положительный заряд за счет перехода к нему пары электронов от тройной связи, образуя **128**. В большинстве реакций, рассмотренных ниже, **128** вступает в дальнейшее взаимодействие, поэтому обычно получается продукт типа R-NH-CR_3 .



²²³⁹ Moriconi, E. J.; Kelly, J. F.; Salomone, R. A. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 3448.

²²⁴⁰ Taguchi, Y.; Tsuchiya, T.; Oishi, A.; Shibuya, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1996, 69, 1667.

²²⁴¹ Linder, M. R.; Podlech, J. *Org. Lett.* 2001, 3, 1849.

²²⁴² Torii, S.; Okumoto, H.; Sadakane, M.; Hai, A. K. M. A.; Tanaka, H. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6553.

²²⁴³ Shindo, M.; Oya, S.; Sato, Y.; Shishido, K. *Heterocycles* 1998, 49, 113.

²²⁴⁴ Cho, C. S.; Jiang, L. H.; Shim, S. C. *Synth. Commun.* 1999, 29, 2695.

²²⁴⁵ Naskar, D.; Roy, S. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 2435.

²²⁴⁶ Cm. Davoli, P.; Forni, A.; Moretti, I.; Prati, F.; Torre, G. *Tetrahedron* 2001, 57, 1801.

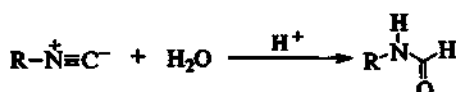
²²⁴⁷ Lu, S.-M.; Alper, H. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 3558.

²²⁴⁸ Awasthi, C.; Yadav, L. D. S. *Synlett* 2010, 1783.

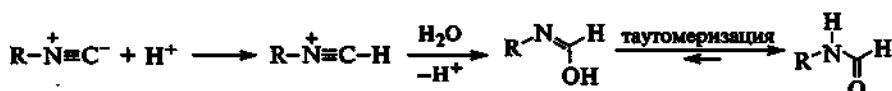
²²⁴⁹ Ugi, I. *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, NY, 1971; Walborsky, H. M.; Periasamy, M. P. в Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 2, Wiley, NY, 1983, pp. 835–887; Hoffmann, P.; Marquarding, D.; Kliemann, H.; Ugi, I. в Rappoport, Z. *The Chemistry of the Cyano Group*, Wiley, NY, 1970, pp. 853–883.

16-97 Присоединение воды к изоцианидам

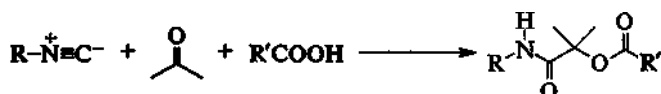
1/N,2/C-Дигидро-2/C-оксо-диприсуединение



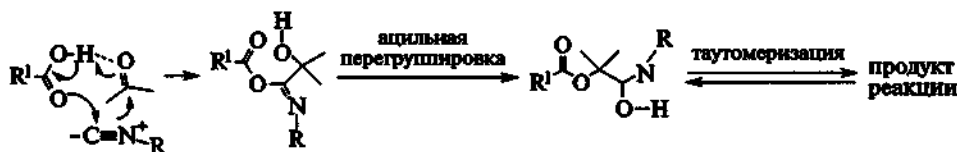
Формамиды можно синтезировать кислотно-катализируемым присоединением воды к изонитрилам. По-видимому, реакция идет по следующему механизму²²⁵⁰:



Реакцию можно проводить также в основных средах с щелочью в вводном диоксане²²⁵¹. Механизм в данном случае включает нуклеофильную атаку гидроксидом по атому углерода. Внутримолекулярное присоединение алкина (в *o*-алкинилфенилизонитриле) к углероду изонитрила, происходящее при нагревании в метаноле, дает производные хинолина²²⁵².

16-98 Реакции Пассерини и Уги²²⁵³1/N-Гидро-2/C-(α -алкоксиалкил),2/C-оксо-диприсуединение

Образование α -алкоксиамидов при обработке изоцианида карбоновой кислотой и альдегидом или кетоном называют *реакцией Пассерини*. Реакцию облегчает SiCl_4 , и в присутствии хиральных бис(фосфамидов) α -гидроксиамиды получаются с хорошей энантиоселективностью²²⁵⁴. Известна реакция Пассерини без растворителя²²⁵⁵, ее также проводят в ионных жидкостях²²⁵⁶. Для основной реакции постулирован следующий механизм²²⁵⁷:



²²⁵⁰ Lim, Y. Y.; Stein, A. R. *Can. J. Chem.* 1971, 49, 2455.

²²⁵¹ Cunningham, I. D.; Buist, G. J.; Arkle, S. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1991, 589.

²²⁵² Sugimoto, M.; Fukuda, T.; Ito, Y. *Org. Lett.* 1999, 1, 1977.

²²⁵³ Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1982, 21, 810; Marquarding, D.; Gokel, G. W.; Hoffmann, P.;

Ugi, I. в Ugi, I. *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, NY, 1971, pp. 133–143; Gokel, G. W.;

Lüdke, G.; Ugi, I. в Ugi, I. ссыла 936, pp. 145–199, 252–254.

²²⁵⁴ Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 9667.

²²⁵⁵ Koszelewski, D.; Szymanski, W.; Krysiak, J.; Ostaszewski, R. *Synth. Commun.* 2008, 38, 1120.

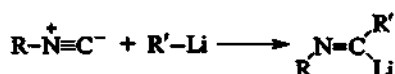
²²⁵⁶ Fan, X.; Li, Y.; Zhang, X.; Qu, G.; Wang, J. *Can. J. Chem.* 2006, 84, 794.

²²⁵⁷ См. Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* 2000, 43, 1235.

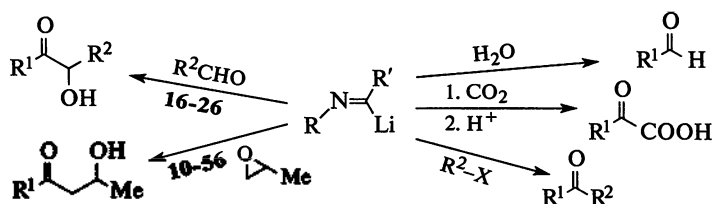
Если в реакционную смесь добавить аммиак или амин (в этом случае процесс известен под названием реакции *Уги* или *четырёхкомпонентной конденсации Уги*), то в качестве продукта получается соответствующий бис(амид): $R'(C=O)NH-C-(C=O)NHR$ (в случае аммиака) или $R'(C=O)NR^2-C-(C=O)NHR$ (из первичного амина R^2NH_2). Известна каталитическая трехкомпонентная реакция Уги²²⁵⁸, а также повторяющаяся реакция Уги²²⁵⁹. Продукт реакции, по-видимому, образуется при взаимодействии карбоновой кислоты, изоцианида и имина, получаемого из альдегида или кетона, аммиака или первичного амина. «Безизоцианидная» реакция Уги использует алкилгалогенид/цианид серебра и KCN для генерирования изоцианида *in situ*²²⁶⁰. Использование N-защищенных аминокислот²²⁶¹ и пептидов в качестве кислотной компоненты и (или) применение изоцианидов, содержащих C-защищенную карбоксильную группу, удобно для пептидного синтеза²²⁶². Эту реакцию катализируют трифлаты редкоземельных металлов²²⁶³.

16-99 Получение металлизированных альдиминов

1/1/Литий-алкил-присоединение



Изоцианиды, не содержащие α -атома водорода реагируют с алкиллитиевыми соединениями²²⁶⁴ и реактивами Гриньяра, давая литиевые (или магниевые) альдимины²²⁶⁵. Эти металлизированные альдимины являются универсальными нуклеофилами, которые реагируют с различными субстратами, согласно следующей схеме:



²²⁵⁸ Pan, S. C.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 3622.

²²⁵⁹ Constabel, F.; Ugi, I. *Tetrahedron* 2001, 57, 5785.

²²⁶⁰ El Kaim, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 3024.

²²⁶¹ Godet, T.; Bovin, Y.; Vincent, G.; Merle, D.; Thozet, A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* 2004, 6, 3281.

²²⁶² Ugi, I. в Gross, E.; Meienhofer, J. *The Peptides*, Vol. 2, Academic Press, NY, 1980, pp. 365–381, *Intra-Sci. Chem. Rep.* 1971, 5, 229; Gokel, G. W.; Hoffmann, P.; Kleimann, H.; Khusacek, H.; Lüdke, G.; Marquarding, D.; Ugi, I. в Ugi, I. *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, NY, 1971, pp. 201–215. См. также Kunz, H.; Pfeigle, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 651.

²²⁶³ Okandeji, B. O.; Gordon, J. R.; Sello, J. K. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 5595.

²²⁶⁴ См. Ito, Y.; Murakami, M. *Synlett* 1990, 245.

²²⁶⁵ Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 5405; 1982, 47, 52. См. также Murakami, H.; Ito, H.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4158.

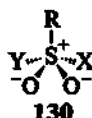
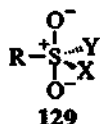
Таким образом, эти реакции представляют собой инструмент превращения металлоорганических соединений ($R'M$) в альдегиды ($R'CHO$; см. также реакцию 12-33), α -кетокислоты²²⁶⁶, кетоны $R'COR$ (см. также реакцию 12-33), α -гидроксикетоны или β -гидроксикетоны. В любом превращении связь $C=N$ гидролизуеться до связи $C=O$ (см. реакцию 16-2).

В родственных процессах изоцианиды можно превратить в ароматические альдимины обработкой комплексом железа и последующим облучением в растворе бензола: $RNC + C_6H_6 \rightarrow PhCH=NR$ ²²⁶⁷.

OS VI, 751.

16.2.5. Нуклеофильное замещение при атоме серы сульфонильной группы²²⁶⁸

Нуклеофильное замещение в RSO_2X протекает аналогично атаке на $RCOX$. Многие реакции, по существу, не отличаются, хотя сульфонилгалогениды менее активны, чем галогенангидриды карбоновых кислот²²⁶⁹. Этим реакциям посвящено меньше работ, чем замещению у ацильного атома углерода. Механизмы²²⁷⁰ не могут быть идентичны, поскольку «тетраэдрический» интермедиат (129) в этом случае должен содержать пять групп у центрального атома. И хотя принципиально это возможно (поскольку валентный уровень серы может содержать до 12 электронов), более вероятно, что реакционная схема ближе к механизму S_N2 с переходным состоянием в виде тригональной бипирамиды (130).



К такому заключению ведут многие экспериментальные результаты.

1. Установить стереоспецифичность этой реакции значительно труднее, чем для нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода, когда хиральные соединения относительно несложно приготовить. Однако необходимо помнить (см. т. 1, разд. 4.2, п. 2), что оптическая активность возможна также и в случае соединения типа RSO_2X , если один атом кислорода — это изотоп ^{16}O , а другой ^{18}O . Обращение конфигурации обнаружено при превращении под действием реактива Гриньяра (реакция 16-105) сульфоната, обладающего хиральностью такого типа, в сульфон²²⁷¹. Это не противоречит образованию

²²⁶⁶ См. Cooper, A. J. L.; Ginos, J. Z.; Meister, A. *Chem. Rev.* 1983, 83, 321.

²²⁶⁷ Jones, W. D.; Foster, G. P.; Putinas, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5047.

²²⁶⁸ См. Ciuffarin, E.; Fava, A. *Prog. Phys. Org. Chem.* 1968, 6, 81.

²²⁶⁹ Об изучении сравнительной реакционной способности см. Hirata, R.; Kiyari, N. Z.; Miller, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1988, 694.

²²⁷⁰ См. Gordon, I. M.; Maskill, H.; Ruasse, M. *Chem. Soc. Rev.* 1989, 18, 123.

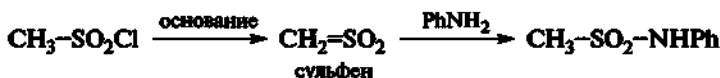
²²⁷¹ Sabol, M. A.; Andersen, K. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 3603. См. также Jones, M. R.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 2183.

интермедиата типа 129, но также хорошо согласуется с механизмом S_N2 , происходящим через атаку с тыла.

2. Более прямое указание против образования 129 (но все же недостаточно убедительное для окончательного решения) получено в эксперименте по кислотному и основному гидролизу аренсульфонатов. С помощью метки ^{18}O было показано, что обратимого образования интермедиата типа 129 не происходит, так как при остановке реакции до завершения регенерированный сложный эфир не содержал метки ^{18}O при проведении гидролиза в присутствии меченой воды²²⁷².

При исследовании кинетики и влияния заместителей на реакцию получены другие доказательства в пользу механизма S_N2 ²²⁷³. Однако в пользу механизма, включающего образование 129, свидетельствует то, что при изменении природы уходящей группы скорости реакции изменяются незначительно²²⁷⁴ и что ρ имеет большие величины, что указывает на возникновение отрицательного заряда в переходном состоянии²²⁷⁵.

В некоторых случаях, когда субстрат содержит α -атом водорода, имеются убедительные доказательства²²⁷⁶ того, что по крайней мере частично реакция идет по механизму отщепления—присоединения ($E1cB$, аналогичному механизму, приведенному при описании 16-69), включающему образование *сульфенового интермедиата*²²⁷⁷. Так, например, идет реакция между метансульфонилхлоридом и анилином:



В особом случае замещения в эфирах сульфоновой кислоты типа $\text{RSO}_2\text{OR}'$, где R' — алкильная группа, расщепление связи $\text{R}'\text{--O}$ намного более вероятно, чем расщепление связи S--O , так как OSO_2R — очень хорошая уходящая группа (см. т. 2, разд. 10.7.3)²²⁷⁸. Многие из этих реакций уже рассматривались выше (например, реакции 10-4 и 10-10), так как они представляют собой процессы нуклеофильного замещения у алкильного атома углерода, а не у атома серы. Однако, если R' — арильная группа, более вероятен разрыв связи S--O ввиду слабой склонности арильных субстратов вступать в реакции нуклеофильного замещения²²⁷⁹.

²²⁷² Kaiser, E. T.; Zaborsky, O. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 4626.

²²⁷³ Lee, I.; Kang, H. K.; Lee, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 7472; Arcoria, A.; Ballistreri, F. P.; Spina, E.; Tomaselli, G. A.; Maccarone, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1988, 1793; Gnedin, B. G.; Ivanov, S. N.; Shchukina, M. V. *J. Org. Chem. USSR* 1988, 24, 731.

²²⁷⁴ Ciuffarin, E.; Senatore, L.; Isola, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1972, 468.

²²⁷⁵ Ciuffarin, E.; Senatore, L. *Tetrahedron Lett.* 1974, 1635.

²²⁷⁶ Opitz, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1967, 6, 107. См. Thea, S.; Guanti, G.; Hopkins, A.; Williams, A. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 5592; Skonieczny, S. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 5001; Pregel, M. J.; Buncel, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1991, 307.

²²⁷⁷ King, J. F. *Acc. Chem. Res.* 1975, 8, 10; Nagai, T.; Tokura, N. *Int. J. Sulfur Chem. Part B* 1972, 207; Opitz, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1967, 6, 107; Wallace, T. J. *Q. Rev. Chem. Soc.* 1966, 20, 67.

²²⁷⁸ См. Netscher, T.; Prinzbach, H. *Synthesis* 1987, 683.

²²⁷⁹ См. Tagaki, W.; Kurusu, T.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1969, 42, 2894.

Порядок нуклеофильности по отношению к атому серы сульфонильной группы следующий: $\text{OH}^- > \text{RNH}_2 > \text{N}_3^- > \text{F}^- > \text{AcO}^- > \text{Cl}^- > \text{H}_2\text{O} > \text{I}^-$ ²²⁸⁰. Этот ряд аналогичен ряду для нуклеофильного замещения у атома углерода карбонильной группы (разд. 10.7.2). Субстраты этих двух типов можно рассматривать как относительно жесткие кислоты по сравнению с насыщенным атомом углерода, который значительно мягче и для которого порядок нуклеофильности иной (т. 2, разд. 10.7.2).

16-100 Атака группой OH^- .

Гидролиз производных сульфоновой кислоты

S-Гидроксид-де-хлорирование и т. п.



Сульфонилхлориды, а также сложные эфиры и амиды сульфоновых кислот гидролизуются до соответствующих кислот. Сульфонилхлориды гидролизуются под действием воды или спирта в отсутствие кислот или оснований. Используется также и основной катализ, но при этом, конечно, образуются соли кислоты. Гидролиз эфиров протекает легко во многих случаях при действии воды или разбавленной щелочи. Эта реакция идет так же, как и реакция 10-4, и обычно включает разрыв связи $\text{R}'-\text{O}$ за исключением тех случаев, когда $\text{R}' = \text{арил}$. Однако иногда алкильная группа R' сохраняет конфигурацию, что свидетельствует о разрыве связи $\text{S}-\text{O}$ в этих реакциях²²⁸¹. Сульфонамиды при обработке щелочами, как правило не гидролизуются (даже при действии горячей концентрированной щелочи), но под действием кислот гидролиз идет, хотя и не так легко, как для сульфонилгалогенидов и эфиров сульфоновой кислоты. Естественно, аммиак или амин связываются при этом в соль. Однако при использовании в качестве растворителя ГМФА сульфонамиды можно гидролизовать и при действии основания²²⁸².

Магний в метаноле используют для превращения сульфонатных эфиров в исходные спирты²²⁸³. Аналогично система $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}-\text{NaI}$ в ацетонитриле превращает тозилаты в исходные производные фенола²²⁸⁴.

OS I, 14; II, 471; III, 262; IV, 34; V, 406; VI, 652, 727. См. также OS V, 673; VI, 1016.

²²⁸⁰ Kice, J. L.; Legan, E. J. *Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 3912.

²²⁸¹ Chang, F. C. *Tetrahedron Lett.* 1964, 305.

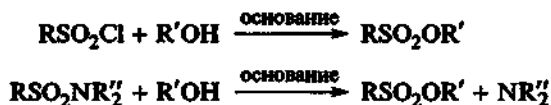
²²⁸² Cuvigny, T.; Larchevêque, M. J. *Organomet. Chem.* 1974, 64, 315.

²²⁸³ Sridhar, M.; Kumar, B. A.; Narender, R. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2847.

²²⁸⁴ Reddy, G. S.; Mohan, G. H.; Iyengar, D. S. *Synth. Commun.* 2000, 30, 3829.

16-101 Атака группой OR. Образование сложных эфиров сульфоновых кислот

S-Алкокси-де-хлорирование и т. п.



Эфиры сульфоновых кислот чаще всего синтезируют обработкой соответствующих галогенидов спиртами в присутствии оснований²²⁸⁵. Этот метод широко применяется для превращения спиртов в тозилаты, брезилаты и другие аналогичные эфиры сульфоновых кислот (т. 2, разд. 10.13). Как R, так и R' могут быть алкильными или арильными группами. В качестве основания часто берут пиридин и другие амины, выполняющие функции нуклеофильных катализаторов²²⁸⁶ (аналогичный случай алколиза галогенангидридов карбоновых кислот см. в реакции 16-61). Первичные спирты взаимодействуют быстрее других спиртов, так что часто оказывается возможным провести селективную сульфуризацию первичной OH-группы в молекуле, которая содержит также вторичные или третичные группы OH. Реакция с сульфонидами используется значительно реже и ограничивается N,N-дизамещенными сульфонидами, т. е. R не должен быть водородом. Однако все равно эта реакция оказывается весьма полезной. Нуклеофилом в этом случае является RO⁻. Но если в качестве нуклеофила используют фенол, то R' может быть и водородом, и алкильной группой. При этом образуется продукт типа RSO₂OAr. В этом случае применяют кислотные катализаторы²²⁸⁷. Сульфокислоты можно напрямую превратить в сульфонаты при обработке их триэтил- или триметилортоформатом [HC(OR)₃] без катализатора и растворителя²²⁸⁸, а также с участием триалкилфосфита [P(OR)₃]²²⁸⁹.

Сообщалось о монотозилировании 1,2-диолюв, которое достигали при использовании тозилхлорида и триэтиламина с катализом оксидом олова²²⁹⁰.

OS I, 145; III, 366; IV, 753; VI, 56, 482, 587, 652; VII, 117; 66, 1; 68, 188. См. также OS IV, 529; VI, 324, 757; VII, 495; VIII, 568.

²²⁸⁵ См. Simpson, L. S.; Widlanski, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 1605.

²²⁸⁶ Rogne, O. J. *Chem. Soc. B* 1971, 1334. См. также Litvinenko, M.; Shatskaya, V. A.; Savelova, V. A. *Doklad. Chem.* 1982, 265, 199.

²²⁸⁷ Klamann, D.; Fabienke, E. *Chem. Ber.* 1960, 93, 252.

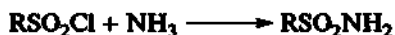
²²⁸⁸ Padmapriya, A. A.; Just, G.; Lewis, N. G. *Synth. Commun.* 1985, 15, 1057.

²²⁸⁹ Karaman, R.; Leader, H.; Goldblum, A.; Breuer, E. *Chem. Ind. (London)* 1987, 857.

²²⁹⁰ Martinelli, M. J.; Vaidyanathan, R.; Khau, V. V. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3773; Bucher, B.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 9617.

16-102 Атака атомом азота. Образование сульфонамидов

S-Амино-де-хлорирование



Превращение сульфоновых кислот в условиях микроволнового облучения в производное 2,4,6-трихлор[1,3,5]триазина сопровождается образованием сульфонамида²²⁹¹. Обработка сульфонилхлоридов аммиаком или аминами — это обычный метод синтеза сульфонамидов²²⁹². Первичные амины дают N-алкилсульфонамиды, а вторичные — N,N-диалкилсульфонамиды. Эта реакция служит основой *теста Хинсберга*, с помощью которого можно различить первичные, вторичные и третичные амины. N-Алкилсульфонамиды, имеющие кислый атом водорода, растворимы в щелочах, тогда как N,N-диалкилсульфонамиды нет. Поскольку третичные амины обычно не вступают в реакцию, то с ее помощью третичные амины можно отличить от вторичных, а вторичные — от первичных. Однако этот тест ограничен, по крайней мере, по двум причинам²²⁹³. Во-первых, многие N-алкилсульфонамиды, имеющие шесть или более атомов углерода в молекуле, нерастворимы в щелочах, несмотря на наличие кислого атома водорода²²⁹⁴, поэтому первичный амин в этой реакции может вести себя как вторичный. Во-вторых, если условия реакции тщательно не контролировать, то будет невозможна регенерация третичного амина²²⁸⁹. Первичные и вторичные амины можно защитить по реакции с фенацилсульфонилхлоридом ($\text{PhCOCH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$) с образованием сульфонамидов типа $\text{RNHSO}_2\text{CH}_2\text{COPh}$ или $\text{R}_2\text{NSO}_2\text{CH}_2\text{COPh}$ ²²⁹⁵. Защитную группу удаляют действием цинка и уксусной кислоты. Сульфонилхлориды взаимодействуют с азид-ионом с образованием сульфонилазидов (RSO_2N_3)²²⁹⁶. Хлортиоформаты $[\text{RCO}(=\text{S})\text{Cl}]$ реагируют с триэтиламиноом, давая N,N-диэтилтиоамид²²⁹⁷.

Совершенно иной метод синтеза сульфонамидов заключается в обработке аллилтрибутилстанныана $\text{PhI}=\text{NTs}$ в присутствии трифлата меди(II)²²⁹⁸. Сообщалось также об альтернативном методе, заключающемся в обработке силиловых эфиров енолов диоксидом серы с последующей реакцией со вторичными аминами, что приводит к сложным β-сульфон-амидоэфирам²²⁹⁹.

OS IV, 34, 943; V, 39, 179, 1055; VI, 78, 652; VII, 501; VIII, 104. См. также OS VI, 788.

²²⁹¹ De Luca, L.; Giacomelli, G. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 3967.

²²⁹² См. Kamal, A.; Reddy, J. S.; Bharathi, E. V.; Dastagiri, D. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 348.

²²⁹³ См. Gambill, C. R.; Roberts, T. D.; Shechter, H. *J. Chem. Educ.* 1972, 49, 287.

²²⁹⁴ Fanta, P. E.; Wang, C. S. *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 280.

²²⁹⁵ Hendrickson, J. B.; Bergeron, R. *Tetrahedron Lett.* 1970, 345.

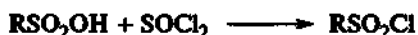
²²⁹⁶ См., например, Regitz, M.; Hocker, J.; Liedhegener, A. *Org. Synth.* V, 179.

²²⁹⁷ Milan, D. S.; Prager, R. H. *Aust. J. Chem.* 1999, 52, 841.

²²⁹⁸ Kim, D. Y.; Kim, H. S.; Choi, Y. J.; Mang, J. Y.; Lee, K. *Synth. Commun.* 2001, 31, 2463.

²²⁹⁹ Bouchez, L. C.; Dubbaka, S. R.; Urks, M.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6413.

16-103 Атака атомом галогена. Синтез сульфонилгалогенидов S-Галоген-де-гидроксилирование



Эта реакция аналогична реакции 16-79 и представляет собой стандартный метод синтеза сульфонилгалогенидов. Можно использовать PCl_3 и SOCl_2 , а в качестве субстратов брать соли сульфокислот. Хлорирующим агентом может выступать циануровая кислота (2,4,6-трихлор[1,3,5]триазин)²³⁰⁰. Из сульфонилгидразидов $\text{ArSO}_2\text{NHNH}_2$ (которые получают по реакции 16-102) при обработке бромом или иодом получают сульфонилбромиды и сульфонилиодиды²³⁰¹. Сульфонилфториды обычно синтезируют из хлоридов реакцией обмена галогенов²³⁰².

OS I, 84; IV, 571, 693, 846, 937; V, 196. См. также OS VII, 495.

16-104 Атака атомом водорода. Восстановление сульфонилхлоридов S-Гидро-де-хлорирование или S-де-хлорирование



При восстановлении сульфонилхлоридов можно получить сульфиновые кислоты. И хотя чаще всего реакцию проводят с ароматическими сульфонилхлоридами, она применима также и к алифатическим соединениям. Помимо цинка использовали и другие реагенты, среди которых сульфит натрия, гидразин, сульфид натрия и другие восстановители. Восстановление сульфонилхлоридов до тиолов рассмотрено в реакции 19-78.

OS I, 7, 492; IV, 674.

16-105 Атака атомом углерода. Синтез сульфонов S-Арил-де-хлорирование



Реактив Гриньяра превращает ароматические сульфонилхлориды или сульфаты в сульфоны. Литийорганические реагенты реагируют с сульфонилфторидами при -78°C с образованием соответствующих сульфонов²³⁰³. Ароматические сульфаты превращают в сульфоны при действии литийорганических соединений²³⁰⁴, соединений арилолова²³⁰⁵ с катализом

²³⁰⁰ Blotny, G. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1499.

²³⁰¹ Poshkus, A. C.; Herweh, J. E.; Magnotta, F. A. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 2766; Litvinenko, L. M.; Dadali, V. A.; Savelova, V. A.; Krichevskaya, T. I. *J. Gen. Chem. USSR* 1964, 34, 3780.

²³⁰² См. Bianchi, T. A.; Cate, L. A. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2031 и ссылки, приведенные там же.

²³⁰³ Frye, L. L.; Sullivan, E. L.; Cusack, K. P.; Funaro, J. M. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 697.

²³⁰⁴ Baarschers, W. H. *Can. J. Chem.* 1976, 54, 3056.

²³⁰⁵ Neumann, W. P.; Wicenc, C. *Chem. Ber.* 1993, 126, 763.

Fe²³⁰⁶ и алкилгалогенидов и металлического цинка²³⁰⁷. Винил- и аллил-сульфоны получают при обработке сульфонилхлоридов винил- и аллил-оловом в условиях катализа комплексами Pd²³⁰⁸. Алкинилсульфоны можно получить при обработке сульфонилхлоридов триметилсилилалкинами с использованием AlCl₃ в качестве катализатора²³⁰⁹. Отметим превращение трифторметилсульфонов в метилсульфоны в ходе реакции с бромидом метилмагния²³¹⁰.

Арилбороновые кислоты (реакция 12-28) реагируют с сульфонилхлоридами в присутствии PdCl₂ с образованием соответствующих сульфонов²³¹¹. Арилбороновые кислоты реагируют также с сульфинат-анионом (RSO₂Na) в присутствии Cu(OAc)₂ с образованием сульфонов²³¹².

OS VIII, 281.

²³⁰⁶ Volla, C. M. R.; Vogel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1305.

²³⁰⁷ Sun, X.; Wang, L.; Zhang, Y. *Synth. Commun.* 1998, 28, 1785.

²³⁰⁸ Labadie, S. S. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 2496.

²³⁰⁹ См. Waykole, L.; Paquette, L. A. *Org. Synth.* 67, 149.

²³¹⁰ Steensma, R. W.; Galabi, S.; Tagat, J. R.; McComble, S. W. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 2281.

²³¹¹ Bandgar, B. P.; Bettigeri, S. V.; Phopase, J. *Org. Lett.* 2004, 6, 2105.

²³¹² Beaulieu, C.; Guay, D.; Wang, Z.; Evans, D. A. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3233.

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

Глава 10

РЕАКЦИИ АЛИФАТИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕНИЯ. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ И МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

Глава 11

РЕАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКОГО ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Глава 12

РЕАКЦИИ АЛИФАТИЧЕСКОГО, АЛКЕНИЛЬНОГО И АЛКИНИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ И МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

Глава 13

РЕАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕНИЯ. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ И МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

ТОМ 3

Глава 14

РАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ	5
14.1. Механизмы	5
14.1.1. Радикальный механизм. Общее представление	5
14.1.2. Механизмы реакций свободнорадикального замещения ..	10
14.1.3. Механизмы реакций с ароматическими субстратами	12
14.1.4. Участие соседних групп в свободнорадикальных реакциях ..	14
14.2. Реакционная способность	16
14.2.1. Реакционная способность по отношению к алифатическим субстратам	16
14.2.2. Реакционная способность положений в голове моста мостиковых систем	22
14.2.3. Реакционная способность ароматических субстратов	23
14.2.4. Реакционная способность атакующего радикала	24
14.2.5. Влияние растворителя на реакционную способность	26
14.3. Реакции	27
14.3.1. Водород в качестве уходящей группы	27
А. Замещение на галоген	27
Б. Замещение на кислород	37
В. Замещение на серу	46
Г. Замещение на азот	46
Д. Замещение на углерод	48
14.3.2. N ₂ в качестве уходящей группы	56
14.3.3. Металл в качестве уходящей группы	59
14.3.4. Галоген в качестве уходящей группы	62
14.3.5. Сера как уходящая группа	62
14.3.6. Углерод в качестве уходящей группы	64

Глава 15

РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ К КРАТНЫМ СВЯЗЯМ УГЛЕРОД-УГЛЕРОД	70
15.1. Механизмы	70
15.1.1. Электрофильное присоединение	70
15.1.2. Нуклеофильное присоединение	77
15.1.3. Свободнорадикальное присоединение	79
15.1.4. Циклические механизмы	81
15.1.5. Присоединение к сопряженным системам	81
15.2. Ориентация и реакционная способность	83
15.2.1. Реакционная способность	83
15.2.2. Ориентация	87

15.2.3.	Стереохимическая ориентация	91
15.2.4.	Присоединение к циклопропановым кольцам	93
15.3.	Реакции	96
15.3.1.	Изомеризация двойных и тройных связей	96
15.3.2.	Реакции, в которых к одному атому углерода присоеди- няется водород	97
А.	Присоединение галогена к другому атому углерода ненасы- щенной связи	97
Б.	Присоединение кислорода к другому атому углерода ненасы- щенной связи	99
В.	Присоединение серы к другому атому углерода ненасы- щенной связи	110
Г.	Присоединение азота и фосфора к другому атому углерода ненасыщенной связи	113
Д.	Присоединение водорода к обоим атомам углерода ненасы- щенной связи	120
Е.	Присоединение металла к другому атому углерода ненасы- щенной связи	142
Ж.	Присоединение углерода или кремния к другому атому углерода ненасыщенной связи	150
15.3.3.	Реакции, в которых водород не присоединяется	216
А.	Присоединение галогена к одному или к обоим атомам углерода ненасыщенной связи	216
Б.	Присоединение кислорода, азота, серы к одному или обоим атомам углерода ненасыщенной связи	230
15.3.4.	Реакции циклоприсоединения	255
А.	Присоединение углерода к обоим атомам углерода двойной связи	262

Глава 16

**РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ К КРАТНЫМ СВЯЗЯМ УГЛЕРОД-ГЕТЕРО-
АТОМ**

16.1.	Механизм и реакционная способность	318
	Нуклеофильное замещение у алифатического тригонально- го атома углерода. Тетраэдрический механизм	321
16.2.	Реакции	328
16.2.1.	Реакции, в которых водород или ион металла присоеди- няется к гетероатому	329
А.	Атака группой OH (присоединение H_2O)	329
Б.	Атака группой OR (присоединение ROH)	336
В.	Серосодержащие нуклеофилы	343
Г.	Атака группами NH_2 , NHR или NR_2 (присоединение NH_3 , RNH_2 или R_2NH)	347
Д.	Галогенсодержащие нуклеофилы	365
Е.	Атака металлоорганических соединений по атому углерода	368
Ж.	Атака соединений, содержащих активный водород, на атом углерода	409

3. Другие нуклеофилы с углеродным или кремниевым центром	456
16.2.2. Реакции ацильного замещения	468
А. Нуклеофилы О, N и S	468
Б. Атака группой OR по атому углерода ацильной группы. ...	481
В. Атака группой OCOR по атому углерода ацильной группы	491
Г. Атака галогеном	495
Д. Атака азотом по атому углерода ацильной группы	496
Е. Атака галогеном по атому углерода ацильной группы	508
Ж. Атака углеродом по атому углерода ацильной группы	511
16.2.3. Реакции, в которых атом углерода присоединяется к гетероатому	527
А. Присоединение кислорода к углероду	527
Б. Присоединение азота к углероду	529
В. Присоединение углерода к углероду	531
16.2.4. Присоединение к изонитрилам	535
16.2.5. Нуклеофильное замещение при атоме серы сульфонильной группы	538

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. 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.



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.

