

547.

0-28

УДК 547

Общая органическая химия./Под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса. Т. 4. Карбоновые кислоты и их производные. Соединения фосфора./Под ред. О. И. Сазерленда. — Пер. с англ./Под ред. Н. К. Кочеткова, Э. Е. Нифантьева и М. А. Членова. — М.: Химия, 1983. — 728 с., ил.

В томе 4 перевода настоящего многотомного издания, являющегося по существу энциклопедией органической химии, рассмотрены карбоновые кислоты и их производные — моно-, ди- и поликарбоновые кислоты, галоген-, гидроксид-, оксо- и азотсодержащие замещенные карбоновых кислот, амиды и родственные соединения, производные диоксида углерода, а также пероксикислоты и пероксиды ацилов. В этот же том включены введение в химию фосфорорганических соединений, а также главы, посвященные фосфинам, фосфористой, фосфонистой, фосфинистой кислотам и их производным (гл. 10.1 — 10.3).

Издание предназначено для научных работников, инженеров-химиков, работающих на предприятиях химической, нефтехимической и других отраслей промышленности, преподавателей и аспирантов химических и химико-технологических вузов и факультетов университетов, для биохимиков и биологов. 728 с., 3 рис., 40 табл., 2340 литературных ссылок.

№ 511613 а5

О 1803000000-111
050(01)-83 свод. пл. подписных изд. 1983 г.

© 1979 Pergamon Press Ltd.

© Перевод на русский язык. Издательство «Химия», 1983 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ЧАСТЬ 9. КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 11

9.1. Карбоновые кислоты. *Е. В. Колвин* 11

9.1.1.	Методы получения карбоновых кислот	11
9.1.1.1.	Окислительные методы	11
9.1.1.2.	Карбонилирование	19
9.1.1.3.	Карбоксилирование	20
9.1.1.4.	Гидролитические методы	21
9.1.1.5.	Синтезы из малоновой и ацетоуксусной кислот и родственных соединений	23
9.1.1.6.	Расщепление гетероциклических соединений	26
9.1.1.7.	Использование производных типа уксусной кислоты	30
9.1.1.8.	Направленные синтезы ненасыщенных кислот и их производных	32
9.1.1.9.	Другие методы	37
9.1.10.	Меченные изотопами и хиральные кислоты	38
9.1.2.	Свойства карбоновых кислот	41
9.1.2.1.	Структура и геометрия	42
9.1.2.2.	Ионизация и димеризация	42
9.1.2.3.	Оксикарбониевые ионы	43
9.1.2.4.	Мицеллы	44
9.1.2.5.	Спектральные свойства	45
9.1.3.	Реакции ацилирования	46
9.1.3.1.	Прямые реакции	47
9.1.3.2.	Активация кислотной компоненты	47
9.1.3.3.	Активация спиртовой компоненты	52
9.1.4.	Другие реакции (помимо ацилирования)	53
9.1.4.1.	Декарбоксилирование	53
9.1.4.2.	Галогенирование и окисление	56
9.1.4.3.	Восстановление	57
9.1.4.4.	Реакции с металлоорганическими соединениями	59
9.1.4.5.	Реакции ненасыщенных карбоновых кислот	61
9.1.4.6.	Реакции ароматических карбоновых кислот	62
9.1.4.7.	Защита карбоксильной группы	63

Литература 67

9.2. Дикарбоновые и поликарбоновые кислоты. *А. Кофс* 77

9.2.1.	Методы получения ди- и поликарбоновых кислот	77
9.2.1.1.	Карбоксилирование и алкоксикарбонилирование	78
9.2.2.	Реакции конденсации	83
9.2.3.	Реакции Михаэля	88
9.2.4.	Окислительные методы	89
9.2.5.	Гидролитические методы	94
9.2.6.	Другие методы	96
9.2.7.	Свойства ди- и поликарбоновых кислот	98
9.2.8.	Реакции ди- и поликарбоновых кислот	101
9.2.9.	Образование и реакции циклических ангидридов	101
9.2.10.	Конденсация Дикмана	106
9.2.11.	Окисление	111
9.2.12.	Восстановление	114
9.2.13.	Реакции щавелевой кислоты и ее производных	115
9.2.14.	Реакции малоновой кислоты и ее производных	120
9.2.15.	Реакции малеиновой, фумаровой кислот и их производных	126
9.2.16.	Ацетилендикарбоновая кислота и ее производные	129

Литература 132

9.3. Галогенкарбоновые кислоты. А. Кокс	137
9.3.1. Препаративные методы получения галогенкарбоновых кислот	137
9.3.1.1. Карбоксилирование полигалогенсодержащих соединений	137
9.3.1.2. Галогенирование карбоновых кислот и их производных	138
9.3.1.3. Другие методы	143
9.3.2. Свойства галогенкарбоновых кислот	144
9.3.3. Реакции галогенкарбоновых кислот	146
9.3.3.1. Нуклеофильное замещение	146
9.3.3.2. Декарбоксилирование	147
9.3.3.3. Реакции с участием металлорганических интермедиатов	149
9.3.3.4. Трифторуксусная кислота	152
<i>Литература</i>	154
 9.4. Гидрокси- и алкоксикарбоновые кислоты. С. М. Робертс	 156
9.4.1. Введение	156
9.4.2. Методы получения гидрокси- и алкоксикарбоновых кислот	157
9.4.2.1. Общие методы получения гидроксиалкановых кислот	157
9.4.2.2. Получение α -гидроксиалкановых кислот	160
9.4.2.3. Получение β -гидроксиалкановых кислот	163
9.4.2.4. Получение γ -, δ - и других гидроксиалкановых кислот	165
9.4.2.5. Получение гидроксиполикарбоновых кислот	168
9.4.2.6. Получение полигидроксиалкановых кислот	170
9.4.2.7. Получение дигидроксидикарбоновых кислот	175
9.4.2.8. Получение алкоксиалкановых кислот	176
9.4.2.9. Получение эпоксикарбоновых кислот	177
9.4.2.10. Получение ненасыщенных гидроксикарбоновых кислот	178
9.4.2.11. Получение алкокси- и гидроксинарилкарбоновых кислот	179
9.4.2.12. Получение алкокси- и гидроксифенилалкановых кислот	181
9.4.3. Свойства гидрокси- и алкоксикарбоновых кислот	182
9.4.4. Реакции гидрокси- и алкоксикарбоновых кислот	183
9.4.4.1. Общие реакции	183
9.4.4.2. Реакции при нагревании	184
9.4.4.3. Образование лактонов	186
9.4.4.4. Окисление	188
9.4.4.5. Реакции α -гидроксиалкановых кислот	189
9.4.4.6. Реакции β -гидроксиалкановых кислот	189
9.4.4.7. Реакции алкоксиалкановых кислот	190
9.4.4.8. Реакции гидроксинарилкарбоновых кислот	191
<i>Литература</i>	191
 9.5. Оксокарбоновые кислоты. Дж. М. Браун	 195
9.5.1. Методы получения и химия α -оксокарбоновых кислот и их эфиров	195
9.5.1.1. Методы получения	195
9.5.1.2. Реакции	198
9.5.2. Методы получения и химия β -оксокарбоновых кислот и их эфиров	201
9.5.2.1. Методы получения	201
9.5.2.2. Реакции	204
9.5.3. Методы получения и химия γ -оксокарбоновых кислот и их эфиров	207
9.5.3.1. Методы получения	207
9.5.3.2. Реакции	209
9.5.4. Методы получения и химия δ -оксокарбоновых кислот и их эфиров	210
9.5.4.1. Методы получения	210
9.5.4.2. Реакции	215

0.5.5.	Методы получения и химия ε -оксокарбоновых кислот, их эфиров и высших гомологов	217
1.	Методы получения	217
2.	Реакции	220
6.	Физико-химические свойства оксокарбоновых кислот	220
1.	Кислотность кислорода и углерода; кето-енольная таутомерия	220
2.	Алкилирование анионов эфиров β -оксокислот	222
3.	Декарбоксилирование α - и β -оксокислот	226
0.5.6.4.	Внутримолекулярный катализ в химии оксокислот	229
	<i>Литература</i>	229
0.6. Аминокислоты. Дж. Х. Джонс		233
0.6.1.	α -Аминокислоты	233
0.6.1.1.	Введение. Структура и конфигурация α -аминокислот	233
0.6.1.2.	Методы получения α -аминокислот	237
0.6.1.3.	Реакции α -аминокислот	242
0.6.1.4.	<i>N</i> -Замещенные α -аминокислоты	245
0.6.1.5.	α -Модифицированные α -аминокислоты	250
0.6.1.6.	α -Аминокислоты, модифицированные по карбоксильной группе	253
0.6.2.	β -Аминокислоты	254
0.6.3.	От γ - до ω -аминокислот	255
0.6.4.	Аминоароматические кислоты	257
	<i>Литература</i>	253
0.7. Карбоновые кислоты с другими азотсодержащими заместителями. И. О. Сазерленд		261
0.7.1.	Азидокислоты и их эфиры	262
0.7.1.1.	Эфиры азидомуравьиной кислоты	262
0.7.1.2.	α - и β -Азидокислоты и их эфиры	265
0.7.2.	Эфиры диазокислот	266
0.7.2.1.	Методы получения эфиров диазокислот	267
0.7.2.2.	Реакции эфиров диазокислот	269
0.7.3.	Азокислоты и их эфиры	273
0.7.4.	Нитрозокислоты и их эфиры	276
0.7.5.	Нитрокислоты и их эфиры	279
0.7.5.1.	Методы получения нитрокислот и их эфиров	279
0.7.5.2.	Реакции нитрокислот и их эфиров	282
	<i>Литература</i>	285
0.8. Сложные эфиры. И. О. Сазерленд		288
0.8.1.	Методы получения сложных эфиров	290
0.8.1.1.	Этерификация	290
0.8.1.2.	Алкоголиз	310
0.8.1.3.	Окислительные методы	313
4.	Перегруппировки	319
5.	Алкоксикарбонилирование	324
6.	Методы получения лактонов	329
2.	Свойства сложных эфиров	331
1.	Структура сложных эфиров	331
2.	Физические свойства сложных эфиров	333
3.	Идентификация сложных эфиров	333
3.	Реакции сложных эфиров	337
1.	Гидролиз и другие реакции расщепления	337
2.	Реакции енолат-анионов	344
3.	Нуклеофильное присоединение по карбонильной группе	348

9.8.3.4.	Восстановление	355
9.8.3.5.	Пиролиз и перегруппировки	360
9.8.4.	Ортоэфиры	364
9.8.4.1.	Методы получения ортоэфиров	364
9.8.4.2.	Реакции ортоэфиров	367
9.8.4.3.	Ацетали амидов и родственные соединения	373
	<i>Литература</i>	378
9.9. Амиды и родственные соединения. Б. С. Чаллис и Дж. А. Чаллис		388
9.9.1.	Методы получения амидов	389
9.9.1.1.	Ацилирование аминов	391
9.9.1.2.	Амиды из нитрилов	398
9.9.1.3.	Амиды путем перегруппировок	401
9.9.1.4.	Реакции изоцианатов, карбамоилгалогенидов и изоцианидов	407
9.9.1.5.	Алкилирование амидов	410
9.9.1.6.	Окислительные и восстановительные методы	413
9.9.1.7.	Получение лактамов	414
9.9.1.8.	Получение иминов	419
9.9.2.	Свойства амидов	425
9.9.2.1.	Структура и стереохимия амидов	426
9.9.2.2.	Спектральные свойства амидов	431
9.9.2.3.	Кислотно-основные свойства, способность к образованию водородных связей и комплексообразующие свойства амидов	438
9.9.2.4.	Структура и спектры иминов	444
9.9.2.5.	Диметилформамид и диметилацетамид как растворители	449
9.9.3.	Реакции амидов	450
9.9.3.1.	Гидролиз и сольволиз	451
9.9.3.2.	Присоединение металлоорганических реагентов	460
9.9.3.3.	Алкилирование	460
9.9.3.4.	Реакции с альдегидами и кетонами	467
9.9.3.5.	Ацилирование	468
9.9.3.6.	Нитрозирование и нитрование	473
9.9.3.7.	Галогенирование	475
9.9.3.8.	Реакция с галогенангидридами неорганических кислот	477
9.9.3.9.	Окисление	483
9.9.3.10.	Восстановление	485
9.9.3.11.	Перегруппировки	487
9.9.3.12.	Фотохимия	490
9.9.3.13.	Реакции иминов	492
9.9.4.	Гидроксамовые кислоты	497
9.9.4.1.	Методы получения гидроксамовых кислот	499
9.9.4.2.	Свойства гидроксамовых кислот	500
9.9.4.3.	Реакции гидроксамовых кислот	504
9.9.5.	Гидразиды	509
9.9.5.1.	Методы получения гидразидов	510
9.9.5.2.	Свойства гидразидов	514
9.9.5.3.	Реакции гидразидов	517
	<i>Литература</i>	524
9.10. Производные угольной кислоты. А. Ф. Хегарти		536
9.10.1.	Введение	536
9.10.2.	Эфиры, галогенангидриды и ангидриды угольной кислоты	538
9.10.2.1.	Моноэфиры угольной кислоты	538
9.10.2.2.	Диэфиры угольной кислоты	539
9.10.2.3.	Циклические эфиры угольной кислоты	541
9.10.2.4.	Ангидриды угольной кислоты	543
9.10.2.5.	Галогенангидриды и азиды угольной кислоты	544

9.10.2.6.	Фосген	550
9.10.3.	Карбаматы (уретаны)	556
9.10.3.1.	Методы получения карбаматов	556
9.10.3.2.	Реакции алифатических и ароматических карбаматов	557
9.10.3.3.	N-Замещенные карбаматы	561
9.10.3.4.	Карбамоилгалогениды и -азиды	563
9.10.3.5.	Карбаминовые кислоты	564
9.10.4.	Мочевина и ее производные	565
9.10.4.1.	Методы получения мочевины и ее производных	565
9.10.4.2.	Реакции мочевины и ее производных	567
9.10.4.3.	Гидролиз мочевины и ее производных	571
9.10.4.4.	Изомочевины	573
9.10.4.5.	N-Замещенные мочевины	575
	<i>Литература</i>	577
9.11.	Пероксикислоты и пероксиды ацилов. А. Ф. Хегарти	580
9.11.1.	Введение	580
9.11.2.	Получение и свойства	581
9.11.2.1.	Методы получения и реакции пероксикислот	581
9.11.2.2.	Методы получения и реакции сложных эфиров пероксикислот и пероксидов ацилов	589
	<i>Литература</i>	593
ЧАСТЬ 10.	СОЕДИНЕНИЯ ФОСФОРА	595
10.1.	Введение. Д. Дж. Х. Смит	595
10.1.1.	Структура и характер связи	596
10.1.2.	Номенклатура фосфорорганических соединений	597
10.1.3.	Спектроскопия соединений фосфора	599
10.1.4.	Синтез фосфорорганических соединений	601
	<i>Литература</i>	602
10.2.	Фосфины, соли фосфония, галогенфосфины. Д. Дж. Х. Смит	602
10.2.1.	Методы получения фосфинов	602
10.2.1.1.	Синтез фосфинов с помощью металлорганических реагентов	602
10.2.1.2.	Синтез фосфинов из металлизированных фосфинов	604
10.2.1.3.	Реакции восстановления	606
10.2.1.4.	Присоединение фосфинов со связью Р—Н к алкенам	609
10.2.1.5.	Прочие методы получения фосфинов	611
10.2.1.6.	Синтез оптически активных фосфинов	612
10.2.1.7.	Синтез полидентатных фосфорных лигандов	614
10.2.2.	Свойства фосфинов	616
10.2.2.1.	Основность фосфинов	616
10.2.2.2.	Нуклеофильность фосфинов	618
10.2.2.3.	Спектроскопия фосфинов	619
10.2.2.4.	Инверсия фосфинов	621
10.2.3.	Реакции фосфинов	623
10.2.3.1.	Нуклеофильное замещение при насыщенном атоме углерода	623
10.2.3.2.	Нуклеофильное замещение в активированных алкенах и ацетиленах	625
10.2.3.3.	Нуклеофильное присоединение к карбонильным соединениям	627
10.2.3.4.	Нуклеофильная атака на галоген	629
10.2.3.5.	Нуклеофильные реакции с кислородом и серой	633
10.2.3.6.	Прочие реакции фосфинов	634

10.2.4.	Полифосфины	636
10.2.5.	Методы получения фосфониевых солей	638
10.2.6.	Реакции фосфониевых солей	642
10.2.6.1.	Щелочной гидролиз	643
10.2.6.2.	Присоединение к винилфосфониевым солям	652
10.2.6.3.	Фосфониевые соли как катализаторы фазового переноса	654
10.2.7.	Методы получения галогенфосфинов	655
10.2.7.1.	Синтез галогенфосфинов из галогенидов фосфора и металлорганических соединений	656
10.2.7.2.	Синтез галогенфосфинов из ароматических соединений и галогенидов фосфора (III)	657
10.2.7.3.	Синтез галогенфосфинов из производных кислот фосфора	657
10.2.7.4.	Галогенирование фосфинов	658
10.2.7.5.	Реакции обмена галогена	658
10.2.8.	Реакции галогенфосфинов	659
10.2.8.1.	Нуклеофильная атака по атому фосфора	659
10.2.8.2.	Электрофильная атака по атому фосфора	661
10.2.8.3.	Бифильные реакции	662
	<i>Литература</i>	666

10.3. Производные фосфористой кислоты. Р. С. Эдмундсон 670

10.3.1.	Галоген- и азотсодержащие производные фосфористой кислоты	670
10.3.1.1.	Синтез галогенфосфитов реакцией тригалогенидов фосфора со спиртами, фенолами и их тиоаналогами	670
10.3.1.2.	Другие пути синтеза галогенфосфитов	673
10.3.1.3.	Синтез азотсодержащих производных фосфористой кислоты	674
10.3.1.4.	Свойства связи фосфор(III) -- галоген	675
10.3.1.5.	Свойства связи фосфор(III) -- азот	677
10.3.2.	Эфиры фосфористой кислоты	681
10.3.2.1.	Электрофильность фосфора в синтезе триэфиров фосфористой кислоты	681
10.3.2.2.	Электрофильность фосфора в реакциях триэфиров фосфористой кислоты	681
10.3.2.3.	Нуклеофильность фосфора в реакциях триэфиров фосфористой кислоты	681
10.3.2.4.	Вторичные фосфиты	701
10.3.2.5.	Сравнительная реакционная способность ациклических и циклических эфиров и других производных фосфористой кислоты	701
10.3.3.	Фосфонистая и фосфинистая кислоты и их производные	701

Литература 715

Предметный указатель 719

КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

9.1. КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ*

Е. В. Колвин (University of Glasgow)

Данная глава книги посвящена синтезу, физическим свойствам и реакциям простых монофункциональных карбоновых кислот. При рассмотрении первого и последнего вопроса, разд. 9.1.1, 9.1.3 и 9.1.4, были использованы сборники и монографии [1—10], которые настоятельно рекомендуются читателю для получения более детальной информации. Была также сделана попытка связать прецедентные методы с примерами, взятыми из *Organic Syntheses*.

9.1.1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

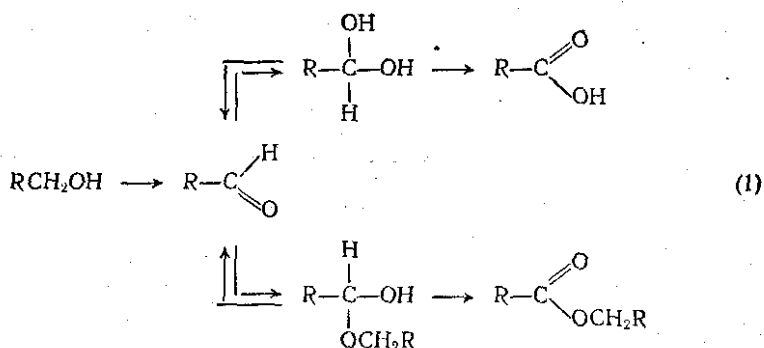
9.1.1.1. Окислительные методы

(1) Окисление первичных спиртов и альдегидов

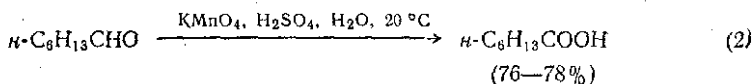
Прямое окисление первичных спиртов до соответствующих кислот может быть осуществлено с помощью хромовой кислоты [11]. Однако эта реакция часто осложняется тем, что альдегид, образующийся в качестве промежуточного соединения, далее окисляется в виде гидрата [12] с относительно небольшой скоростью; кроме того, альдегид и спирт в реакционной смеси могут образовать по-ацеталь, который быстро окисляется до сложного эфира (схема 1). Образование сложного эфира как побочного продукта окисления можно избежать, если использовать системы диоксид руте-периодат калия в водном ацетоне [13] или солибилизирован-краун-эфиром перманганат калия в бензоле (так называемый «спурный бензол» [14]).

Окисление чаще проводят в две стадии, в некоторых случаях для промежуточный альдегид. Для окисления альдегида до

* В том 4 русского перевода вошла часть 9 и гл. 10.1—10.3 части 10 второго английского издания. — *Прим. ред.*

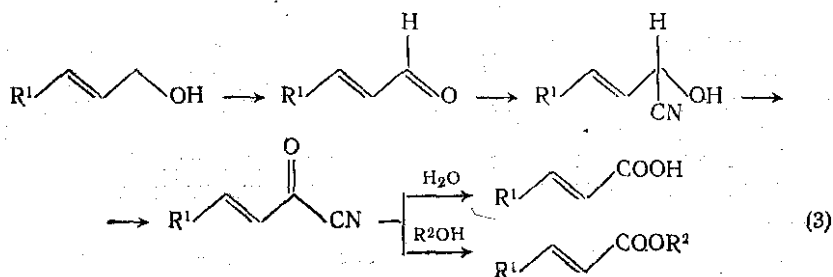


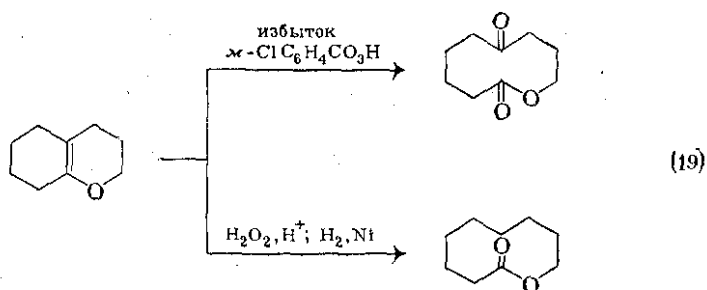
кислоты применяются соединения как хрома, так и марганца, однако наиболее широко используются водные растворы перманганата калия в кислой или щелочной среде {схема (2)} [15]. Среди прочих реагентов, которые могут быть использованы, следует отметить концентрированную азотную кислоту [16] и суспензию оксида серебра [17] в водной щелочи; последний реагент позволяет проводить подобное окисление чрезвычайно мягко и селективно.



Аллиловые спирты гладко и избирательно окисляются до α,β -ненасыщенных кислот с помощью системы цианид ион—оксид серебра(II) [18], причем конфигурация двойной связи не затрагивается {схема (3)}. Замена оксида серебра(II) на оксид марганца(IV) в этой системе приводит к образованию сложных эфиров. Этот метод также позволяет проводить окисление как насыщенных, так и α,β -ненасыщенных альдегидов {схема (4)}.

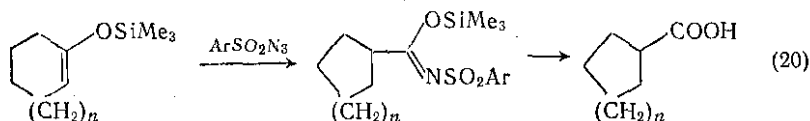
Альдегиды, в которых отсутствуют α -водородные атомы, под действием сильных оснований вступают в реакцию Канницзаро, давая эквимольные количества кислоты и спирта {схема (5)} [19]. Несмотря на то, что выходы кислот в этой реакции внутримолекулярного окисления-восстановления не превышают 50%, тем не менее она протекает быстро и достаточно просто.



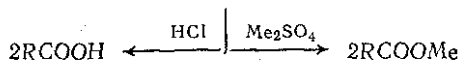
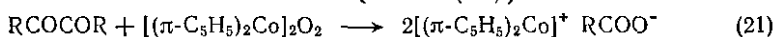


Необходимо подчеркнуть, что использование силиловых эфиров енолов дополняет перегруппировку Байера — Виллигера, причем в этом случае кетон расщепляется с наименее замещенной стороны через кинетически генерируемый енолят-анион.

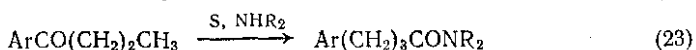
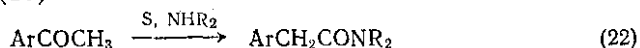
При взаимодействии силиловых эфиров циклических енолов с аренсульфониламидами получают карбоновые кислоты и одновременно происходит сужение цикла [37] {схема (20)}. По-видимому, окислительное расщепление циклических кетонов, приводящее к кетокислотам [38] или двухосновным кислотам [39], также протекает через образование соответствующих енолов.



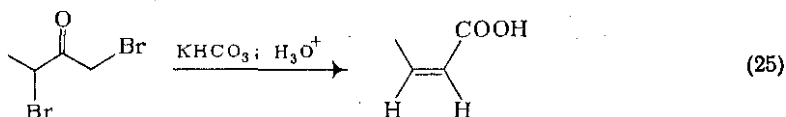
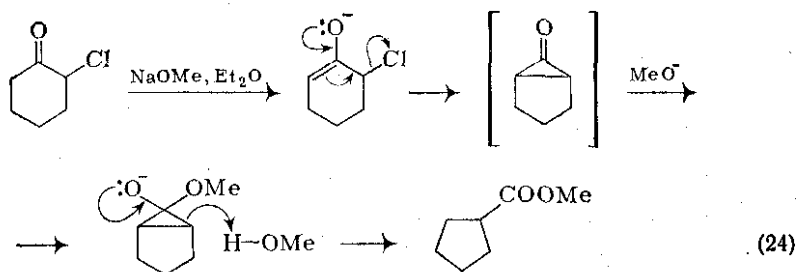
Аддукт кислорода и кобальтоцена [40] вызывает мягкое расщепление α -дикетонов и *о*-хинонов {схема (21)}.



Кетоны, не дающие енолов, расщепляются под действием сильных оснований [41, 42] до эквимольных количеств углеводорода и соли карбоновой кислоты (реакция Галлера — Бауэра), однако практическое применение этого метода часто ограничено незначительностью расщепления. Кетоны, и особенно аралкилкетоны, под действием серы и амина претерпевают примечательную терминальную окислительную перегруппировку, приводящую к амидам (реакция Вильгеродта [43]), типичный пример которой показан на схемах (22) и (23).



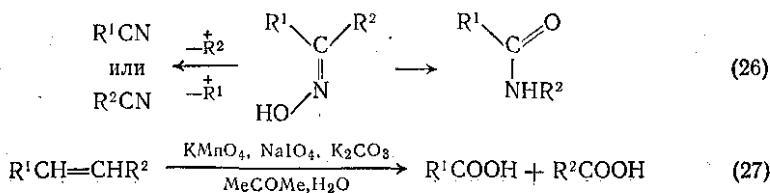
α -Галогенкетоны в присутствии основания перегруппировываются в кислоты (перегруппировка Фаворского) [44] {схемы (24), (25)}; см. также разд. 9.8.1.

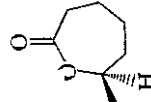
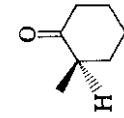
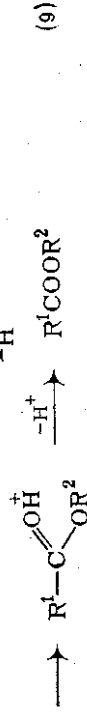
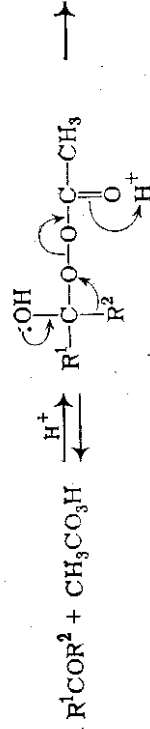


Оксимы кетонов претерпевают катализируемую кислотами перегруппировку, приводящую к амидам (перегруппировка Бекмана [45]), причем обычно мигрирует группа, находящаяся в *анти*-положении к гидроксильной группе оксима. Однако если использовать оксимы, α -карбонильный атом которых может образовать стабильный карбениевый ион, или альдегиды, то протекает элиминирование (аномальная реакция Бекмана [46]), приводящее к нитрилу {схема (26)}.

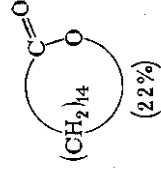
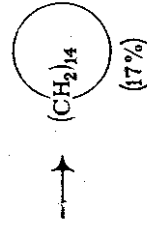
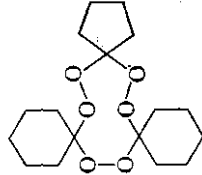
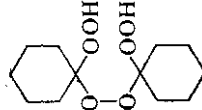
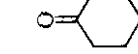
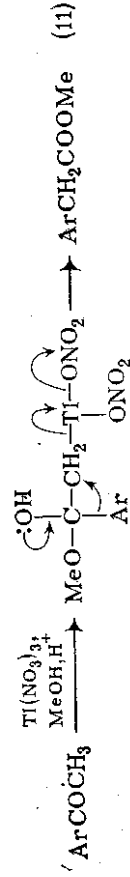
(3) Окисление алкенов и алкинов

Прямое окислительное расщепление алкенов до карбоновых кислот может быть проведено с помощью озонлиза с последующим окислением промежуточно образующихся альдегидов или же, что более удобно, при использовании смеси перманганата калия и периодата натрия [47] в водном ацетоне при pH 7,7. В этих условиях 1,2-диолы, получающиеся из алкена при окислении перманганатом, далее расщепляется периодатом до карбонильных соединений; альдегиды, получающиеся в этом случае, окисляются до кислот {схема (27)}. Для реакции требуются лишь каталитические количества перманганата, так как избыток периодата вновь окисляет восстановленную соль марганца. Применение небольших количеств перманганата обуславливает мягкость и высокую селективность реакции.

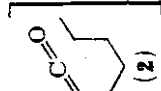
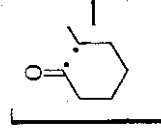
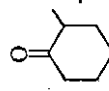




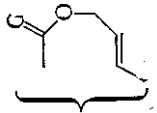
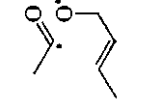
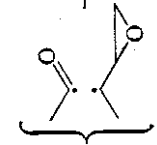
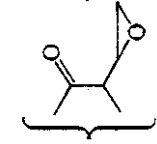
(10)



(12)



(13)

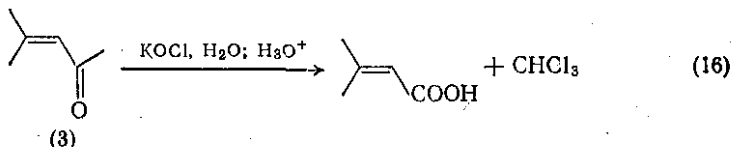
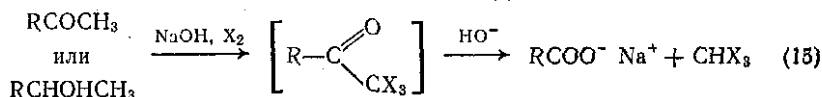


(14)

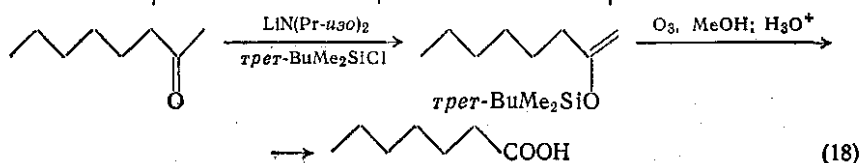
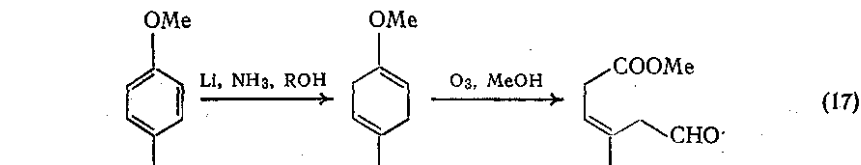
Термический распад или фотолиз ди- или трициклоалкилидных пероксидов, полученных из кетонов, приводит к моноциклическим эфирам {схема (12)} [27], и хотя выходы в этом случае скромны, метод достаточно прост.

При облучении УФ-светом многие циклические кетоны претерпевают α -расщепление у наиболее замещенного α -углеродного атома, приводящее через промежуточное образование кетена (2) карбоновым кислотам с длинной цепью {схема (13)} [28]. Интересным вариантом этой реакции является фотолиз β,γ -эпоксидов оклических кетонов [29] {схема (14)}, протекающий внутримолекулярно и приводящий к расширению цикла на три углеродных атома, что приводит к образованию макроциклических лактонов. Циканокетоны [30] реагируют аналогично, давая лактамные продукты.

Галогенирование метилкетонов или втор-метилкарбинолов, индуцируемое основаниями [31], приводит к тригалогенметилкетонам, которые в основной среде быстро распадаются до солей карбоновых кислот и тригалогенметанов (галоформов) {схема (15)}. Нислуживает внимания успешное расщепление таких ненасыщенных кетонов, как (3) [32], причем конкурентное галогенирование двойной связи не наблюдается {схема (16)}.

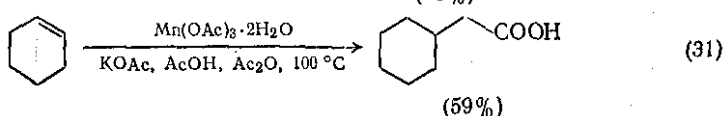
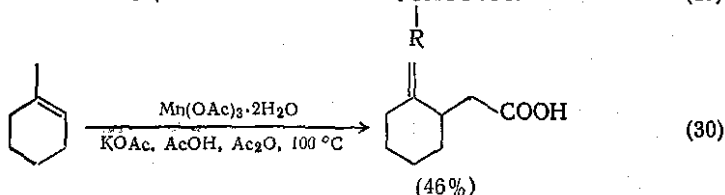


Кетоны легко подвергаются окислительному α -расщеплению после превращения в соответствующие алкил- [33] и триалкилсилиловые [34] эфиры енолов. Эти производные как богатые электронами олефины мягко и избирательно расщепляются при озоноллизе [33, 34] под действием *m*-хлорпербензойной кислоты [35] или пероксида водорода в кислой среде {схемы (17) — (19)} [36].

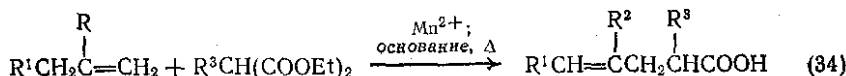
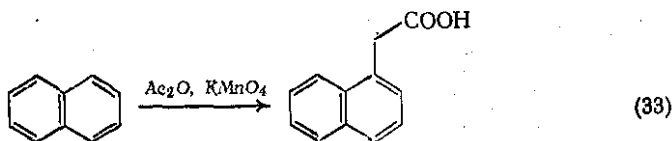
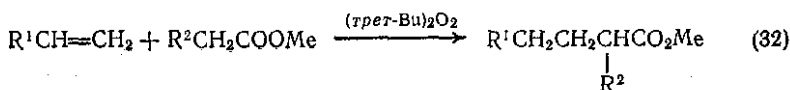


Окисление алкинов [48] нитратом таллия(III) [49] приводит к различным продуктам, природа которых, как показано на схемах (28) и (29), непосредственно зависит от исходного алкина.

Алкены окисляются до γ -лактонов ацетатом марганца(III) в уксусной кислоте [50, 51]. Недавно описано получение предельных и ненасыщенных производных уксусной кислоты [52] этим методом {схемы (30) и (31)}.



Производные карбоновых кислот вступают в реакции радикального присоединения алкенов [53] и аренов [54], что приводит к производным уксусной кислоты. В качестве источника радикалов для иницирования реакции можно использовать пероксиды и другие реагенты. Например, γ,δ -непредельные кислоты получают при окислительном присоединении [55] алкенов к малонатам в присутствии солей марганца(II), кобальта(II) и каталитических количеств солей меди(II) {схемы (32) — (34)}.



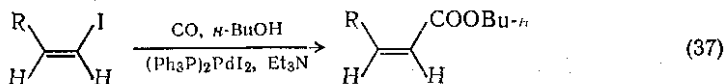
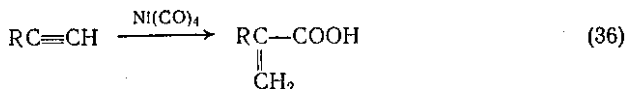
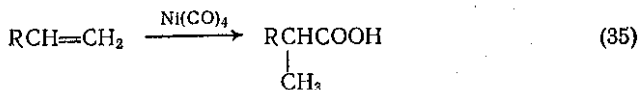
(5) Окисление алкиларенов

Наиболее распространен путь синтеза арилкарбоновых кислот с помощью окислительного расщепления боковой цепи соответствующего алкиларена. Для успешного окисления необходимо,

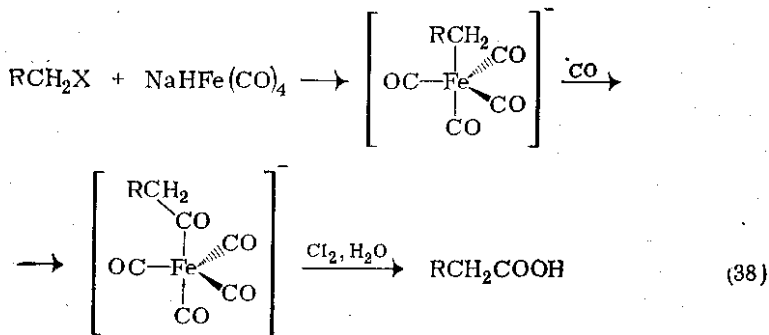
чтобы ароматические кольца не содержали гидрокси- или амино- групп, а также чтобы была хотя бы одна бензильная связь С—Н. Обычные окислители в этом случае: водный раствор перманганата калия, хромовая или азотная кислота [11].

9.1.1.2. Карбонилирование

Существует два типа карбонилирования [56], различающиеся по своему механизму. Реакция Реппе — процесс, катализируемый переходным металлом, в котором основной стадией является присоединение оксида углерода к алкенам, алкинам, арил-, алкил- и винилгалогенидам [57]. Эта интенсивно изучавшаяся реакция [58] представлена на схемах (35) — (37).

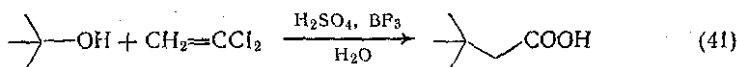
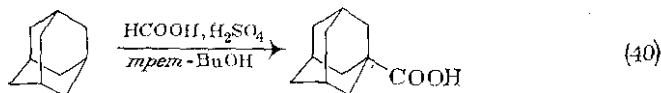
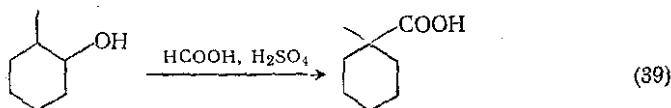


Сходная последовательность стадий наблюдается при использовании тетракарбонилферрата(II) для превращения первичных галогенидов и тозилатов в гомологичные кислоты {схема (38)} [59].



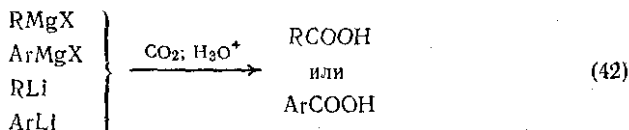
В реакции Коха — Хаафа карбениевый ион, генерируемый из алкена, спирта [61] или третичного углеводорода [62], взаимодействует с оксидом углерода, обычно генерируемым *in situ* из муравьиной (метановой) кислоты, что приводит к оксокарбениевому иону и затем к кислоте {схемы (39) — (41)}. Сходное взаимодействие карбениевого иона с 1,1-дихлорэтиленом [63] позволяет получать замещенные уксусные кислоты. Поскольку в подобных реакциях образуется промежуточный карбениевый ион, они

более подходят для синтеза третичных [64] и разветвленных, а не линейных кислот. В том случае, если карбениевый ион относительно стабилен, реакция заметно обратима.

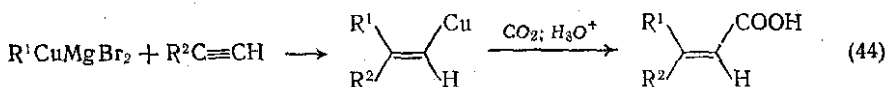
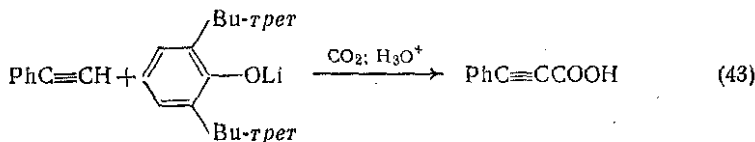


9.1.1.3. Карбоксилирование

Реактивы Гриньяра [65] и литийорганические соединения [66] реагируют с диоксидом углерода, что после подкисления реакционной смеси приводит к карбоновым кислотам [схема (42)]. Необходимые для этого металлорганические соединения легко получают из соответствующих органических галогенидов.

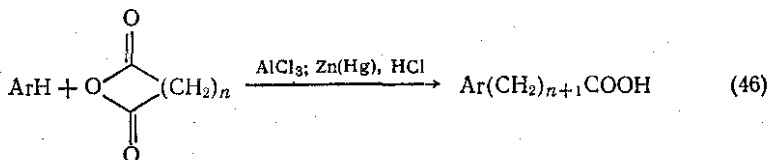
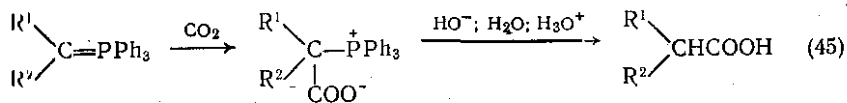


В двух интересных примерах [67, 68] карбоксилирования алкинов {схемы (43) и (44)} подобные предшественники не используются.



Алкилиденфосфораны, также получаемые из алкилгалогенидов, реагируют с диоксидом углерода и после отщепления трифенилфосфиноксида под действием гидроксид-иона с высоким выходом приводят к карбоновым кислотам {схема (45)} [69]. Различные производные двухосновных кислот, включая ангидриды и хлорангидриды, реагируют с аренами в условиях реакции Фри-

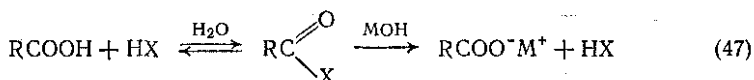
ция — Крафтса [70]. После восстановления кетогруппы получают алкановые кислоты [схема (46)].



9.1.1.4. Гидролитические методы

По уменьшению скорости гидролиза простейшие производные кислот можно расположить в следующий ряд: хлорангидриды > ангидриды > сложные эфиры > амиды > нитрилы {схема (47)}. Только ангидриды и хлорангидриды кислот гидролизуются самопроизвольно и нацело, в большинстве случаев со скоростью, зависящей от их растворимости в водной среде. Однако указанные соединения нельзя рассматривать как исходные соединения для получения карбоновых кислот, так как сами ангидриды и хлорангидриды обычно получают из кислот.

Сложные эфиры и амиды [71] медленно реагируют с водой; в кислых условиях реакция протекает быстрее и приводит к равновесной смеси.

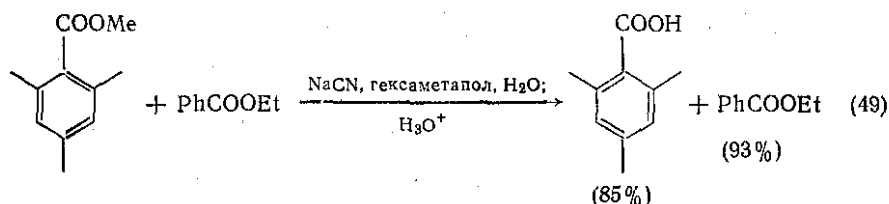
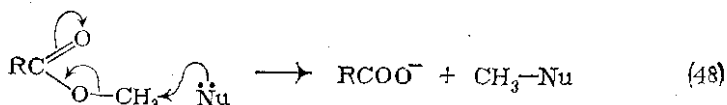


Напротив, гидролиз в щелочной среде проходит до конца, и после подкисления реакционной смеси кислота легко выделяется.

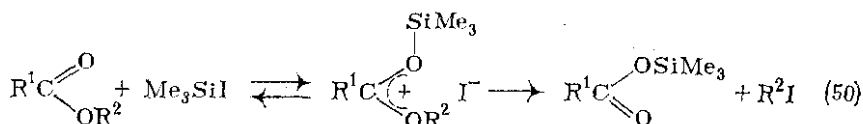
Далее мы рассмотрим только современные методы мягкого и избирательного расщепления амидов и сложных эфиров (см. также разд. 9.8.3 и 9.9.3).

Метилловые эфиры можно избирательно расщепить в присутствии других сложных эфиров, амидов и др. с помощью различных реагентов. Механизм этого довольно редкого типа расщепления [72] О-алкильной связи включает $\text{S}_{\text{N}}2$ атаку нуклеофила на углерод метильной группы с карбоксилат-анионом в качестве уходящей группы. Для проведения этой реакции применяют иодид лития [73] или демитилформамиде [74, 75], этантиолат [76] пропантиолат лития [77] в гексаметилфосфортриамиде (гексаполе), цианид натрия [78] во влажном гексаметаполе или борторид бора в дихлорметане [79]. Два последних реагента особенно удобны для расщепления стерически затрудненных

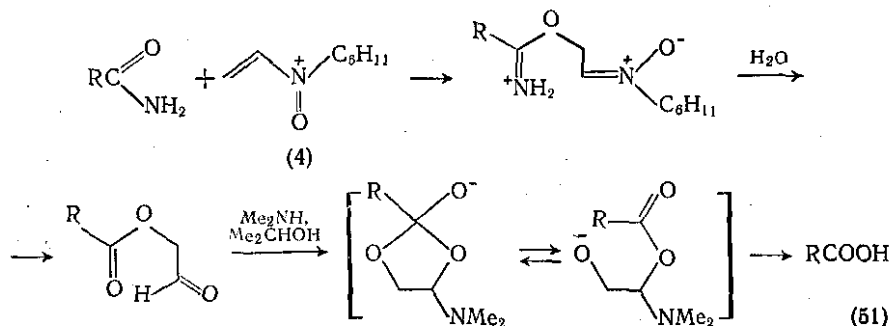
метиловых эфиров {схемы (48) и (49)}; для той же цели применяют также 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен-5 или 1,5-диазабицикло[5.4.0]ундецен-5 [80].



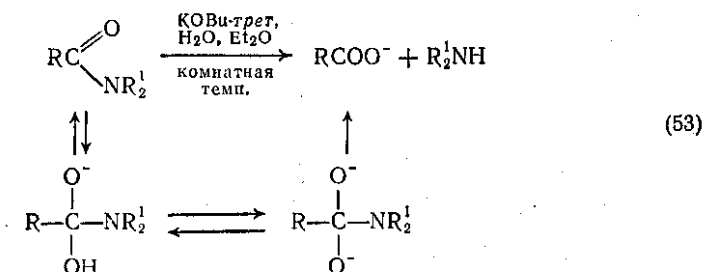
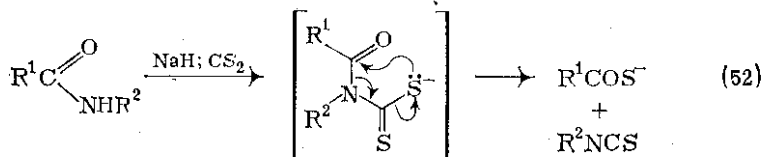
Расщепление сложных эфиров под действием триметилсилил-иодида [81] протекает по аналогичному механизму и приводит к лабильным силиловым эфирам, которые после расщепления дают кислоты {схема (50)}. Этот метод позволяет избирательно расщеплять сложные *tert*-бутиловые и бензиловые эфиры, однако он не селективен для простейших сложных эфиров.



Амиды обычно устойчивы к гидролизу, однако недавно появились несколько мягких методов их расщепления. В увлекательном обсуждении последних стадий синтеза витамина В₁₂ Вудворд [82] продемонстрировал «дьявольски умный» метод избирательного расщепления амидов в присутствии сложных эфиров. Эшенмозер и сотр. при разработке схемы синтеза применяли высокоэлектрофильный катион (4), получаемый из α -хлорнитрона {схема (51)}. Для той же цели Вудворд рекомендовал использование N₂O₄ в тетрахлориде углерода в присутствии ацетата натрия.



Мягкое расщепление первичных и вторичных амидов [83] в спиральной среде происходит при взаимодействии амид-анионов с дисульфидом углерода {схема (52)}. В свою очередь, третичные амиды гладко гидролизуются при комнатной температуре в двухфазной системе, содержащей *трет*-бутилат калия [84] {схема (53)}. Для мягкого гидролиза амидов рекомендуют применять высоко-нуклеофильный гидроперокси-анион [85].



Нитрилы широко используются как исходные соединения для получения карбоновых кислот, поскольку сами легко получают из доступных алкилгалогенидов и тозилатов по реакции нуклеофильного замещения.

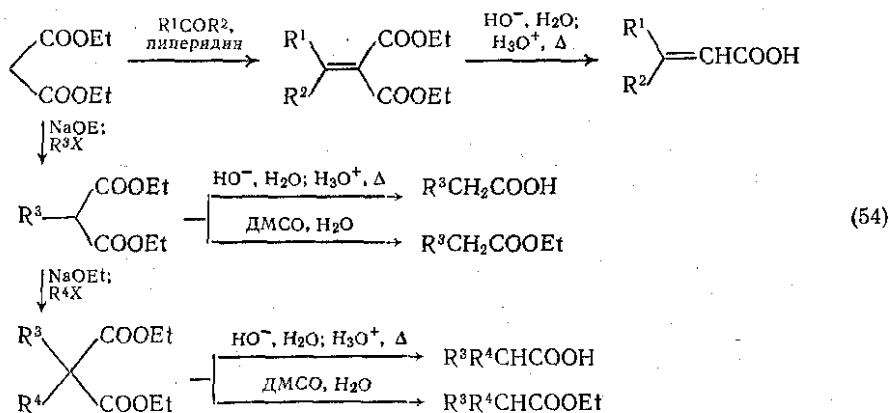
Амиды легко получают из нитрилов при действии уксусной кислоты в присутствии хлорида титана (IV) [86] и других мягких реагентов [87, 88].

9.1.1.5. Синтезы из малоновой и ацетоуксусной кислот и родственных соединений

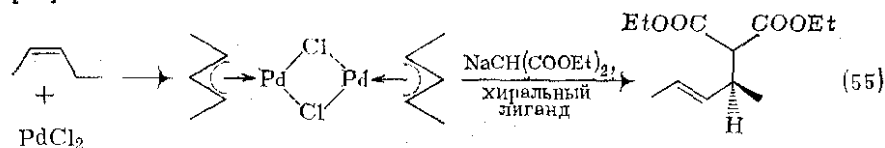
Применение этих соединений для синтеза карбоновых кислот основывается на двух свойствах, наиболее характерных для подобных систем: на относительной легкости образования аниона (и соответственно взаимодействия с электрофилами), а также на простоте декарбоксилирования и (или) расщепления. Однако здесь мы рассмотрим этот метод лишь в общих чертах, так как он хорошо описан в литературе [1, 3].

Диэтиловый эфир малоновой кислоты (диэтилмалонат) в виде аниона легко алкилируется различными электрофильными реагентами {схема (54)}. Реакция диэтилмалоната с карбонильными соединениями (реакция Кневенегеля [89]) приводит к α,β -ненасыщенным эфирам двухосновных кислот и после декарбоксилирования — к одноосновным кислотам. Использование самой малоновой кислоты (реакция Дебнера) [90] позволяет сразу получать

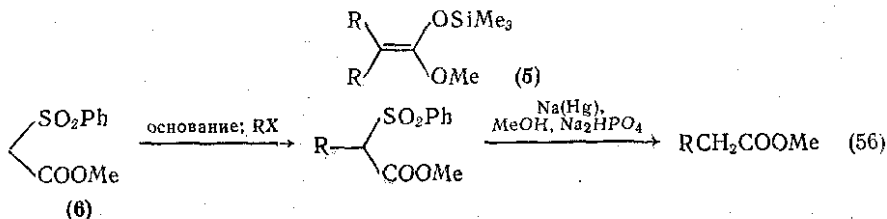
ненасыщенные кислоты. Монозамещенные малоновые кислоты можно алкилировать в виде трианионов [91] первичными галогенидами.



π -Аллилпалладиевые комплексы реагируют с анионами производных малоновой кислоты как электрофильные алкилирующие агенты. Если в этом случае использовать хиральные лиганды, то это приводит к продуктам алкилирования с асимметрическим центром, причем оптический выход может достигать 24% {схема (55)} [92].

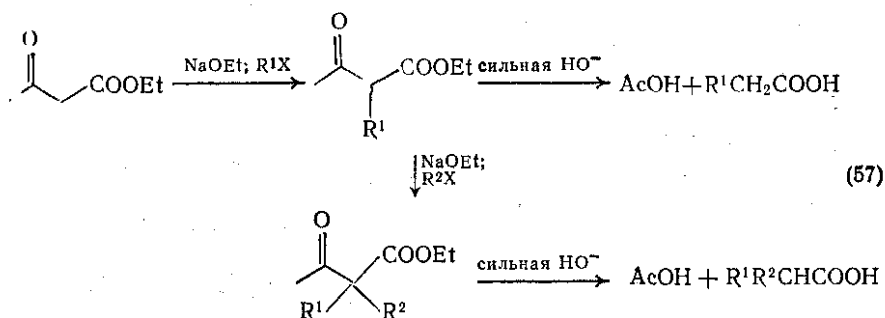


Замещенные малоновые кислоты легко декарбоксилируются при кислотном катализе или при нагревании; гидролиз приводит к замещенным уксусным кислотам. Сходный процесс деалкоксихарбонилирования эфиров малоновых кислот и родственных соединений ускоряется под действием хлорида натрия в диметилсульфоксиде (ДМСО) [93], причем применение соли не всегда обязательно [94], поскольку влажный ДМСО является прекрасной средой для этой реакции. Дизамещенные эфиры малоновой кислоты деалкоксихарбонилируются натрием в присутствии триметилсилилхлорида. В результате реакции получается алкилсилилацеталь кетена (5), который легко гидролизуетсся до кислоты [95].

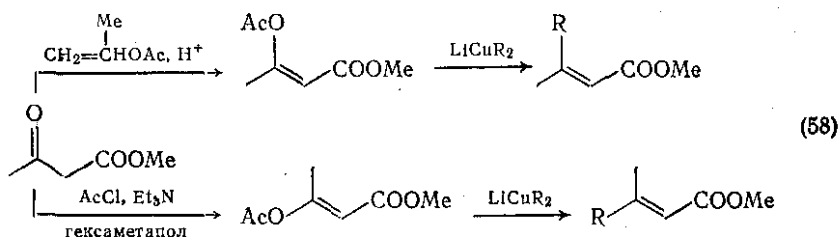


α Сульфоновый эфир (6), по-видимому, является более удобным реагентом для получения эфиров замещенной уксусной кислоты [96], чем диэтилмалонат, так как восстановительное десульфирование протекает в мягких буферных средах {схема (56)}.

Этиловый эфир ацетоуксусной кислоты (этил-3-оксобутаноат) нашел относительно небольшое применение для получения кислот {схема (57)} по двум причинам. Во-первых, довольно часто нельзя быть уверенным в региоспецифичности С-алкилирования [97] амидного аниона (в случае диэтилмалоната такая проблема не возникает), и во-вторых, что более важно, дальнейшее расщепление продукта алкилирования до кислоты часто сопровождается гидролизом сложного эфира с последующим декарбоксилированием до кетона. В связи с этим эфиры ацетоуксусной кислоты в основном используются для синтеза кетонов.

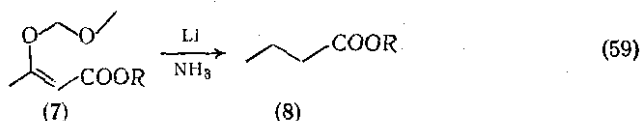


Взаимодействие этилового эфира ацетоуксусной кислоты с изопропенилацетатом в кислых условиях всегда приводит к (Z)-ацетату енола, однако если реакцию проводить в триэтиламин в присутствии ацетилхлорида и гексаметапола, то получается (E)-изомер. Это объясняют образованием (Z)-енола и отделенного растворителем (E)-енолят-аниона. Последующее взаимодействие с диалкиллитийкупратом приводит с очень высокой стереоселективностью [98] к α,β -ненасыщенным сложным эфирам {схема (58)}.

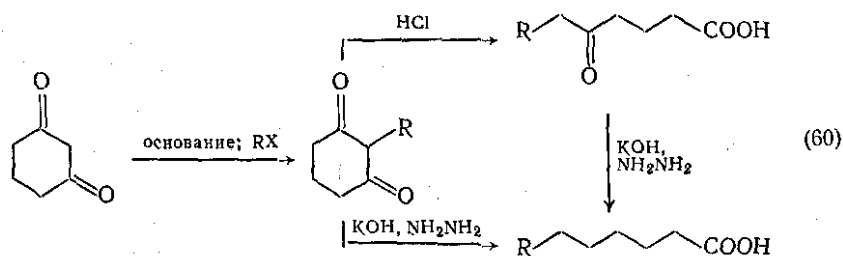


В качестве высокоэффективного метода восстановления 3-оксо-функции рекомендовано «двойное восстановление» метоксиметильных эфиров енольной формы эфиров β -кетокислот (7) [99]; обработка литием в аммиаке приводит в результате восстановления

сопряженной двойной связи, отщепления метоксиметанола и дальнейшего восстановления к насыщенному сложному эфиру (8) — {схема (59)}. Та же процедура столь же эффективна и для самих 3-оксокислот [100].



C-Алкилирование циклогександиона-1,3 с последующим расщеплением приводит к 5-оксокислотам, которые, в свою очередь, могут быть восстановлены в кислоты с длинной цепью [101]. Альтернативно, расщепление алкилированного циклогександиона, проводимое в условиях восстановления по Кижнеру — Вольфу, приводит непосредственно к насыщенной кислоте {схема (60)}.

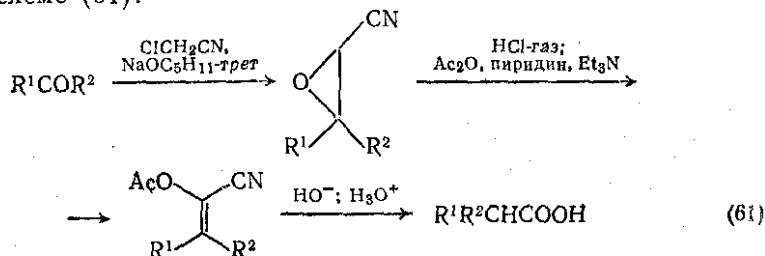


9.1.1.6. Расщепление гетероциклических соединений

Гетероциклические соединения являются хорошими исходными веществами для синтеза карбоновых кислот. Основной вклад в этой области синтеза сделан Мейерсом, который в прекрасной монографии [102] дал обзор применению гетероциклических соединений для целей синтеза. Поэтому мы здесь коснемся лишь тех методов, которые приводят к монофункциональным кислотам.

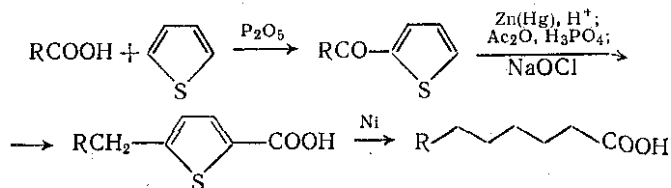
(1) Превращения оксиранов

Замещенные уксусные кислоты могут быть получены из кетон-ов через соответствующие нитрилы оксиранов [103], как показано на схеме (61).



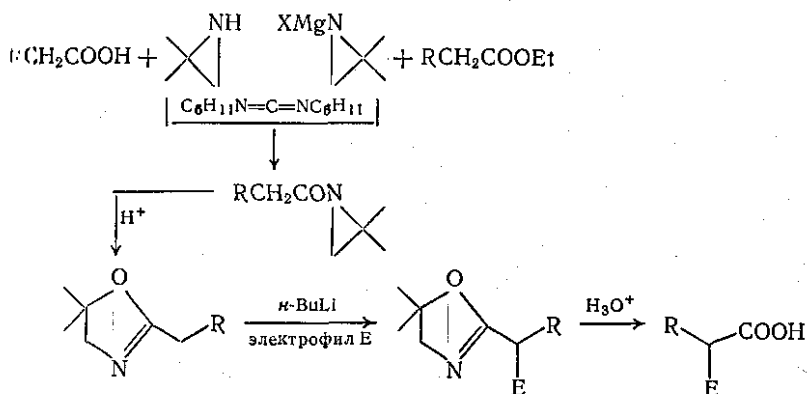
(2) Превращения тиофенов

Тиофен, действующий как маскированная нуклеофильная группа, может применяться для получения гомологов жирных кислот [104] {схема (62)}.



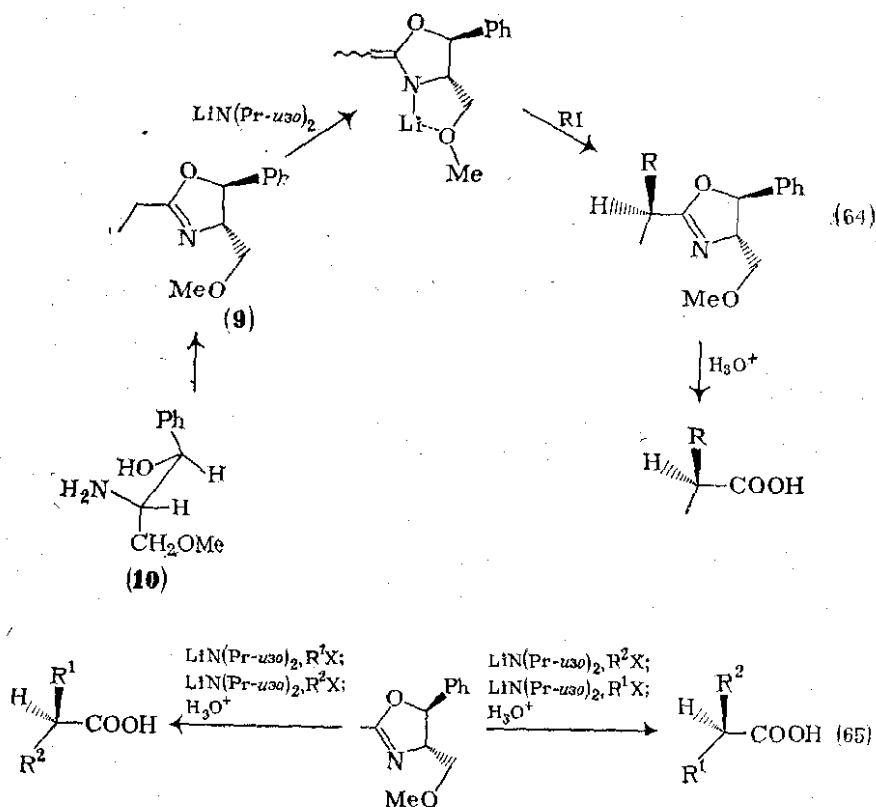
(3) Превращения 2-оксазолинов и 1,3-оксазинов

Карбоновые кислоты и сложные эфиры легко превращаются в оксазолины при взаимодействии с производными 2-аминоспирта или, что предпочтительнее, 2,2-диметилазиридина [105] {схема (63)}. 2-Алкильная группа таких оксазолинов легко металится бутиллитием и затем алкилируется различными электрофильными реагентами [106]. Получающаяся маскированная кислота может быть далее выделена обработкой водной кислотой или выделена в виде эфира после катализируемого кислотой этерификации. Хиральный оксазолин (9), легко получаемый из (—)-аминоспирта (10) [107] известной абсолютной конфигурации, приводит к (S)-2-метилалкановым кислотам {схема (64)}. Преимуществом данного метода являются высокие оптические выходы и возможность регенерации аминок спирта.



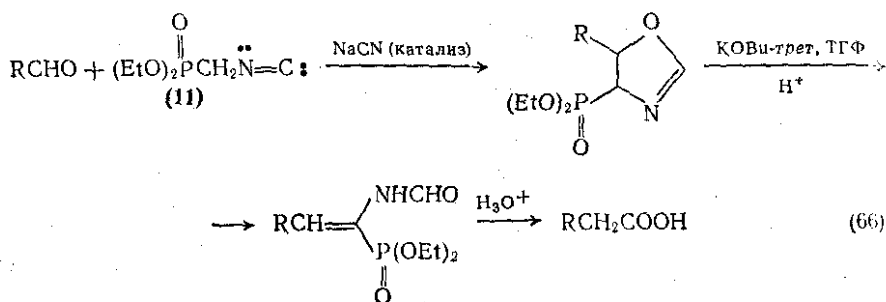
Применение энантиомерного (+)-аминоспирта приводит к (R)-кислотам.

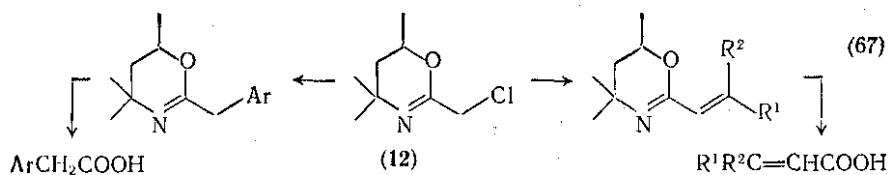
Этот способ был модифицирован применительно к асимметричному синтезу диалкилуксусных кислот [108] {схема (65)}. Первоначальное введение группы R с меньшим конфигурационным



приоритетом всегда приводит к (S)-кислотам и наоборот. Другие варианты включают различные подходы к синтезу хиральных 3-алкилалкановых кислот [109].

Гомологичные уксусные кислоты получают [110] при реакции альдегидов с изоцианометилфосфонатом (11) {схема (66)}. При аналогичной реакции с кетонами необходимо применять литиевую соль фосфоната.

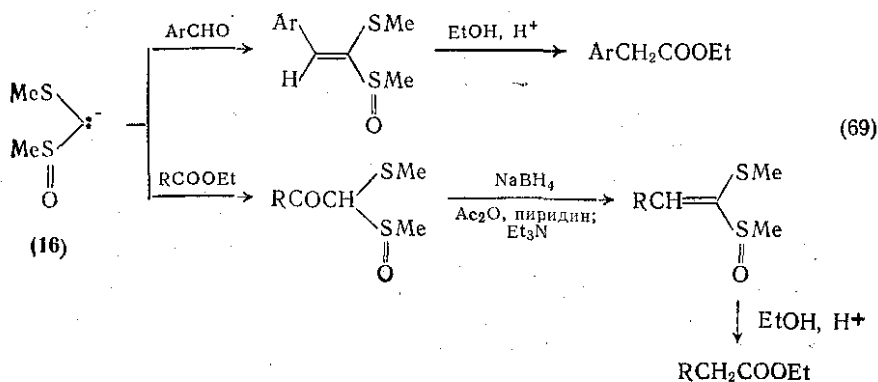
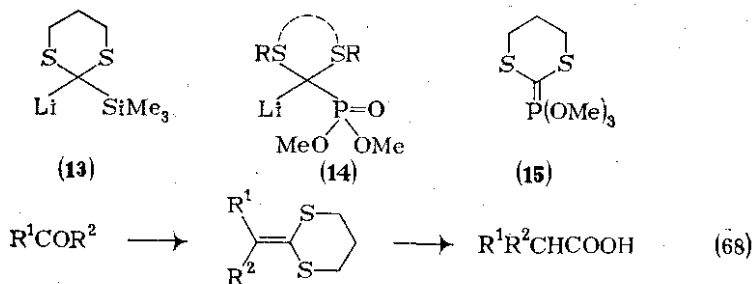




Хлорметилноксазин (12) является распространенным предшественником как арилукусных [111], так и α,β -ненасыщенных кислот [112] {схема (67)}.

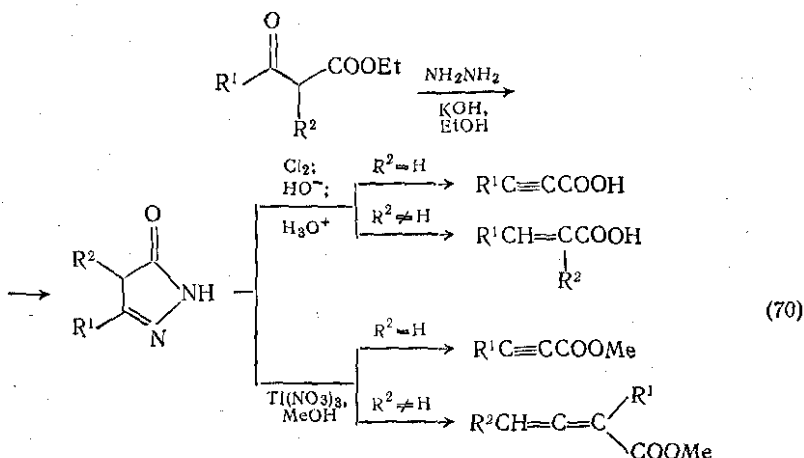
(4) Превращения 1,3-дитианов и тиоацеталей кетенов

Карбонильные соединения превращаются в гомологичные тиоацетали кетенов при взаимодействии с (13) [113], (14) [114] или (15) [115], однако применение последнего реагента ограничено лишь альдегидами. Так как подобные ацетали легко расщепляются в присутствии солей ртути(II), то это может служить удобным путем для синтеза гомологичных кислот {схема (68)}. Анион метил(метилтиометилсульфоксида) (16) нашел применение при синтезе арилукусных кислот [116] и для получения гомологичных сложных эфиров [117], различающихся на один атом углерода {схема (69)}.



(5) Превращения пиразолонов-5

Окисление пиразолонов, обычно получаемых по реакции гидразина с эфирами 3-оксокислот, хлором [118] или, что несколько удобнее, нитратом таллия(III) [119] {схема (70)}, приводит к эфирам алкиновой кислоты. Сложные эфиры 2-алкил-3-оксокислот аналогично с помощью нитрата таллия(III) превращаются в эфиры алленовой кислоты [120], а при окислении хлором дают эфиры α,β -ненасыщенных кислот [121]. Следует отметить, что при использовании таллиевого реагента отпадает необходимость в выделении промежуточного пиразолона перед проведением окисления.

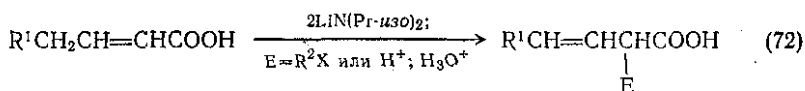
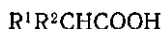
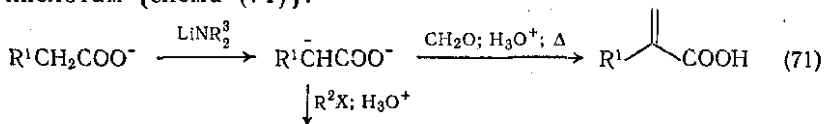


9.1.1.7. Использование производных типа уксусной кислоты

До недавнего времени α -алкилирование простейших сложных эфиров под действием оснований [122] казалось невозможным из-за значительной конденсации субстрата с самим собой и, как следствие этого целевые продукты получались с ничтожными выходами. Однако теперь без особых сложностей можно получать анионы сложных эфиров, дианионы кислот и их алкилировать. Этот поворот стал возможным благодаря применению различных литийамидных оснований, из которых наиболее часто употребляют диизопропиламид лития и бис(триметилсилил)амид лития. Ненуклеофильность этих оснований и, по-видимому, связывание до некоторой степени аниона со свободным амином по крайней мере в первом случае [123] и служит причиной относительной устойчивости к самоконденсации. Взаимодействие этих анионов с различными электрофилами, включая альдегиды и кетоны, приводит к α,β -ненасыщенным кислотам через образование производных 3-гидроксикислот. Реакция Реформатского и другие реакции, приводящие к ненасыщенным сложным эфирам и кислотам, будут рассмотрены в следующем разделе.

(1) Дианионы кислот

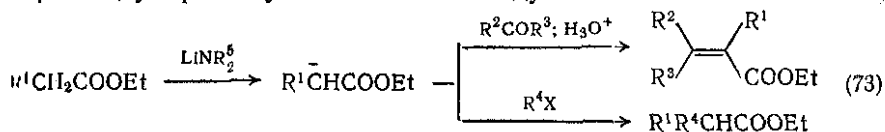
В большинстве случаев наилучшим методом генерации аниона является обработка натриевой соли кислоты диизопропиламидом лития в тетрагидрофуране, содержащем гексаметапол [124]. В менее удобной методике применяют ион-радикальную систему, продуцируемую из лития и нафталина [125]. Дианионы, получаемые таким образом, гладко реагируют с различными электрофилами, в том числе с алкилгалогенидами [126] и карбонильными соединениями [127, 128], приводя в последнем случае к α,β -ненасыщенным кислотам {схема (71)}.



Простой дианион из бутен-2-овой и бутен-3-овой кислот алкилируется как в α -, так и в γ -положении; в случае высших гомологов алкилирование идет только в α -положении [129] из-за сдвига электронной плотности электронодонорной терминальной алкильной группы {пример (72)}.

(2) Анионы сложных эфиров

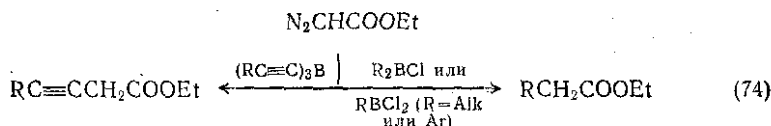
Литийэтилацетат, получаемый количественно [130] при взаимодействии этилацетата с бистриметилсилиламидом лития при 78°C в ТГФ, быстро реагирует при той же температуре с карбонильными соединениями. Позднее появилось сообщение о том, что изопропилциклогексиламид лития вызывает образование аналогичных енолят-анионов из целой серии сложных эфиров при -78°C , а в отличие от более ранних методов синтеза эти анионы устойчивы при комнатной температуре [131]. Эти устойчивые анионы можно легко алкилировать в растворе ТГФ или ДМСО {схема (73)}. Литий-трет-бутилацетат получается [132] в виде белого порошка, умеренно устойчивого на воздухе.



(3) Реакции этилдиазоацетата

Взаимодействие диалкилхлорборанов [133] и триалкилборанов [134] с диазоацетатом приводит к гомологичным сложным эфирам

{схема (74)}. С помощью этого метода можно довольно легко вводить объемистые алкильные группы. Более экономично использовать алкил- и арилдихлорбораны [135], причем арильные производные дают более высокие выходы.



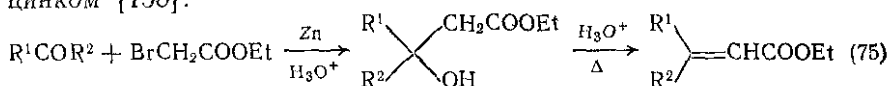
9.1.1.8. Направленные синтезы ненасыщенных кислот и их производных

В данном разделе синтезы объединены в соответствии с положением ненасыщенности.

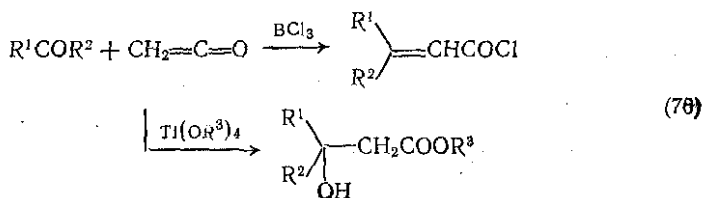
(1) Получение α,β -ненасыщенных кислот

Классический синтез таких кислот включает реакцию Реформатского [136] {схема (75)}; в современном расширении исследований основное внимание уделено наиболее мягким методам, которые позволяют выделять промежуточно образующийся спирт. Предложенная система растворителей триметилборат-ТГФ [137] позволяет проводить реакцию при комнатной температуре, быстро и с высоким выходом. Триметилборат выполняет функцию слабой кислоты и нейтрализует основные алкоголяты, которые могут взаимодействовать с исходными соединениями, что является главной причиной частых низких выходов в этой реакции.

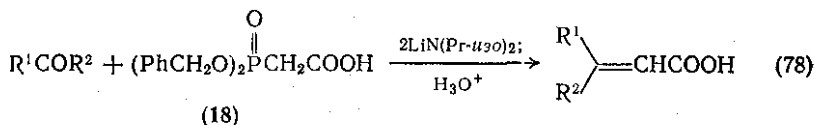
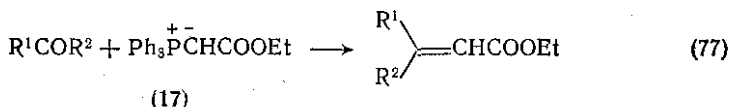
В качестве другого улучшения описано применение проточной системы с подогреваемой колонной, наполненной гранулированным цинком [138].



Интересен также альтернативный синтез этих соединений из кетена [139]. Последний реагирует с карбонильным соединением в присутствии катализаторов, давая или эфиры α,β -ненасыщенных кислот [140], или сложные эфиры β -гидроксикислот {схема (76)} [141]. Применение других катализаторов Фриделя — Крафта обычно приводит к β -лактонам, из которых α,β -ненасыщенные кислоты получают при обработке минеральной кислотой.

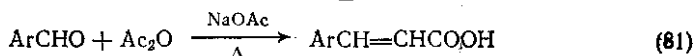
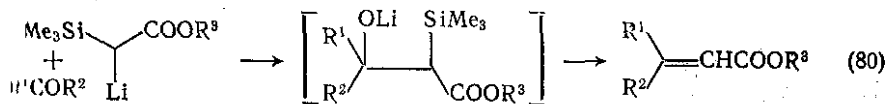
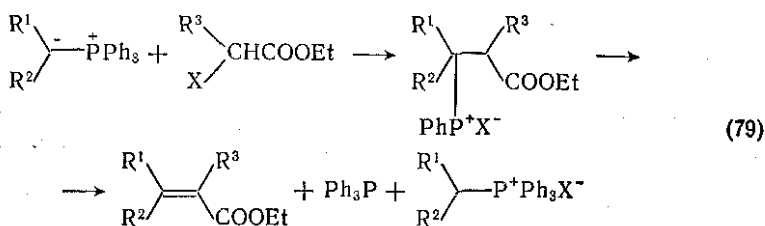


Другой основной путь синтеза α,β -ненасыщенных кислот и их производных заключается в применении реакции Виттига или одной из ее модификаций, например использование фосфорана (17) или фосфоната (18) [142] {схемы (77), (78)}. Реакция Виттига интенсивно использовалась для получения производных непредельных кислот с двойной связью в различных положениях [143].



Использование этого подхода можно показать на примере реакции сложных эфиров α -нод- или α -бромкислот с алкилиденфосфоранами, причем для элиминирования трифенилфосфина из образующейся фосфониевой соли необходимо применение второго эквивалента иллада [144] {схема (79)}.

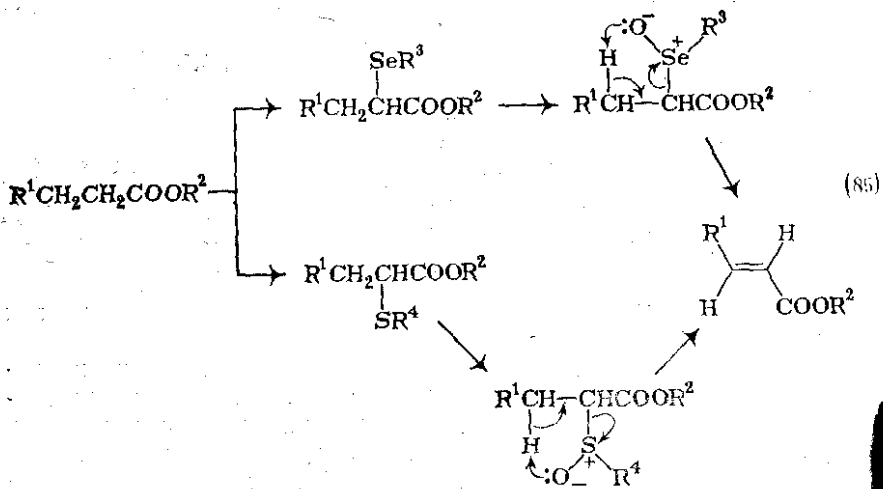
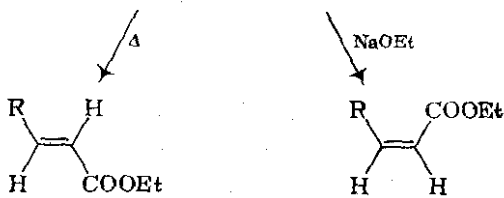
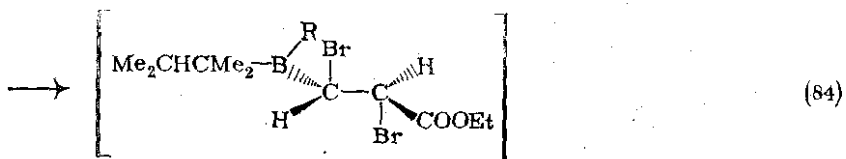
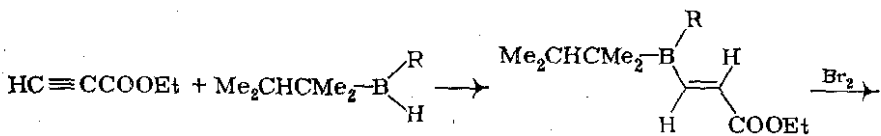
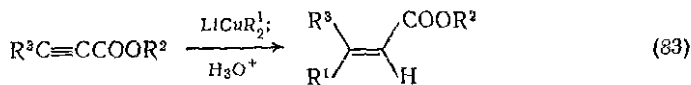
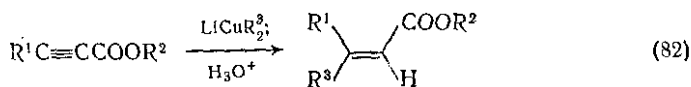
Кетоны и альдегиды можно превратить непосредственно с гомологичные α,β -ненасыщенные сложные эфиры {схема (80)} с помощью метода [145, 146], основанного на хорошо известном средстве соответствующим образом расположенных сильных групп к алкоксониевым ионам.



α -Анионы α -силилнитрилов аналогичным образом приводят к α,β -ненасыщенным нитрилам [147].

Реакция Перкина [148, 149] обычно применима только к ароматическим альдегидам и протекает при нагревании до относительно высокой температуры смеси альдегида, ангидрида кислоты, содержащей α -метиленовую группу, и такого слабого основания, как щелочная соль органической кислоты {схема (81)}.

Сложные эфиры α,β -алкиновых кислот служат удобными предшественниками α,β -непредельных кислот, так как они претерпевают сопряженное присоединение органокупратов [150], в основном с *цис*-стереохимией {схемы (82), (83)}.

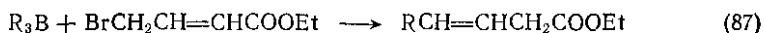
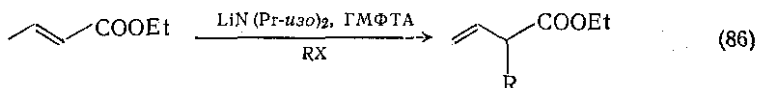


Гидроборирование этилового эфира пропионовой кислоты может приводить как к (Z)-, так и к (E)- α,β -ненасыщенным сложным эфиром {схема (84)}; группа R мигрирует с сохранением стереохимии [151].

Включенный способ введения α,β -двойной связи в доступный аллильный сложный эфир основан на способности сульфоксидов или селеноксидов [153] легко претерпевать *син*-1,2-элиминирование {схема (85)}. Для синтеза исходных α -селенильных и дифенильных соединений существует набор достаточно селективных методов.

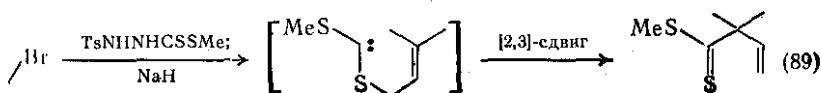
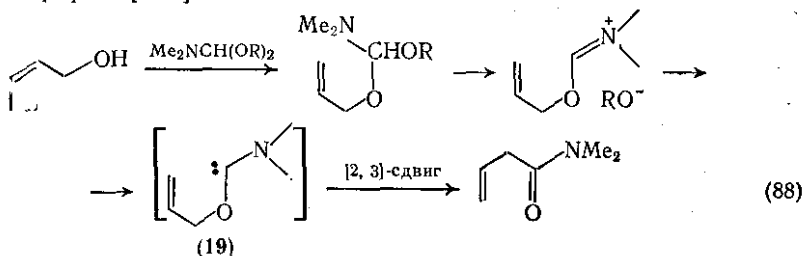
(2) Получение β,γ -ненасыщенных кислот

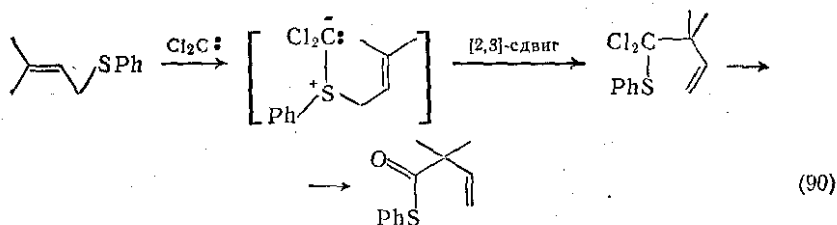
Простейший способ введения β,γ -двойной связи состоит в несомненном алкилировании или протонировании [155] доступного α,β -ненасыщенного предифественника {схема (86)}. Добавление 10 эквивалента гексаметапола (ГМФТА) сильно снижает и тем самым низкую нуклеофильность основания.



Реакция борорганических соединений с этил-4-бромбутен-2-м служит удобным методом удлинения цепи на четыре углеродных атома {схема (87)} [156].

Аллильные спирты превращаются [157] в гомологичные β,γ -ненасыщенные амиды в результате термолитического распада смешанных эфиров этих спиртов с ДМФА {схема (88)}. Эта реакция, которая, по-видимому, проходит через [2,3]-сигматропную перегруппировку карбена (19), с хорошими выходами идет со многими алифатическими спиртами, за исключением γ,γ -дизамещенных. Перегруппировки, показанные на схемах (89) и (90), дополняют ранее описанные превращения аллилгалогенидов [158] и аллилоксифиров [159].

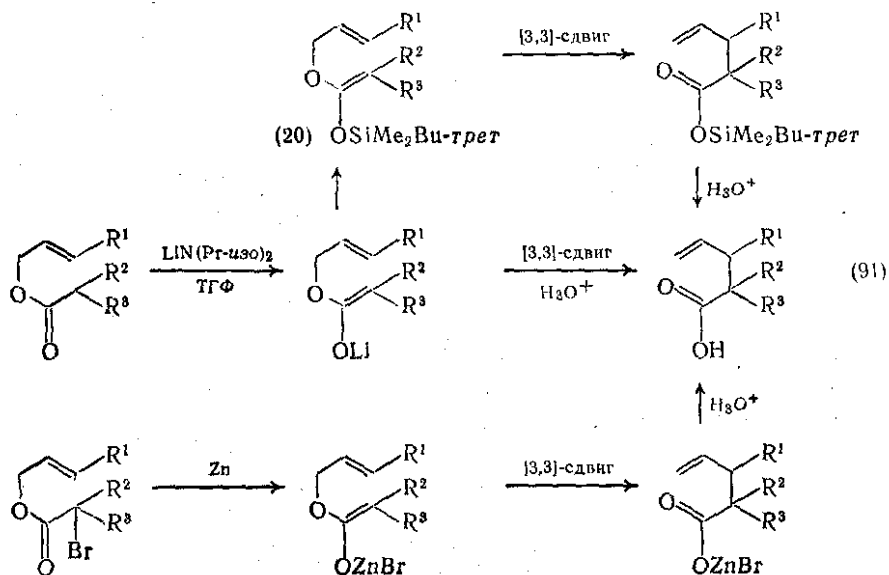




(3) Получение γ,δ -ненасыщенных кислот

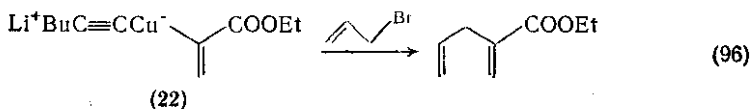
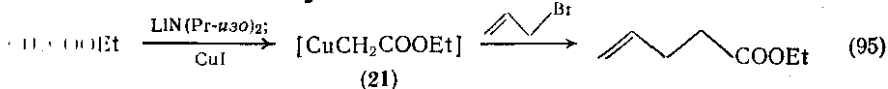
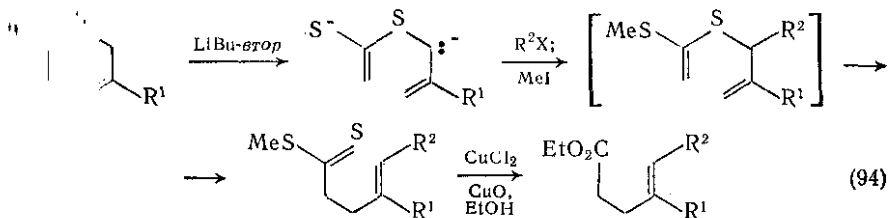
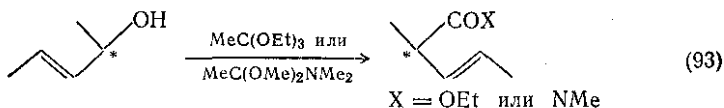
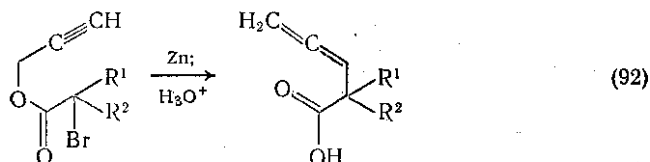
Наилучший способ синтеза этого класса соединений заключается в [3,3]-сигматропной перегруппировке соответствующих аллиловых сложных эфиров через литийенолаты [160] {схема (91)}. В качестве ловушки енолятов часто удобно применять *трет*-бутилдиметилхлорсилан, так как в этом случае ацеталь (20) образуется стереоселективно и его можно выделить до перегруппировки [161]. Для этой же цели рекомендован триэтилхлорсилан [162]. Альтернативно, цинковый енолят [163] можно получать из соответствующего сложного 2-бромэфира. Сложные эфиры пропинола (пропаргилового спирта) сходным образом перегруппировываются в β,γ - и γ,δ -алленовые кислоты [163] {схема (92)}.

Если в качестве субстрата использовать оптически активный (*E*)-пентен-3-ол-2, то перегруппировка протекает с обращением конфигурации [164]; оптический выход превышает 90%. Данный метод полезен для стереонаправленного введения связи C—C {схема (93)}. Остроумный вариант этой перегруппировки [165],



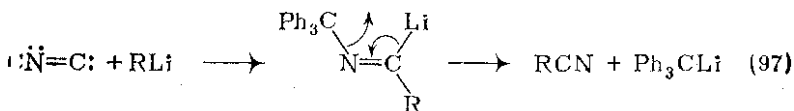
проводимый одновременно с алкилированием в одну стадию, по схеме (94).

Взаимодействие этоксикарбонилметилмеди (21) с аллилгалогенидами [схема (95)] с высоким выходом приводит к γ,δ -ненасыщенным сложным эфирам [166]. Аналогичная реакция с цианокарбонилмеди [167] дает γ,δ -ненасыщенные нитрилы. Органокупрат [168] специфично реагирует с аллил- или алкин-2-илгалогенидами [схема (96)].



9.1.1.9. Другие методы

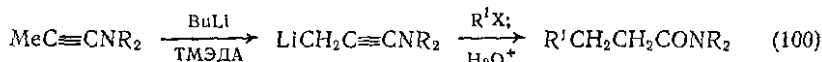
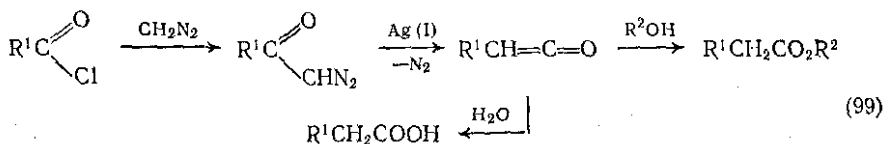
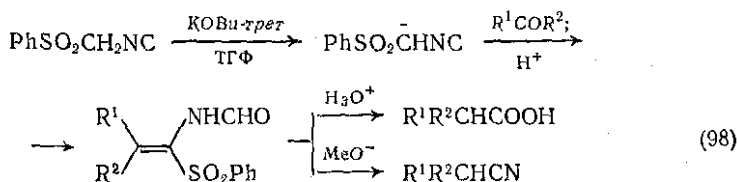
Нитрилы, которые невозможно получить из соответствующих алкилов с помощью реакции бимолекулярного замещения из-за быстрого процесса элиминирования, получают с хорошим выходом при взаимодействии втор- или трет-алкиллитийпроизводных с дифенилметилизотиоцианидом [169] {схема (97)}.



$\text{R} = \text{втор- или трет- Alk}$

Карбонильные соединения можно превратить в гомологичные кислоты или нитрилы в результате прямой реакции с арилсульфо-илизоцианидом [170, 171] {схема (98)}. Альтернативно, гомологи кислот можно получать перегруппировкой диазометилкетонов (получаемых из кислот), катализируемой ионами одновалентного серебра {реакция Арндта — Эйлера [172], схема (99)}.

γ -Алкилирование металлизированных α,β -инаминов предложено [173] как удобный метод наращивания цепи на три углеродных атома {схема (100)}.



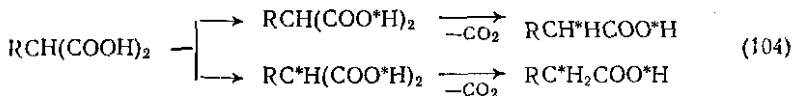
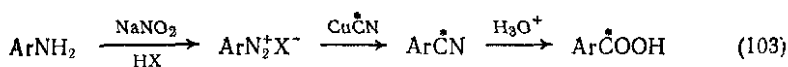
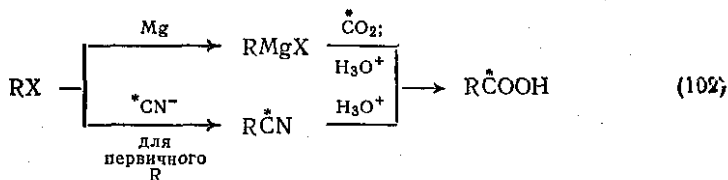
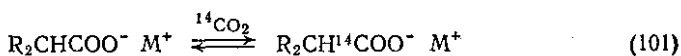
9.1.1.10. Меченные изотопами и хиральные кислоты

В этом разделе будут рассмотрены только монофункциональные кислоты. Поскольку методы избирательного введения изотопной метки в кислоты подробно описаны в монографии [174], здесь будут представлены лишь обобщенные данные с указанием современных вариантов.

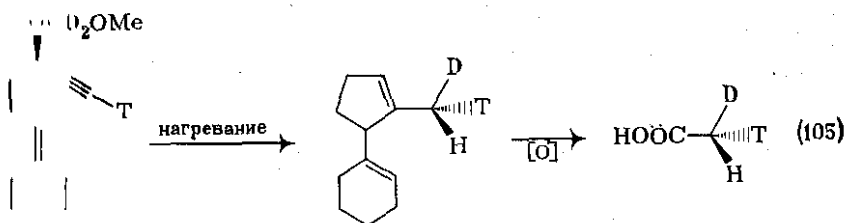
Карбоксильную группу можно пометить радиоактивными изотопами ^{14}C или ^3H , а также с помощью ^{13}C , ^{18}O , ^2H . Углеродная метка {схемы (101)—(103)} может быть введена без изменения длины цепи обменной реакцией с меченым диоксидом углерода [175]; реакция, по-видимому, протекает через малонатный интермедиат. Если допустимо или необходимо удлинение углеродной цепи, то метку можно вводить реакцией алкильного или арильного реактива Гриньяра с меченым диоксидом углерода, реакцией бимолекулярного замещения меченого цианид-иона с алкилгалогенидом или реакцией diazonиевой соли с меченым цианидом меди(I). Метку в углеродную цепь обычно вводят реакцией диоксида углерода с меченым реактивом Гриньяра. Введение метки по кислороду или по кислотному водороду легко достигается методами изотопного обмена или гидролиза.

Введение меченого α -водорода можно осуществить декарбоксилированием производных малоновой кислоты с предварительным

предварительного изотопного обмена {схема (104)}. Еще этого можно достичь катализируемым хлоридами дейтерия обмена в обогащенной изотопом воде.

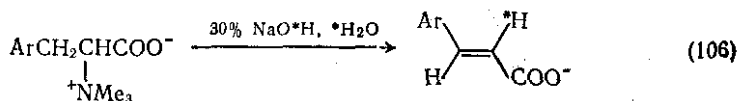


получение бромуксусной кислоты цинковой пылью в оксиде приводит к 2H_1 -уксусной кислоте с изотопной чистотой 90% [177]. Пиролиз дважды меченного хирального эфира, проходящий по пути еновой реакции с последующим восстановительным элиминированием, приводит к соединению с хиральной группой предсказуемой конфигурации [178] {схема (105)} в итоге служит новым методом синтеза хиральных уксуснот.



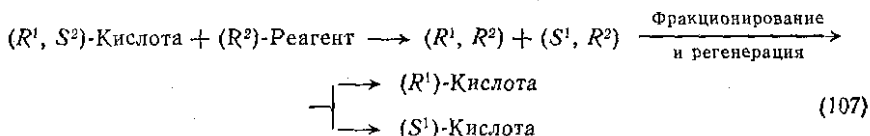
(105)

(α - 2H)- и (E)-[α - 3H]-коричные кислоты легко получают нитрованием по Гофману [179] соответствующих триметил-нитроуксуснот в оксиде дейтерия или трития {схема (106)}.



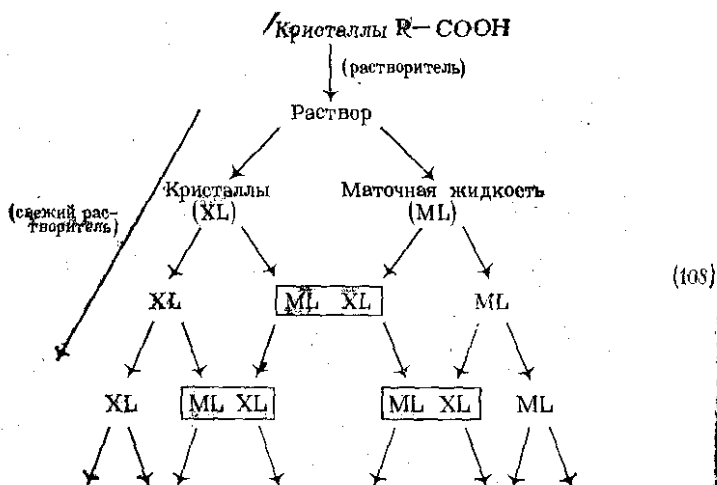
любое другое положение водородную изотопную метку можно получить конвергентным синтезом, исходя из меченного субстрата, или помощью изотопного гидрирования ненасыщенных кислот.

Хиральные кислоты можно получить в оптически активной форме из оптически активного предшественника [180] или, что делают значительно чаще, путем разделения рацемической смеси. Последний процесс требует превращения смеси рацематов в смесь диастереомерных соединений, компоненты которой можно разделить, и далее индивидуальные энантиомеры порознь регенерируют {схема (107)}.



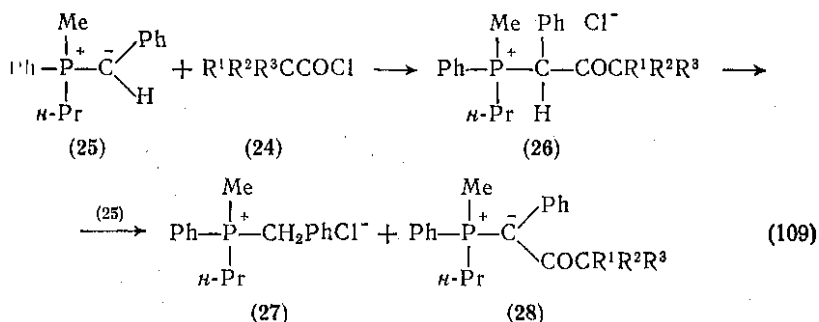
Для подобных разделений [181] применяют оптически активные спирты и оптически активные амины. Для разделения относительно сильных кислот применяют хиральные амины, включая такие алкалоиды, как хинин, бруцин, стрихнин и т. д.; более сильные основания, такие как (—)-ментиламин, метогидроксид хинина [182] и т. д., используются для разделения слабых кислот. Амины дают соли с кислотами, и после фракционной кристаллизации разделенные кислоты регенерируют обработкой минеральными кислотами или пропусканием раствора соли через колонку с ионообменной смолой в кислотной форме. Применяемые для разделения хиральные спирты включают (—)-ментол, (+)-борнеол и т. д.; при этом получают диастереомерные сложные эфиры, которые разделяют фракционной кристаллизацией или фракционной дистилляцией, с последующим гидролизом в каждом случае.

Систематическая техника фракционирования известна под названием «треугольной» кристаллизации и иллюстрируется схемой (108).



Степень разделения можно контролировать, измеряя оптическое вращение на любом конце основания треугольника: разделение невелико, когда каждая крайняя точка имеет максимальное оптическое вращение. Альтернативно, для контроля степени разделения можно также измерять температуру плавления образцов. Тщательное проведение этой операции утомительно, и поскольку всего требуется получить только один энантиомер, выбирают спирт или основание, которые дают искомый диастереомер в кристаллическом виде, для выделения которого достаточно обычной кристаллизации.

После выделения кислоты требуется установить ее абсолютную конфигурацию. Превращение кислоты в оптически активный ангидрид (24) и его последующая реакция с двумя эквивалентами рацемического фосфорана (25) приводит к фосфониевой соли (26) с частичным кинетическим разделением. Второй эквивалент энантиомерно обогащенного фосфорана реагирует с солью в реакции трансиллидирования, приводя к оптически активной соли (27), которая выпадает в осадок, и диастереомерному продукту (28), который остается в растворе {схема (109)}.



Абсолютные конфигурации хлоридов (27) известны и могут быть коррелированы с абсолютной конфигурацией исходной кислоты [184].

9.1.2. СВОЙСТВА КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

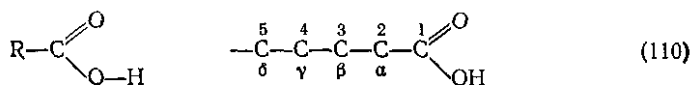
Важно для определения, карбоновые кислоты RCO_2H имеют функциональную группу, которая связана с другими группами {схема (109)}. Кислотные свойства различных кислот суммированы в таблице 9.1.1 [184].

Более интересно, с точки зрения выяснения физической природы, состояние карбоксильной группы, влияние природы радикала R на способность карбоксильной группы к ионизации или образованию водородных связей и димеризации, образование фосфониевых ионов, тенденция солей кислот к агрегации и образованию и, наконец, взаимодействие карбоксильной

Таблица 9.1.1. Физико-химические свойства карбоновых кислот

Название кислоты	Формула	Т. пл., °C	Т. кип., °C (при 760 мм рт. ст.)	pK _a (при 25 °C)
Муравьиная (метановая)	HCOOH	8,4	100,7	3,45
Уксусная (этановая)	CH ₃ COOH	16,6	117,9	4,75
Пропионовая (пропановая)	CH ₃ CH ₂ COOH	-20,8	141	4,87
Масляная (бутановая)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ COOH	-4,3	163,5	4,81
Изомасляная (2-метилпропановая)	(CH ₃) ₂ CHCOOH	-46,1	153,2	4,84
Валериановая (пентановая)	CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH	-33,8	186	4,82
2,2-Диметилпропановая	(CH ₃) ₃ CCOOH	35,3	163,7	5,03
Гексановая	CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH	-2	205	4,83
Хлоруксусная (хлорэтановая)	ClCH ₂ COOH	63	187,9	2,85
Дихлоруксусная (дихлорэтановая)	Cl ₂ CHCOOH	13,5	194	1,48
Трихлоруксусная (трихлорэтановая)	Cl ₃ CCOOH	58	197,6	0,7
3-Хлорпропановая	ClCH ₂ CH ₂ COOH	41	204	3,98
Фенилуксусная (фенилэтановая)	C ₆ H ₅ CH ₂ COOH	77	265,5	4,28
Бензойная	C ₆ H ₅ COOH	122,4	249	4,19
Акриловая (пропеновая)	CH ₂ =CHCOOH	13	141,6	4,25
Кроtonовая [(E)-бутен-2-овая]	CH ₃ CH=CHCOOH	71,5	185	4,69
Коричная [(E)-3-фенилпропеновая]	C ₆ H ₅ CH=CHCOOH	135	300	4,44
Пропаргиловая (пропиновая)	CH≡CCOOH	18	144	1,84
Бутин-2-овая	CH ₃ C≡CCOOH	78	203	2,59
Фенилпропиновая	C ₆ H ₅ C≡CCOOH	137	Субл.	2,23

группы с электромагнитным излучением для получения характеристических спектров поглощения.



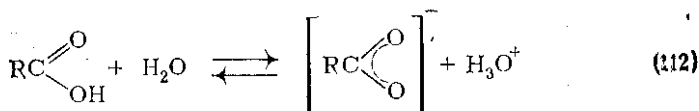
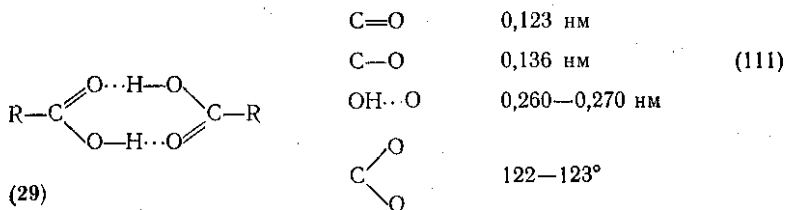
9.1.2.1. Структура и геометрия

Геометрия карбоксильной группы может быть определена экспериментально с помощью рентгеноструктурного анализа, а для жидких или газообразных образцов — методом дифракции электронов или микроволновой спектроскопии. Рентгеноструктурные исследования кристаллических димеров (29) дают средние значения длин связей {схема (111)}. Карбоксильные ионы в силу резонансной стабилизации имеют две идентичные связи C—O длиной около 0,126 нм.

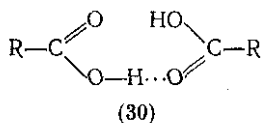
9.1.2.2. Ионизация и димеризация

Ионизация кислоты приводит к резонансно-стабилизированному карбоксильному иону и гидратированному протону, и именно сте-

пень ионизации или диссоциации карбоксильной группы определяет термодинамическую кислотность {схема (112)}. В то время как большинство карбоновых кислот имеет значение pK_a около 4,8, любой электроноакцепторный заместитель R стабилизирует карбоксильный ион за счет оттягивания электронов и, как видно на примере галогенуксусных кислот, усиливает кислотность и понижает pK_a . Однако этот индуктивный эффект быстро ослабевает вдоль цепи (ср., например, 3-хлорпропионовую кислоту). Обратный эффект, когда электронодонорный заместитель понижает кислотность и увеличивает pK_a , не столь заметен, что видно в ряду муравьиной, уксусной и 2,2-диметилпропановой кислот.



$$K_a = \frac{[\text{RCOO}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{RCOOH}]} \quad \text{и} \quad pK_a = -\log_{10} K_a$$

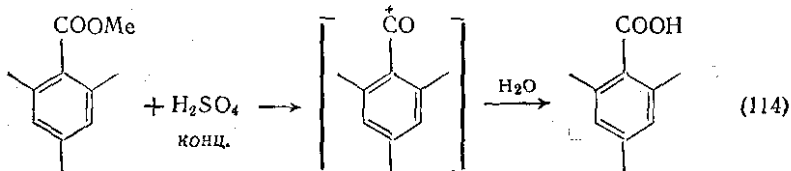
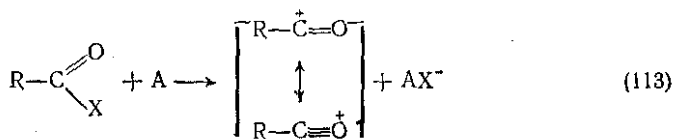


В водных растворах карбоновые кислоты показывают тенденцию к димеризации с образованием, однако, не циклической формы (29), как в твердом состоянии, а открытой формы (30). Структурные свойства [185] и способность к ионизации [186] карбоновых кислот детально обсуждены. Сообщалось также о газовой фазе ионизации внутренней кислотности [187] ряда карбоновых кислот [188], и степень кислотности сопоставлена с корреляционными потенциалными значениями [189].

9.1.2.3. Оксокарбениевые ионы

Галогенангидриды и ангидриды кислот дают с кислотами Льюиса комплексы, которым на основании исследований различными физическими методами [190], и особенно спектроскопии ^1H -ЯМР [191], приписана структура солей оксокарбениевых ионов {схема

(113)}. Предполагается, что катализируемое кислотой ацилирование галогенангидридами и ангидридами кислот включает промежуточное образование оксокарбениевых ионов как реагирующих частиц.



Образование оксокарбениевых ионов включают в механизм $A_{Ac}1$ катализируемого кислотой гидролиза сложных эфиров. В качестве примера можно привести быстрый гидролиз метилового эфира 2,4,6-триметилбензойной кислоты [193], когда его раствор в концентрированной серной кислоте выливают на лед {схема (114)}. В то же время это соединение устойчиво к мягкому кислотному гидролизу.

9.1.2.4. Мицеллы

В сильно разбавленных водных растворах (менее $10^{-4} M$) соли карбоновых кислот с длинной цепью, такие, как октадеканоат натрия, концентрируются на поверхности раствора, причем заряженные концы погружены в воду, а длинные углеводородные цепи образуют поверхностный слой. Это вызывает значительное понижение поверхностного натяжения воды даже при минимальных концентрациях этих солей (мыла). При повышении концентрации после того, как поверхностный слой насытится, система становится неустойчивой, и при встряхивании будет стремиться увеличить

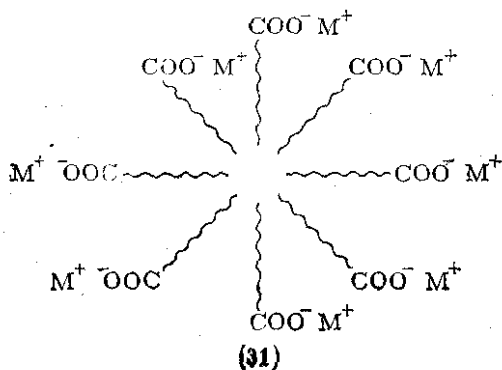


Рис. 9.1.1

свою поверхность за счет пенообразования. Если систему не встряхивать, то при определенной концентрации молекулы соли кислоты агрегируют с образованием мицелл (31). Концентрация, при которой образуются мицеллы (критическая мицельная концентрация), находится в узком интервале значений, а не является точной величиной; она обнаруживается только по заметному отклонению ряда физических свойств раствора (рис. 9.1.1).

Мицеллы обладают потенциальными каталитическими свойствами, не только образуя неполярные области в водных системах [194], но локализуя также на своих поверхностях высокую плотность заряда. Такие каталитические свойства мицелл заметно увеличивают скорости многих реакций. Эта обширная область исследования явилась предметом очень интересной монографии [195].

9.1.2.5 Спектральные свойства

Здесь мы рассмотрим наиболее характерные особенности; более детальную информацию можно получить из руководств по спектроскопии [196].

(1) Инфракрасная спектроскопия (растворы)

Характеристические полосы поглощения карбоновых кислот суммированы в табл. 9.1.2.

Таблица 9.1.2. Характеристические частоты инфракрасных спектров карбоновых кислот

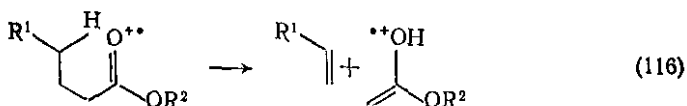
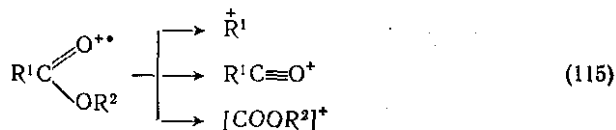
Частота, см ⁻¹	Пояснения
-2500	Характеристическая широкая полоса ОН-группы, связанной водородной связью
Мономер } Димер }	Свободная ОН-группа при 3550 см ⁻¹
-1550 }	Полоса валентных колебаний С=О; при сопряжении частота понижается примерно на 20 см ⁻¹
	Характерны для RCOO-M ⁺ , появляются вместо трех выше указанных полос

(2) Ультрафиолетовая спектроскопия

Ультрафиолетовая спектроскопия не столь важна для карбоновых кислот, однако она нашла применение для сопряженных кислот после того, как были определены аддитивные правила для окислителей в алкенах [197]. Обычно α,β -ненасыщенные кислоты поглощают около 215 нм и имеют коэффициент экстинкции порядка 9000.

(3) Масс-спектрометрия

Сами кислоты редко исследуют с помощью масс-спектрометрии. Для этой цели более пригодны летучие метиловые и триметилсилиловые эфиры, для которых характерны процессы перегруппировки и расщепления, показанные на схемах (115) и (116) (см. также разд. 9.8.3).



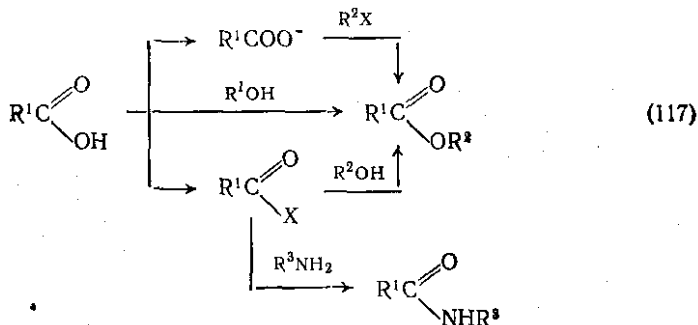
(4) Спектроскопия ядерного магнитного резонанса

(a) ^1H -ЯМР. Сигнал протона группы CO_2H широк и находится в области слабых полей относительно ТМС примерно 10—13 млн $^{-1}$. Способность этого протона к обмену с D_2O облегчает его идентификацию. Водородные атомы при α -углероде в кислоте дезэкранированы по сравнению с ожидаемым значением для α -карбонильной группы примерно на 1,5 млн $^{-1}$.

(б) ^{13}C -ЯМР. В алифатических кислотах область резонанса углерода карбоксильной группы находится около 170—180 млн $^{-1}$; в α,β -ненасыщенных или арилкарбоновых кислотах около 160—170 млн $^{-1}$. Для карбоксильной группы и соседних с ней атомов углерода определены аддитивные правила взаимного влияния.

9.1.3. РЕАКЦИИ АЦИЛИРОВАНИЯ

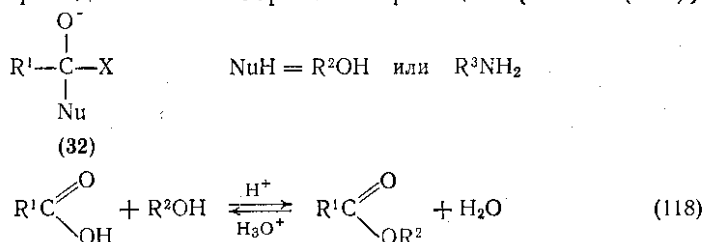
В этом разделе будут вкратце рассмотрены методы превращения кислот [198] в сложные эфиры и амиды {схема (117)}; эти процессы обсуждены в разд. 9.6, 9.8.1 и 9.9.1. Применение сложных эфиров в качестве защитных групп рассмотрено в разд. 9.1.4.



Для синтеза сложных эфиров и амидов существует три методических подхода: прямая катализируемая кислотой реакция спирта с кислотой, предварительное превращение кислоты в реакционноспособное производное и активация спирта или амина по отношению к нуклеофильной атаке карбоксильных ионов. Тетраэдрический интермедиат (32), возникающий при первых двух подходах, интенсивно изучался [199]. Другие менее общие методы синтеза сложных эфиров, такие как реакция Байера — Виллигера или фотохимическое окисление кетонов, рассмотрены в разд. 9.1.1.1. Кетоны [200] редко применяют для получения монофункциональных амидов или сложных эфиров.

9.1.3.1. Прямые реакции

Успешное проведение этой обратимой реакции {схема (118)}

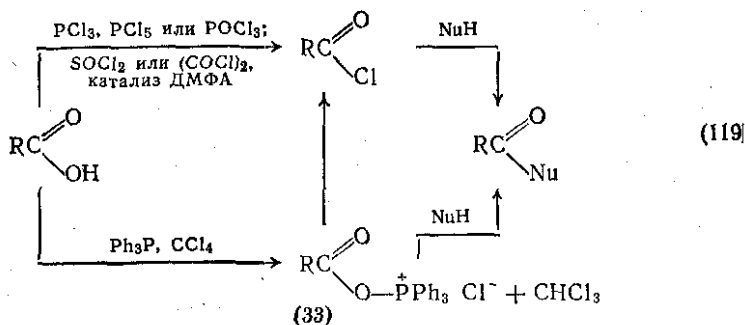


зависит от применяемого метода смещения равновесия. Последние модификации этого метода заключаются в использовании «дегидратирующих катализаторов», в качестве которых применяются ионообменная смола кислотного типа в присутствии осушающего агента [201] и полимерно-защищенный трихлорид алюминия [202], который обладает как каталитическими, так и дегидратирующими свойствами. Для этой же цели используют бисульфат графита [203], приготовленный электролитическим методом.

9.1.3.2. Активация кислотной компоненты

(1) Галогенангидриды кислот

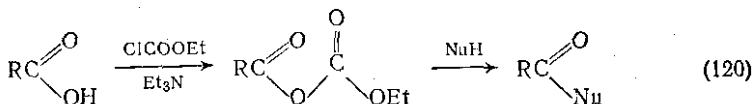
Из всех галогенангидридов кислот наиболее часто используют бром- и хлорангидриды, общие методы получения [204] которых представлены на схеме (119). Область применения и ограничения для использования тионилбромида при синтезе бромангидридов исследованы ранее [205]. Применение реагента трифторофосфин — тетрахлорид углерода [206] представляется важным снижением не только потому, что это позволяет получать хлорангидриды кислот в нейтральных условиях, но и потому, что промежуточное соединение трехвалентного фосфора (33) может непосредственно взаимодействовать [207] с соответствующим нуклеофильным амином. Другие системы с использованием соединения фосфора как промежуточных будут обсуждены далее.



Для получения сложных эфиров или амидов хлорангидрид кислоты после выделения обрабатывают спиртом или амином в присутствии основания в гомогенной или гетерогенной среде. В том случае, если спирт кислотолабилен или стерически затруднен, часто [208] предпочтительнее вводить в реакцию ацилирования не сам спирт, а алкоголят лития, получаемый предварительной обработкой спирта *n*-бутиллитием.

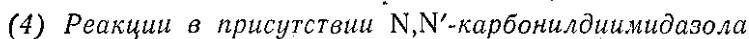
(2) Ангидриды кислот

За исключением уксусного ангидрида, другие симметричные ангидриды кислот редко используют для ацилирования, так как выход в расчете на кислоту не превышает 50%. Для создания сложноэфирной и амидной связи [209] большее распространение получили смешанные ангидриды кислот, особенно карбонаты {схема (120)}, причем атака нуклеофила предпочтительно идет по карбонильной группе исходной кислоты. Легко получаемый [210] смешанный ангидрид уксусной и муравьиной кислот применяют для быстрого формилирования ряда нуклеофильных субстратов.



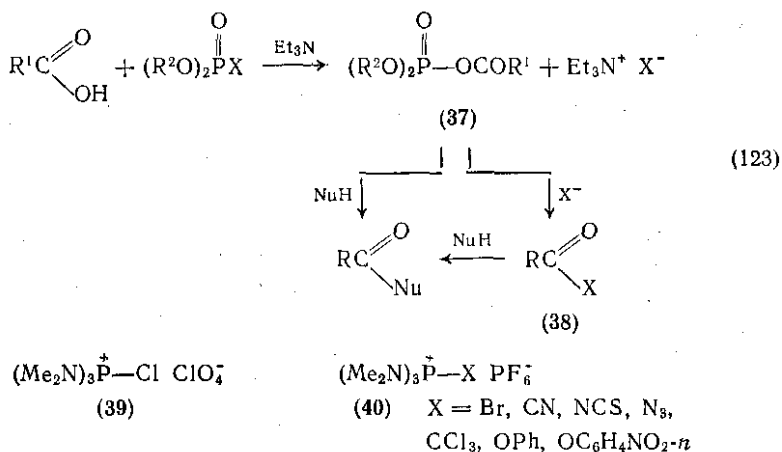
(3) Реакции в присутствии карбодиимидов

Дициклогексилкарбодиимид (ДЦК) (34), обычно используемый реагент данного типа, взаимодействует [211] с кислотами с первоначальным образованием *O*-ацилизочевин (35) {схема (121)}. Эти производные далее могут непосредственно реагировать с нуклеофилами спиртовой или аминной природы или с дополнительным количеством кислоты, что приводит к симметричным ангидридам, которые, в свою очередь, могут реагировать с нуклеофилами, и так далее. Максимальное вовлечение симметричного ангидрида в общем случае [212] составляет 55–60%, однако в твердой фазе (т. е. реагент привитый к полимеру) ацилирующим реагентом, вероятно, является симметричный ангидрид [213]. Помимо относительных трудностей в очистке продуктов реакции основными не-

$$\begin{array}{c}
 \text{OH} \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}=\text{C}=\text{NC}_6\text{H}_{11} \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHC}=\text{NC}_6\text{H}_{11} \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHC} \begin{array}{c} \text{COR} \\ | \\ \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array} \text{C}_6\text{H}_{11} \\
 (34) \qquad \qquad \qquad (35) \qquad \qquad \qquad (36)
 \end{array}$$


(5) Реакции в присутствии соединений трехвалентного фосфора

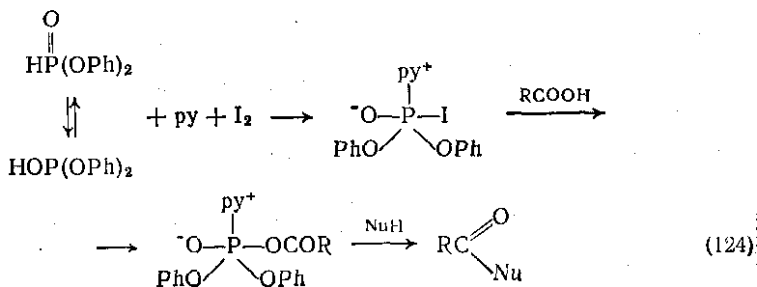
Методы, описанные в этом и следующем подразделах, обязаны своим успехом реакции Арбузова (см. разд. 10.6.4).



Основной путь этой реакции показан на схеме (123). Интермедиат (37) может непосредственно реагировать с добавленным нуклеофилом или может быть превращен в другое активированное производное (38), например азид кислоты [218], которое затем можно выделить [219]. Аминофосфониевые соли (39) [220] и (40) [221] можно использовать аналогичным образом.

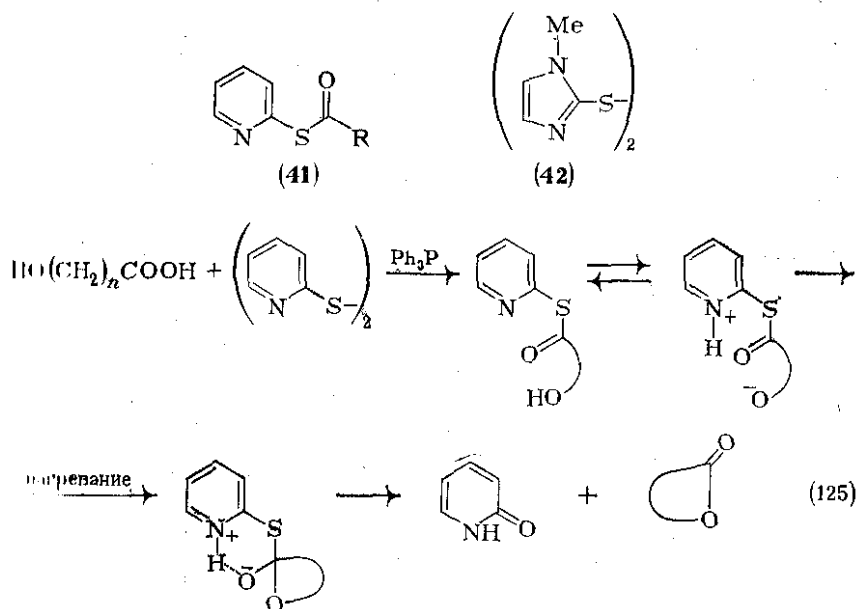
(6) Реакции в присутствии соединений пятивалентного фосфора

Эти реакции представлены на примере использования N-фосфониевых солей [222] пиридинов {схема (124)}, которые получаются из эфиров фосфорной кислоты и пиридина в отсутствие или при добавлении окисляющего агента, например иода [223]. Последовательность прибавления кислоты и спирта может быть обратной [224].

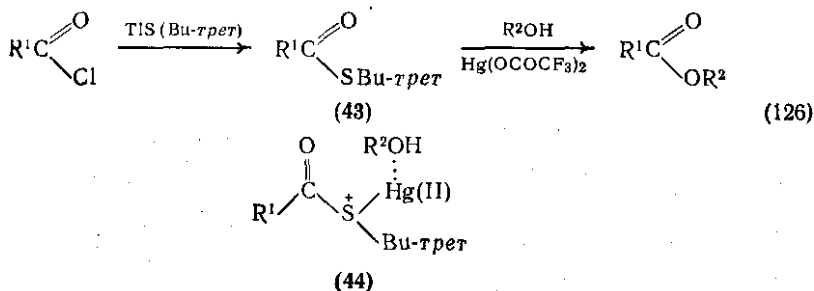


(7) Тиоэфиры

ложные эфиры тиопиридона (41), получаемые [225] обработкой кислот 2,2'-дипиридилдисульфидом и трифенилфосфином, чрезвычайно чувствительны к атаке нуклеофильных реагентов; удобнее реакцию в присутствии ионов серебра [226]. Этот метод хорошо подходит для внутримолекулярной лактонизации [227] (41 (125)), когда циклизация протекает за счет электростатических сил. Тем не менее бис(1-метилимидазолил-2)дисульфид (42) является наиболее предпочтительным реагентом [228] для синтеза тионов.



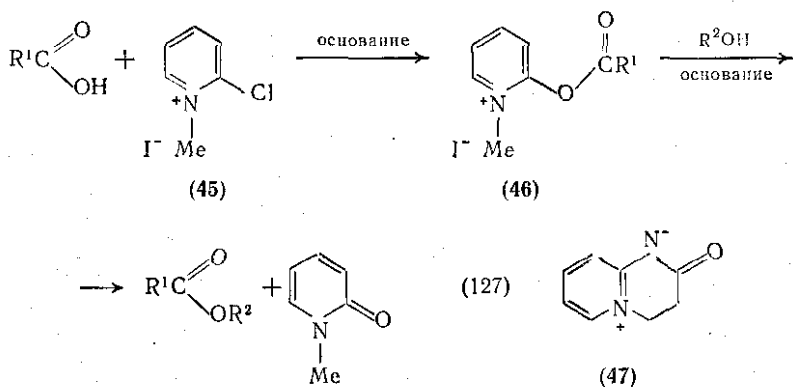
Поскольку *S*-*tert*-бутиловые сложные эфиры (43) обладают повышенной устойчивостью, их можно использовать для защиты оксисильной группы. Однако добавление спирта и трифторацетата ртути(II) вызывает [229] быструю переэтерификацию (схема



(126)}. Механизм этой реакции, по-видимому, включает образование такого координированного интермедиата, как (44). Этот метод был разработан и блестяще использован в полном синтезе метицилина [230].

(8) Пиридиниевые соли

При нуклеофильной атаке карбоксильным ионом галогенпиридиниевой соли (45) легко получают пиридиниевые соли (46). Подобные соли (46) быстро реагируют со спиртовыми нуклеофилами [231] {схема (127)}. Для поддержания нейтральности среды при проведении всей последовательности реакций необходимо добавлять 2 эквивалента основания. Улучшение этого метода заключается в применении бетаина (47), который, будучи нейтральным, является прекрасным акцептором протонов. Этот метод получения сложных эфиров, по-видимому, не чувствителен к стерическим препятствиям как со стороны кислоты, так и со стороны спирта.



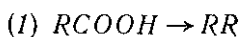
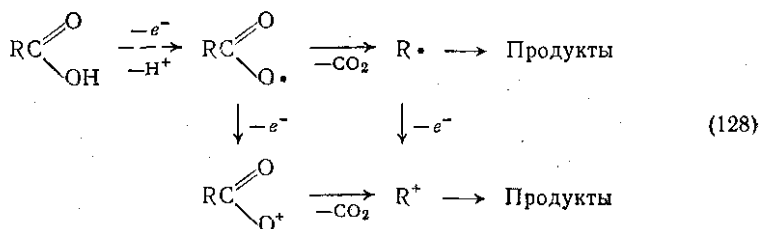
9.1.3.3. Активация спиртовой компоненты

Чаще всего спирт активируют превращением в галогенид и использованием других, лабильных по отношению к нуклеофильным агентам, соединений, таких как диазометан, диалкилсульфаты [233] или триэтилоксиониевые фторбораты [234]. Ни карбоновые кислоты, ни их анионы не являются особенно эффективными нуклеофилами, однако их нуклеофильность можно значительно повысить применением солей меди(I) [235a] или кальция [235b], краун-эфиров [236] или таких диполярных апротонных растворителей, как гексаметапол [237], ДМФА или при использовании катализа фторид-ионом [238]. Кроме того, широко используется комбинация трифенилфосфина и диэтилазодикарбоксилата [239].

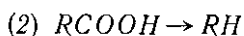
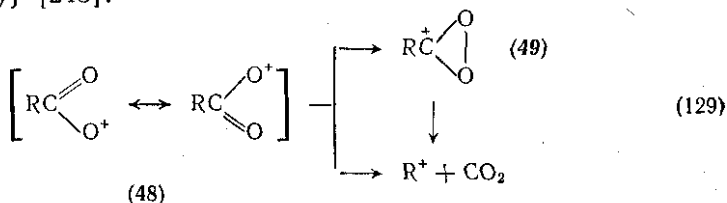
9.1.4. ДРУГИЕ РЕАКЦИИ (ПОМИМО АЦИЛИРОВАНИЯ)

9.1.4.1. Декарбоксилирование

Результаты этого общего процесса будут классифицированы в соответствии с образующимися продуктами, причем мы рассмотрим только оптимальные методы получения этих продуктов. Хорошее наглядное рассмотрение нескольких типов декарбоксилирования включено в обзор [240] по окислительному декарбоксилированию с применением ацетата свинца(IV). Первые пять процессов, описанных ниже, в основном включают превращение карбоксильных групп с помощью серии одноэлектронных окислительных процессов, приводящих через радикалы к карбениевым ионам или к карбокатионам {схема (128)}. Эффективность используемых окислителей отражает способность радикалов и(или) карбениевых ионов к гибели или превращениям.



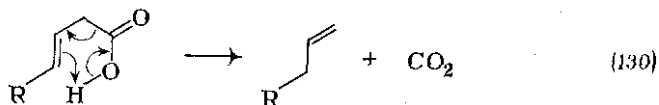
Этот процесс, известный как реакция Кольбэ [241], протекает при электролитическом анодном окислении солей щелочных металлов. Недавние исследования [242] показали, что интермедиантами служат не ацилокси-катионы (48), как считалось ранее, а более бедные энергией изомерные диоксирильные катионы (49) [243].



Действие ацетата свинца(IV) в хлороформе эффективно декарбоксилирует первичные и, в меньшей степени, вторичные кислоты до алканов; декарбоксилирование третичных карбоновых кислот приводит в основном к алкенам. Порошок меди в хинолине можно применять не во всех случаях. Его использование ограничено α,β -ненасыщенными или арилсодержащими карбоновыми кислотами, но и в этом случае выходы непостоянны.

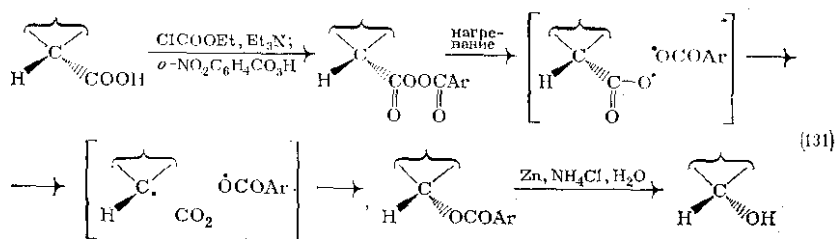
(3) $RCOOH \rightarrow \text{Ален}$

Система ацетат свинца(IV) — ацетат ртути(II) эффективно превращает [240] многие кислоты в соответствующие алкены. Декарбонилирование хлорангидридов кислот, имеющих β -водородный атом, под действием трис(трифенилфосфин)родий(I) хлорида приводит к алкенам [244] по типу расщепления Зайцева. Термодинамические параметры этой реакции предполагают радикальный механизм. β, γ -Ненасыщенные кислоты претерпевают термическое декарбоксилирование с миграцией двойной связи {схема (130)}.



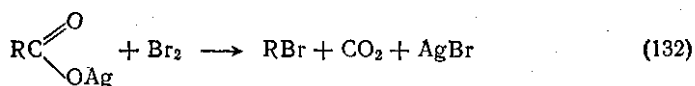
(4) $R^1COOH \rightarrow R^1OCOR^2$

При использовании ацетата свинца(IV) наряду с алкенами обычно получают сложные эфиры уксусной кислоты, однако выходы последних редко достигают препаративно используемых. Превращение карбоксильной группы в гидроксильную с сохранением конфигурации при углеродном атоме, соседнем с карбоксильным, использовано в синтезе простагландинов [246] и при некоторых трансформациях пенициллинов [247]. В последнем случае спирт получают в виде *o*-нитробензоата, из которого спирт можно выделить обработкой цинковой пылью {схема (131)}. На основании результатов по конкуренции за кислородные атомы считают, что механизм этой интересной реакции включает рекомбинацию радикальной пары [248].



(5) $RCOOH \rightarrow RX$

Декарбоксилирование с замещением на галоген можно осуществить несколькими путями. Для синтеза бромидов в основном применяют реакцию Хундиккера [249] {схема (132)}, которая лучше всего проходит с первичными кислотами. Последние улучшения состоят в применении солей ртути(II) [250] и таллия(I) [251].



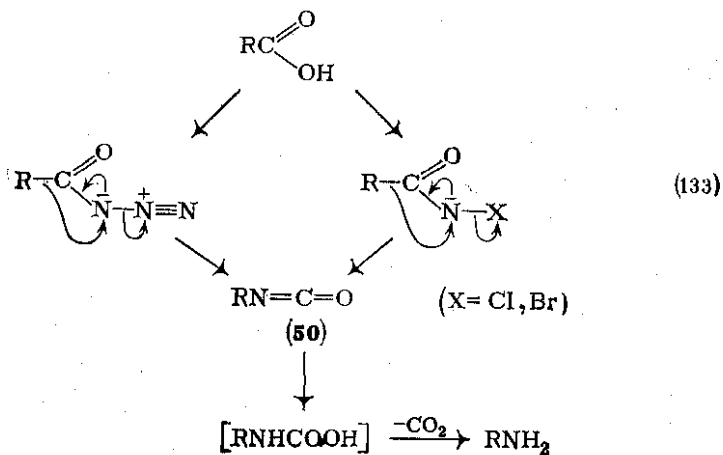
Декарбоксилирование ацетатом свинца(IV) в присутствии хлоридов металлов приводит с хорошими выходами к алкилхлоридам. Главное преимущество этого метода перед реакцией Хундликера состоит в отсутствии структурных изменений [240], что говорит против участия в реакции карбениевых ионов. Этим методом можно декарбоксилировать первичные и вторичные кислоты. Третьи карбоновые кислоты реагируют несколько хуже, однако применение N-хлорсукцинимидов в качестве донора галогена [252] может повысить выходы в этих случаях.

Декарбоксилирование [253] карбоновых кислот можно проводить с помощью облучения раствора кислоты в присутствии ацетата свинца(IV) и йода. Метод дает хорошие выходы продуктов также для первичных и вторичных кислот.

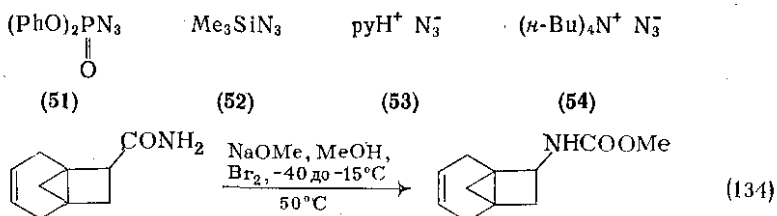
Аморфные ангидриды кислот, в которых присутствует хиральный центральный атом и отсутствуют β-водородные атомы, в присутствии трифенилфосфин)родий(I)хлорида декарбоксилируются с образованием смеси рацемических алкилхлоридов [244].



Это превращение карбоновых кислот включает образование промежуточного изоцианата (50), который далее гидратируется до аминной кислоты. Последняя самопроизвольно отщепляет диоксид углерода, что приводит к первичному амину (схема (133)). Изоцианаты можно получать двумя путями: пиролизом или пиролизом азидов кислоты (реакции Курциуса [254] и Шмидта [255]) или с помощью катализируемой основаниями перегруппировки N-галогенамидов или родственных соединений (перегруппировка Гофмана [256]).



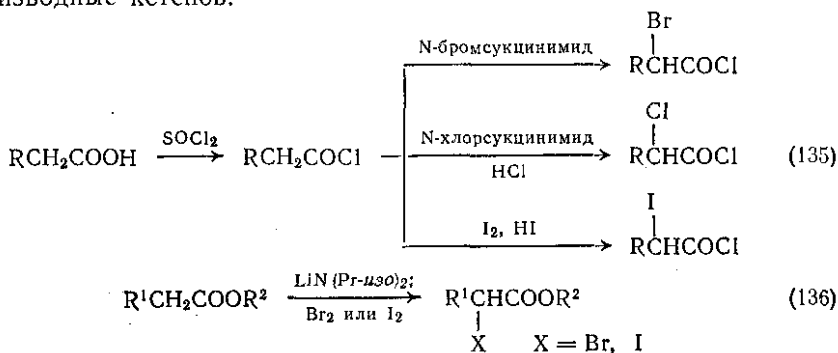
В обоих случаях реакция идет по согласованному механизму [257], причем ацилнитрены не принимают участия в образовании изоцианата. Последние улучшения реакций Курциуса и Шмидта были направлены на упрощение способов получения необходимых азидов кислот. В частности, введение в практику азидных реагентов (51) [218] и (52) [258] и использование солей (53) [259] и (54) [260] как источников азид-ионов, растворимых в органических растворителях, позволяет проводить реакцию с хлорангидридами кислот в гомогенных условиях.



При использовании низкотемпературной неводной модификации [261] перегруппировки Гофмана, как показано на примере реакции по схеме (134), промежуточный изоцианат можно зарегистрировать в виде соответствующего карбамата.

9.1.4.2. Галогенирование и окисление

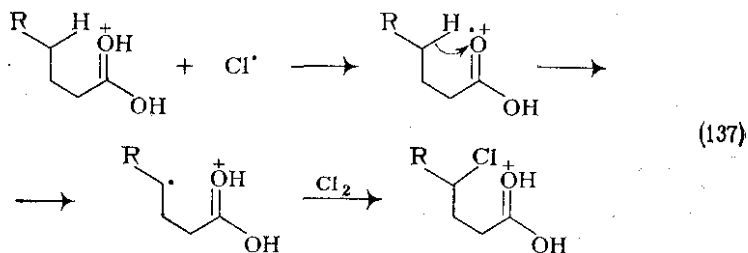
Этот раздел будет кратким, так как полный обзор этих реакций будет дан в разд. 9.3.1. В общем случае кислоты подвергаются α -галогенированию при обработке соответствующих хлорангидридов источником положительно заряженных галогенид-ионов, таким, как N-галогенсукцинимид или иод [262] {схема (135)}. Фосфор и его тригалогениды применяются для катализа реакции кислот с молекулярным хлором или бромом. Природа интермедиатов в этих реакциях не установлена, но вероятно, это соответствующие производные кетенов.



Иод и бром реагируют аналогичным образом с анионами сложных эфиров [263], приводя к α -галогензамещенным сложным эфи-

схеме (136)). α -Фторкислоты можно получать диазотирова-
[264] α -аминокислот в смеси поли(HF) — пиридин.

сорбция кислот с длинной цепью на поверхности раздела
хлорид углерода — оксид алюминия приводит к плотной упак-
молекул кислоты перпендикулярно поверхности таким обра-
что алкильные цепи закрыты, а снаружи находятся лишь
ильные метильные группы. Свободнорадикальное хлорирова-
этих условиях резко повышает выход продуктов хлорирова-
концевой метильной группы [265]. Результат, сходный с
ированием аминов по Гофману-Лефлеру, наблюдался при сво-
радикальном хлорировании кислот с длинной цепью в силь-
ной среде. Этот процесс, являющийся результатом перегруппи-
рки МакЛафферти в растворе {схема (137)} объясняют [266]
образованием кислородных катион-радикалов. В случае гексановой
ионовой кислот помимо избирательного хлорирования по С-4,
получаются сравнимые количества продуктов терминального хло-
рирования. Радикальное хлорирование высших кислот и их слож-
эфиров, инициируемое катион-радикалом азота [267, 268],
идет с высокой селективностью по ω — 1-положению, причем
исключительно получается продукт монохлорирования.



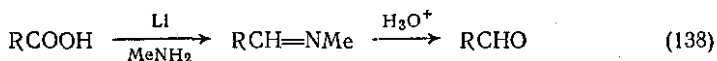
Метилдоктадеканат и гомологичные сложные эфиры при окис-
смеся хромовый ангидрид-уксусный ангидрид-уксусная кис-
превращаются в монокетопроизводные; наблюдается некото-
избирательность [269] к атаке по биологически интересным
центрам молекулы.

9.1.4.3. Восстановление

Кислоты можно восстанавливать до альдегидов (см. гл. 5.1 и
или более полно — до первичных спиртов (см. разд. 4.1.1).
в этом разделе будет рассмотрено несколько избирательных
способов восстановления.

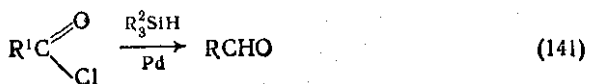
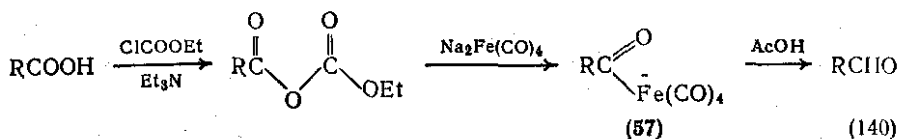
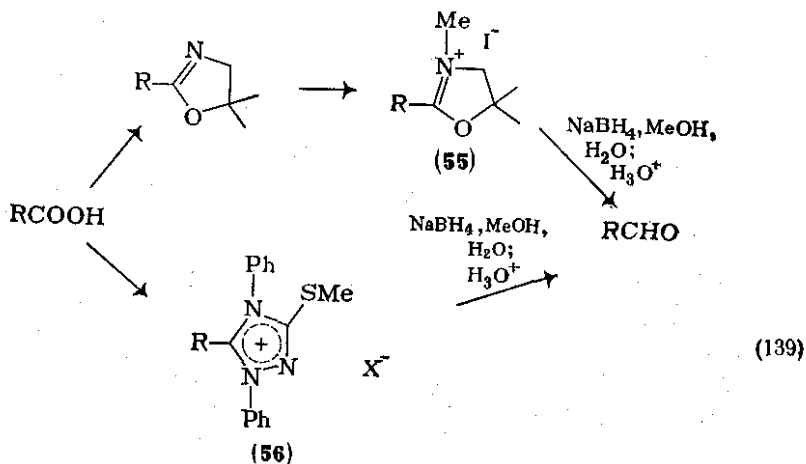
Для восстановления кислоты до альдегида [270] обычно не-
обходимо превратить кислоту в производное более чувствительное
к восстановлению реактивом. Единственным исключением является
восстановление литием в метиламине [271], когда образующийся
радикал захватывается и защищается растворителем в виде имина

{схема (138)}. Для этой цели применяют хлорангидриды кислот и фосфонатные производные [272], ариловые и другие сложные эфиры [273] и некоторые амиды. В качестве восстановителя обычно используют алюминогидрид лития или продукт его взаимодействия со спиртом [274].



Гетероциклические производные кислот, такие, как метиоидиды 2-R-замещенных оксазолинов (55) [275] (см. разд. 9.1.1.6) или триазолиевые соли (56) [276], восстанавливают борогидридом натрия с предварительным α -алкилированием или без него {схема (139)}. Отсутствие необходимости применять такой жесткий восстановитель, как алюминогидрид лития, является одним из преимуществ этого метода.

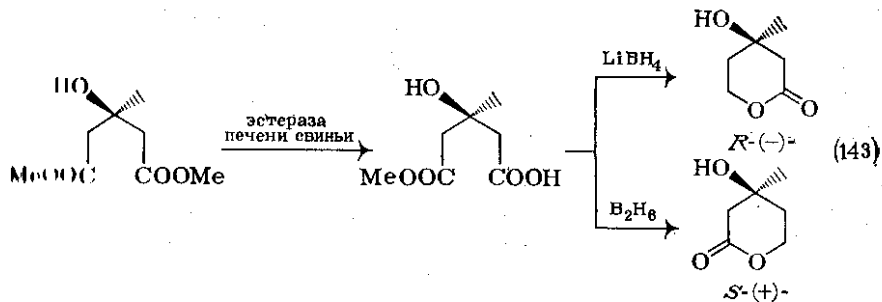
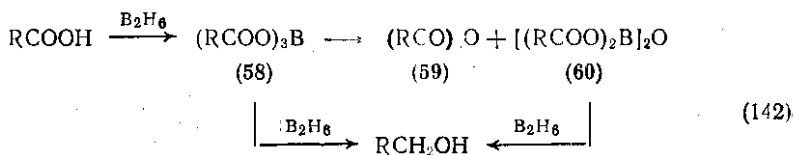
Хлорангидриды [277] и ангидриды кислот [278] при взаимодействии с динатрийтетракарбонилферратом (II) дают ацилферраты (57), которые при электрофильном расщеплении уксусной кислотой дают альдегиды. Последнее усовершенствование этого метода состоит [279] в использовании смешанных ангидридов карбоновых кислот {схема (140)}.



ангидриды кислот, и особенно ароматических кислот, гидратируются до альдегидов над дезактивированным катализатором цинка Розенмунда) [280]. Более удобным и, возможно, более активным является восстановление триэтилсианом в присутствии переходных металлов [281], хотя разветвление в α -положении несколько снижает выход {схема (141)}.

Борогидрид лития восстанавливает свободные кислоты до первичных спиртов, однако такой мощный восстановитель не обладает функциональной избирательностью. Борогидрид натрия и другие борогидриды в этом случае лишь приводят к соответствующим бороангидридам. Тем не менее среди большинства функциональных соединений карбоновые кислоты наиболее склонны к восстановлению дибораном [282]. Такая реакционная способность объясняется первоначальным образованием триацилоксиборанов (58), которые быстро восстанавливаются до спиртов. Аналогичные бороангидриды, полученные из кислот с длинной цепью, дисмутируют в бороангидриды, по-видимому, восстанавливаются через ангидриды (59) {схема (142)}.

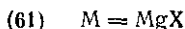
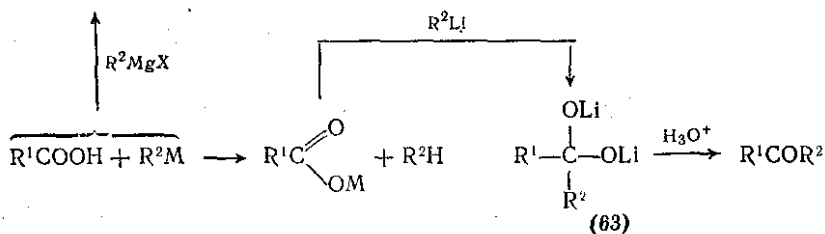
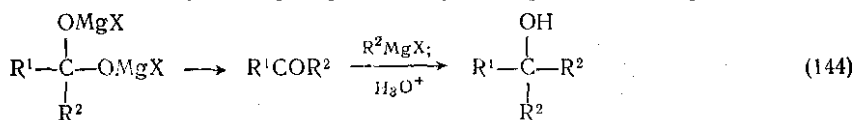
Интересный пример избирательного восстановления карбоновых кислот и сложных эфиров продемонстрирован [284] в синтезе (S)-мевалонлактонов {схема (143)}: борогидрид лития восстанавливает сложноэфирную, а диборан — карбоксильную группы.



9.1.4.4. Реакции с металлорганическими соединениями

Так же, как реактивы Гриньяра [285], так и литийорганические соединения реагируют с карбоновыми кислотами с образованием соответствующей соли карбоновой кислоты и углеводорода, получающегося из металлорганического соединения. Магниево-органические соли карбоновых кислот (61) относительно инертны к дальнейшей реакции, поэтому проведение реакции в более жестких условиях приводит

к третичным спиртам. В отличие от магниевых солей литиевые соли карбоновых кислот (62) легко реагируют с литийорганическими реагентами, что дает чрезвычайно важный путь синтеза кетонов [286], включая винилкетоны [287] (см. гл. 5.2 и 5.4). Успех этого метода обусловлен как большей нуклеофильностью реагента, так и значительной устойчивостью связи Li—O. Как следствие этого литиевая соль карбоновой кислоты (62) становится более ковалентной, и увеличивается ее растворимость в органическом растворителе. Кроме того, возрастает электрофильность карбонильной группы с одновременной стабилизацией дилитиевых производных (63), которые родственны соответствующим магниевым производным {схема (144)}. Значительным недостатком метода является ограничение его применения только к субстратам, не содержащим функциональных групп, или, иными словами, к инертным или защищенным субстратам. Ацилгалогениды легко вступают в реакции замещения [288] с различными медьорганическими и органокупратными реагентами [289] {схема (145)}. Применяемые реагенты достаточно мягки и атакуют только активированную карбонильную группу ацилхлорида, не затрагивая других функциональных групп, включая синтезируемый кетон. Например, α -хлоркетоны можно получить [290] из хлорангидридов α -хлоркислот.



Сообщалось [291], что алкилмагнийгалогениды в гексаметаполе реагируют со сложными эфирами алифатических кислот, что приводит с хорошими выходами к соответствующим кетонам, преимущественно в виде их наименее замещенных енолятов. Триметилалюминий исчерпывающе метилирует [292] карбоксильные группы как арил-, так и алкилкарбоновых кислот до *трет*-бутильной группы {схема (146)}.

9.1.4.5. Реакции ненасыщенных карбоновых кислот

В этом разделе рассмотрены реакции, проходящие по кратным связям алкеновых и алкиновых карбоновых кислот.

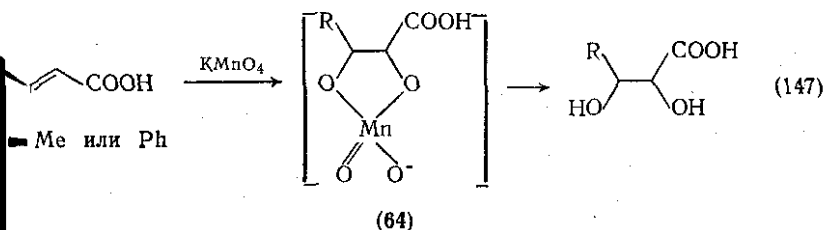
(1) Восстановление

Двойную связь в α,β -ненасыщенных алкеновых кислотах можно восстанавливать различными реагентами, в том числе и растворами металлов в жидком аммиаке [293, 294] или в гексаметаполе [295], причем эти системы часто позволяют провести селективное восстановление. Другие несопряженные алкеновые кислоты инертны к подобным реагентам, однако могут быть восстановлены каталитически [296].

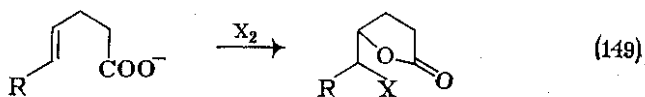
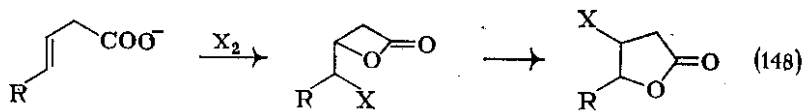
Как сопряженные, так и несопряженные алкиновые кислоты восстанавливаются сольватированными электронами [293] до алкиновых кислот; каталитическое гидрирование над катализатором Линдлара [296] приводит к (Z)-геометрическим изомерам.

(2) Окисление и галолактонизация

Алкеновые кислоты окисляются обычным набором алкеновых окислителей с образованием соответствующих фрагментов. Циклический манганатный сложный эфир, который, как предполагалось, образуется при окислении алкенов до диолов, был обнаружен в (64) {схема (147)} и определен спектрофотометрически



то время как α,β -ненасыщенные кислоты дают продукты такого присоединения галогенов по двойной связи, соли β,γ -ненасыщенных кислот при реакции с галогенами, особенно с Br_2 и бромом, приводят к галогенолактонам {схемы (148), (149)} [298]. Соли β,γ -алкеновых кислот в качестве кинетических продуктов образуют β -лактоны [299], которые затем перегруппируются в термодинамически более устойчивые γ -лактоны. Подходящие условия, особенно используя двухфазные системы и применяя соответствующие карбоксилаты таллия [300], позволяют легко выделить кинетические продукты этой реакции.



γ,δ -Алкеновые кислоты дают γ -лактоны как в кинетически, так и в термодинамически контролируемых условиях [300, 301], однако некоторые особые стерические эффекты направляют реакцию в сторону образования обычно менее стабильных δ -лактонов.

9.1.4.6. Реакции ароматических карбоновых кислот

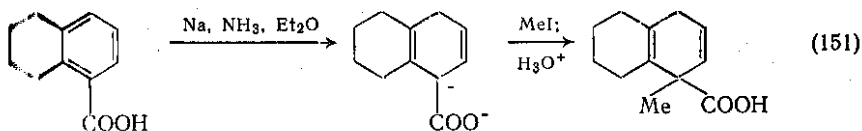
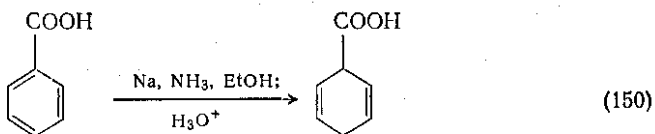
В этом разделе будут обсуждены восстановление ароматического кольца и замещение в ядро ароматических карбоновых кислот.

(1) Электрофильное ароматическое замещение

В силу того что карбоксильная группа из-за своих электроноакцепторных свойств сильно дезактивирует ароматическое кольцо для последующего замещения, не описано ни одного простого примера алкилирования бензойной кислоты [302]. Ацилирование также довольно трудно осуществить, однако галогенирование, по-видимому, идет успешнее и наблюдается образование ожидаемого продукта *мета*-замещения. Ареновые кислоты с такими активирующими заместителями, как гидроксильная группа, значительно реакционноспособнее. Тем не менее большое число замещенных ареновых кислот получают в основном окислением боковой цепи (см. разд. 9.1.1.1) или за счет другого родственного процесса из предварительно синтезированного субстрата.

(2) Восстановление

По той же причине, что указана выше, бензойные кислоты активированы по отношению к восстановлению щелочными металлами в жидком аммиаке [303]. Они быстро восстанавливаются [304], несмотря на образование карбоксилат-аниона, давая в качестве обычных продуктов 1-замещенные 1,4-дигидробензолы, причем промежуточный анион можно алкилировать до протонирования [305] {схемы (150), (151)}. Целый ряд алкилбензойных кислот был восстановлен таким образом, и результаты этих опытов приведены в виде таблиц [306].



Бензойные кислоты подвергаются гидрогенизации над родием или палладием Ренея в условиях, сходных с теми, какие необходимы для гидрогенизации алкилбензолов [296]. В этом случае рекомендуют вначале этерифицировать кислоты, так как сложные эфиры гидрируются легче, чем сами кислоты.

9.1.4.7 Защита карбоксильной группы

В табл. 9.1.3 представлен набор групп, применяемых для замещения карбоксильной группы в карбоновых кислотах.

Простейший метод защиты [307] состоит в превращении карбоновой кислоты в ее метиловый эфир (65) обработкой диазометаном. Метиловые эфиры относительно устойчивы в кислой среде, но легко разрушаются при продолжительной обработке (обычно более 30 мин) водным раствором основания или, если требуется изотопная чистота, расщепления в присутствии других сложных эфиров, путем S_N2 -расщепления [72] подходящим нуклеофилом. Триптиметилная система (66) позволяет защитить карбоксильную группу к действию различных условий; эта защитная группа быстро снимается анионом метантиолата [308]. Относительная стабильность силиловых эфиров (67) карбоновых кислот {схема (152)} к действию азотистых оснований [309] и к мягким восстановителям [310] в совокупности с их быстрым расщеплением в мягких условиях обработкой метанолом или этанолом делают их весьма привлекательными защитными группами. Использование подобных сложных эфиров для защиты C-3 карбоксильной группы пенициллина в процессе иминохлоридного расщепления боковой цепи послужило главным, что позволило реально осуществить [311] к 6-аминопенициллановой кислоте {схема (153)}. Аналогичный подход позволил значительно улучшить [311] методику, выход и качество продукта при синтезе 7-аминоцефалоспоровановой кислоты.

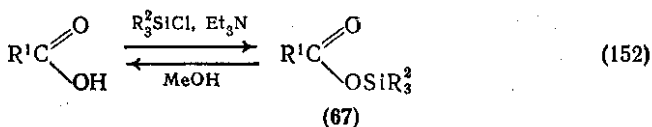


Таблица 9.1.3. Защитные группы, используемые для защиты карбоксильной функции в карбоновых кислотах

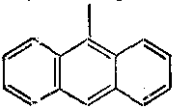
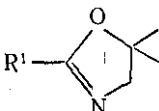
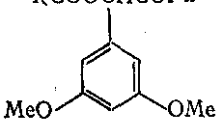
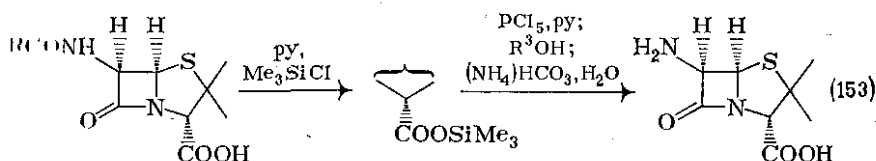
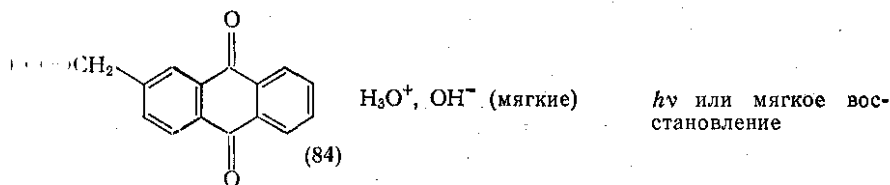
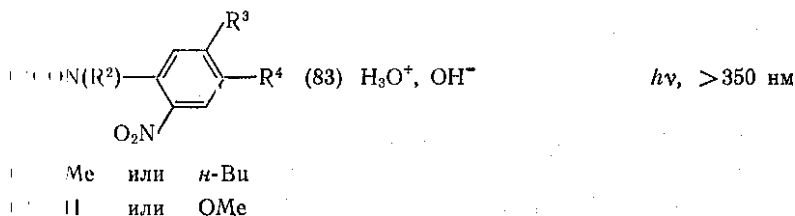
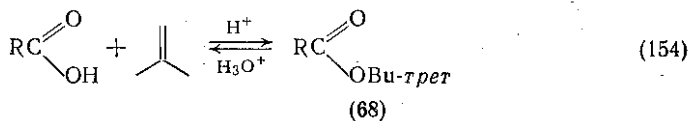
Защищенная кислота	Условия сохранения защитной группы	Условия расщепления
RCOOMe RCOOCH_2 	(65) H_3O^+ , HO^- (мягкие)	HO^- , X^-
$\text{R}^1\text{COOSiR}_3^2$	(66) H_3O^+ , HO^- (мягкие)	MeS^-
RCOOBu-трет	(67) N-Хлорсукцинимид, R^3NH_2 , PCl_5	MeOH
RCOSBu-трет	(68) HO^-	H_3O^+
RCOOPh	(69) H_3O^+ , HO^-	Hg^{2+}
$\text{RCOOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ar}$	(70) H_3O^+ , HO^- (мягкие)	HOO^- , pH 10,5
$\text{RCOOCH}_2\text{SMe}$	(71) H_3O^+ , HO^- (очень мягкие)	1,5-Диазобисцикло-[4,3,0]нонен-5; CN^- , H_2O
$\text{RCOOCH}_2\text{COPh}$	(72) HO^- (мягкие)	См. схему (156)
$\text{RCOOCH}_2\text{CCl}_3$	(73) H_3O^+ , HO^- (мягкие)	Zn , AcOH ; NaSPh
$\text{RCOO}(\text{CH}_2)_2\text{X}$	(74) H_3O^+ , OH^- (мягкие)	Zn , AcOH
$\text{RCOO}(\text{CH}_2)_{4-5}\text{X}$	(75) H_3O^+ , OH^- (мягкие)	Na_2CS_3
	(76) H_3O^+ , OH^- (мягкие)	Na_2S
$\text{RCON}(\text{Pr-изо})\text{NH}(\text{Pr-изо})$	(77) LiAlH_4 , R^2MgX	R^2OH , H^+
$\text{RCOOCH}_2\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OMe}$	(78) H_3O^+ , HO^-	Ce(IV) , Pb(OAc)_4 , N-бромсукцинимид
$\text{RCOOCH}(\text{Me})\text{COPh}$	(79) H_3O^+ , OH^- (мягкие)	$h\nu$, $>313 \text{ nm}$
RCOOCHCOPh	(80) H_3O^+ , OH^- (мягкие)	$h\nu$, $>313 \text{ nm}$
	(81) H_3O^+ , OH^- (мягкие)	$h\nu$, $>320 \text{ nm}$
$\text{RCOOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)-\text{Pol}$	(82) H_3O^+ , OH^- (мягкие)	$h\nu$, $>320 \text{ nm}$

Табл. 9.1.3 (продолжение)

Защищенная кислота	Условия сохранения защитной группы	Условия расщепления
--------------------	------------------------------------	---------------------

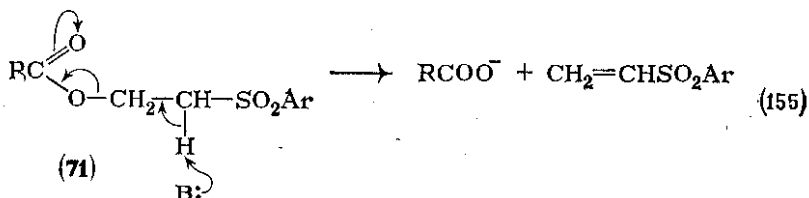


tert -Бутиловые эфиры кислот (68) получают катализируемым этой присоединением 2-метилпропена к карбоновым кислотам; реакцией хлорангида кислоты с tert -бутилатом лития или перэтерификацией в присутствии молекулярных сит. Эти эфиры устойчивы к основному гидролизу, однако легко расщепляются кислотой по реакции обратной их образованию (154)}.

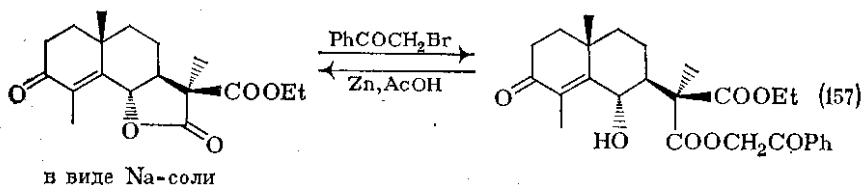
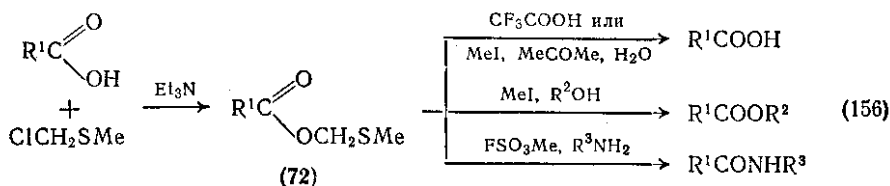


Бутиловые эфиры (70) были предложены [314] для защиты оксильной группы в пептидном синтезе, так как их расщепление под действием высоконуклеофильного гидроперокси-аниона идет в мягких условиях без рацемизации. 1,5-Диазабик[4.0]нонен-5 легко и быстро элиминирует карбоксилатные группы из 2-толуол- n -сульфонилэтиловых эфиров (71) {схема}. Этот альтернативный метод расщепления [217] позволяет избежать риска вторичного гидролиза при применении водного раствора [315].

Метилтиометилловые эфиры (72) проявляют нормальную устойчивость к действию оснований, однако легко расщепляются в нейтральных или кислых условиях [316] {схема (156)}. Фенациловые эфиры карбоновых кислот (73) получают при реакции фенацилбромидом с солью кислоты [317] или, что более удобно, прямой реакцией, катализируемой фторид-ионом [238]. Эти эфиры расщепляются при комнатной температуре цинком в уксусной кислоте. Следует отметить их применение для образования γ -гидроксисложных эфиров из γ -лактонов {уравнение (157)}, иначе говоря, для непрямого трансформации. Трихлорэтиловые эфиры (74) также лабильны по отношению к восстановлению, как элегантно показано в полном синтезе [318] цефалоспорины С. Изучено применение этих сложных эфиров в пептидном синтезе [319].

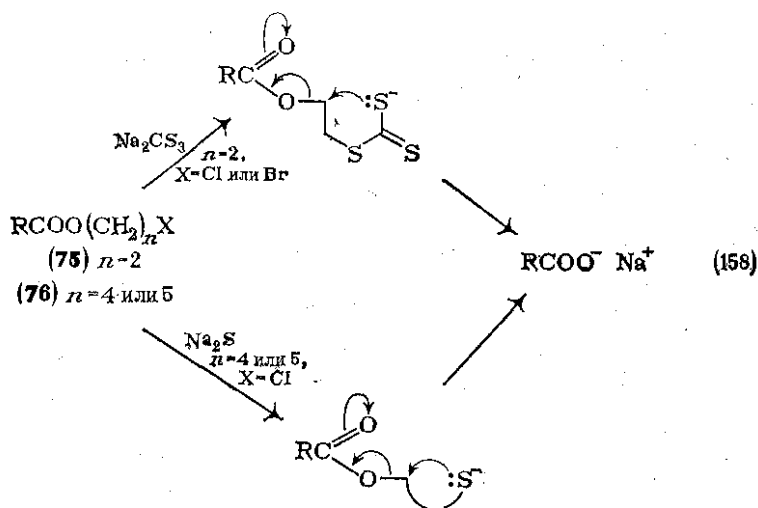


Дианион тритиокарбоната мягко расщепляет 2-галогенэтиловые сложные эфиры (75) {схема (158)}, что показывает [320] потенциальную возможность использования таких защитных групп. В сходной реакции [321] сульфид натрия расщепляет ω -хлоралкиловые сложные эфиры (76).



Детально исследовано [322] использование оксазолинов (77) для защиты кислот от действия реактивов Гриньяра или гидридных восстанавливающих агентов. Для защиты кислот рекомендован также N,N-диизопропилгидразид [323]. Получаемые гидразиды (78) гладко регенерируют исходные кислоты при обработке различными окислителями [324], причем гидразидный фрагмент отщепляется в виде газообразных продуктов. Заслуживает внима-

качестве УФ-фотолабильных защитных групп рекомендованы ценные фенацетимидовые эфиры (79) [325], (80) [325], (81) [327] (см. табл. 9.1.3). Сходные свойства были описаны для пептидов (83) [328]. В процессе пептидного синтеза карбоксильную группу можно защищать превращением в гидроксиметилантранилатные эфиры (84). Такие эфиры легко расщепляются при нагревании или при мягком восстановлении [329].



House, «Modern Synthetic Reactions», 2nd edn., W. A. Benjamin, Menlo Park, California, 1972.

W. A. Fieser and L. F. Fieser, «Reagents for Organic Synthesis», Wiley-Interscience, New York, vols. 1—6, 1967—1977 [*Л. Фишер, М. Фишер. Реагенты органического синтеза. Пер. с англ./Под ред. И. Л. Кнунянца, Р. Г. Коржикова, т. 1—7. М., Мир, 1970—1978*].

Huehler and D. E. Pearson, «Survey of Organic Syntheses», Wiley-Interscience, New York, vol. 1, 1970 and vol. 2, 1977 [*К. Бюлер, Д. Пирсон. Синтезы. Пер. с англ. ч. 1—2. М., Мир, 1973*].

Harrison and S. Harrison, «Compendium of Organic Synthetic Methods», Interscience, New York, vol. 1, 1971 and vol. 2, 1974.

«Reports in Organic Synthesis», ed. J. McMurry and R. B. Miller, 1972; ed. R. B. Miller and L. S. Hegedus, 1973; ed. L. S. Hegedus and R. B. Miller, 1974; ed. R. B. Miller and L. G. Wade, 1975, Academic Press, New York.

«Organic Methods in Organic Chemistry», ed. W. Theilheimer, up to 1976, S. Karger, Basel, 1976.

Norman, «Principles of Organic Synthesis», Methuen, London, 1968.

«Chemistry of Carbon Compounds», 2nd edn., ed. S. Coffey, Part 1st, M. F. Ansell, Supplement to 1st/1st, Elsevier, Amsterdam, 1965 and

9. F. D. Gunstone, in «Aliphatic Chemistry», volume 1, chapter 3, ed. W. Parker, and volume 3, chapter 5, ed. A. McKillop, Specialist Periodical Reports, The Chemical Society, London, 1973 and 1975.
10. E. W. Colvin, in «Aliphatic Chemistry», volumes 1 and 2, ed. W. Parker, volumes 3 and 4, ed. A. McKillop, chapter 2, Specialist Periodical Reports, The Chemical Society, London, 1973, 1974, 1975, 1976.
11. «Oxidation in Organic Chemistry», part A, ed. K. B. Wiberg, Academic Press, New York, 1965.
12. J. Roček and C. S. Ng, J. Org. Chem., 1973, 38, 3348.
13. P. Eaton and R. H. Mueller, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 1014; «Oxidation in Organic Chemistry», part B, ed. W. S. Trahanovsky, Academic Press, New York, 1973.
14. D. I. Sam and H. E. Simmons, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 4024.
15. J. R. Ruhoff, Org. Synth. Coll. Vol. 2, 1943, 315 [Дж. Рухофф. Синтезы орг. препаратов. Сб. 2 — Пер. с англ./Под ред. Б. А. Казанского. М., Издательство, 1949, с. 571].
16. C. Moureu and R. Chaux, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1941, 166 [С. Муре, Р. Шо. Синтезы орг. препаратов, сб. 1. — Пер. с англ./Под ред. Б. А. Казанского. М., Издательство, 1949, с. 487].
17. E. Campaigne and W. M. LeSuer, Org. Synth. Coll. Vol. 4, 1963, 919.
18. E. J. Corey, N. W. Gilman, and B. E. Ganem, J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 5617.
19. T. A. Geissman, Org. Reactions, 1944, 2, 94 [Т. А. Гейсман. Орг. реакции, сб. 1. — Пер. с англ./Под ред. А. Я. Берлина. М., Издательство, 1948, с. 106].
20. S. Selman and J. F. Eastham, Quart. Rev., 1960, 14, 221.
21. P. Deslongchamps, P. Atlani, D. Fréhel, A. Malaval, and C. Moreau, Canad. J. Chem., 1974, 52, 3691 и цитированные там работы.
22. T. Yamagishi, T. Yoshimoto, and K. Minami, Tetrahedron Letters, 1971, 2795.
23. C. H. Hassall, Org. Reactions, 1957, 9, 73; J. B. Lee and B. C. Uff, Quart. Rev., 1967, 21, 449.
24. Для теоретической модели см. V. A. Sioute, M. A. Winnik, and I. G. Crizmadia, J. Amer. Chem. Soc., 1974, 96, 6388.
25. M. J. Bogdanowicz, T. Amberlang, and B. M. Trost, Tetrahedron Letters, 1973, 923; E. J. Corey, Z. Arnold, and J. Hutton, *ibid.*, 1970, 307; E. J. Corey and R. Noyori, *ibid.*, 1970, 311.
26. A. McKillop, B. P. Swann, and E. C. Taylor, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 3340.
27. P. R. Story, B. Lee, C. E. Bishop, D. D. Denson, and P. R. Busch, J. Org. Chem., 1970, 35, 3059 и цитированные там работы; P. R. Story and P. Busch, in «Advances in Organic Chemistry», ed. E. C. Taylor, Wiley-Interscience, 1972, volume 8, p. 67; B. Lee, P. R. Story, and J. E. Sanderson, J. Org. Chem., 1976, 41, 2314.
28. G. Quinkert, Angew. Chem. Internat. Edn., 1965, 4, 211.
29. R. G. Carlson, J. H. A. Huber, and D. E. Henton, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 223.
30. G. K. Chip and T. R. Lynch, Canad. J. Chem., 1974, 52, 2249.
31. R. C. Fuson and B. A. Bull, Chem. Rev., 1934, 15, 275.
32. L. I. Smith, W. W. Prichard, and L. J. Spillane, Org. Synth. Coll. Vol. 3, 1955, 302.
33. E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, N. W. Gilman, S. A. Roman, and B. W. Erickson, J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 5618.
34. R. D. Clark and C. H. Heathcock, Tetrahedron Letters, 1974, 1713, 2027.
35. J. J. Borowitz, V. Bandurco, M. Heyman, R. D. G. Rigby, and S. Ueng, J. Org. Chem., 1973, 38, 1234 и цитированные там работы; J. R. Mahajan and H. C. Araujo, Synthesis, 1976, 111.
36. J. Becker and G. Ohtoff, Helv. Chim. Acta, 1971, 54, 2889.
37. R. A. Wohl, Helv. Chim. Acta, 1973, 56, 1826; Tetrahedron Letters, 1973, 3111.
38. J. R. Schaeffer and A. O. Snoddy, Org. Synth. Coll. Vol. 4, 1963, 19.
39. J. Roček and A. Riehl, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 6691; J. Org. Chem., 1967, 32, 3569.

- 40 H. Kojima, S. Takahashi, and N. Hagihara, *Tetrahedron Letters*, 1973, 1991.
- 41 K. E. Hamlin and A. W. Weston, *Org. Reactions*, 1957, 9, 1 [К. Э. Хэмлин, А. У. Уэстон. *Орг. реакции*, сб. 9. — Пер. с англ./Под ред. И. Ф. Луценко. М., Издательство, 1959, с. 7].
- 42 P. G. Gassman and F. V. Zalar, *Tetrahedron Letters*, 1964, 3251 и цитированные там работы.
- 43 L. V. Brown, *Synthesis*, 1975, 358; M. Carmack and M. A. Spielman, *Org. Reactions*, 1946, 3, 83 [М. Кармак, М. А. Шпильман. *Орг. реакции*, сб. 3. — Пер. с англ./Под ред. К. А. Кочешкова. М., Издательство, 1951, с. 88].
- 44 A. S. Kende, *Org. Reactions*, 1960, 11, 261 [Э. С. Кенде. *Орг. реакции*, сб. 11. — Пер. с англ./Под ред. И. Ф. Луценко. М., Мир, 1965, с. 267]; для примеров см. D. W. Goheen and W. R. Vaughan, *Org. Synth. Coll. Vol.* 4, 1963, 594, and C. Rappe, *Org. Synth.*, 1973, 53, 123.
- 45 I. G. Donaruma and W. Z. Heldt, *Org. Reactions*, 1960, 11, 1; D. H. R. Barton, M. J. Day, R. H. Hesse, and M. M. Pechet, *Chem. Comm.*, 1971, 945 [И. Г. Донарума, В. З. Хельдт. *Орг. реакции*, сб. 11. — Пер. с англ./Под ред. И. Ф. Луценко. М., Мир, 1965, с. 7].
- 46 P. A. S. Smith, in «Molecular Rearrangements», ed. P. de Mayo, Wiley-Interscience, New York, 1963, volume 1, p. 501.
- 47 R. U. Lemieux and E. von Rudloff, *Canad. J. Chem.*, 1955, 33, 1701, 1710; R. von Rodloff, *ibid.*, p. 1714; S. W. Pelletier, K. N. Iyer, and C. W. J. Chang, *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 3535.
- 48 A. McKillop, O. H. Oldenzel, R. L. Robey, B. P. Swann, and E. C. Taylor, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1971, 93, 7331.
- 49 A. McKillop, *Pure Appl. Chem.*, 1975, 43, 463.
- 50 J. B. Bush and H. Finkbeiner, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, 90, 5903.
- 51 E. I. Heiba, R. M. Dessau, and W. J. Koehl, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, 90, 5905; E. I. Heiba, R. M. Dessau, and P. G. Rodewald, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, 96, 7977.
- 52 M. Okano, *Chem. and Ind. (London)*, 1972, 423.
- 53 U. H. Vogel, *Synthesis*, 1970, 99.
- 54 P. L. Southwick, *Synthesis*, 1970, 628.
- 55 I. I. Nikishin, M. G. Vinogradov, and T. M. Fedorova, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1973, 693.
- 56 T. Эйбус, А. Л. Ланидус, К. В. Пузицкий, Б. К. Нефедов. — *Усп. химии*, 1971, 40, 806; 1973, 42, 442.
- 57 A. Schoenberg, I. Bartoletti, and R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 3318; A. Schoenberg and R. F. Heck, *ibid.*, p. 3327.
- 58 T. Tsuji, «Organic Synthesis by Means of Transition Metal Complexes», Springer-Verlag, Berlin, 1975; A. P. Kozikowski and H. F. Wetter, *Synthesis*, 1976, 411; L. Cassar, P. Chiusoli, and F. Guerrieri, *ibid.*, 1973, 509; C. W. Bird, *Chem. Rev.*, 1962, 62, 283; C. W. Bird, «Transition Metal Intermediates in Organic Synthesis», Logos Press, London, 1967; R. F. Heck, *Adv. Catalysis*, 1977, 26, 323.
- 59 P. Collman, S. R. Winter, and R. G. Komoto, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 95, 249; J. P. Collman, *Accounts Chem. Res.*, 1975, 8, 342.
- 60 R. Kell and F. J. McQuillin, *J. C. S. Perkin I*, 1972, 2096.
- 61 W. Haaf, *Org. Synth.*, 1966, 46, 72.
- 62 H. Koch and W. Haaf, *Org. Synth.*, 1964, 44, 1.
- 63 K. Bott, *Chem. Ber.*, 1967, 100, 978; K. Bott and H. Hellman, in «Newer Methods of Preparative Organic Chemistry», ed. W. Foerst, Academic Press, New York, 1977, vol. 6, p. 67.
- 64 Y. Souma, H. Sano, and I. Iyoda, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 2016.
- 65 A. S. Kharasch and O. Reinmuth, «Grignard Reactions of Nonmetallic Substances», Prentice-Hall, New Jersey, 1954, pp. 913—960.
- 66 I. Gilman and J. W. Morton, *Org. Reactions*, 1955, 8, 258 [Г. Гилман. *Орг. реакции*, сб. 8. — Пер. с англ./Под ред. Ю. А. Арбузова. М., Издательство, 1966, с. 333].
- 67 J. Corey and R. H. K. Chen, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 4086.

68. J. F. Normant, G. Cahlez, C. Chuit, and J. Villieras, *J. Organometallic Chem.*, 1973, 54, C53.
69. H. J. Bestmann, Th. Denzel, and H. Salbaum, *Tetrahedron Letters*, 1974, 1275.
70. E. Berliner, *Org. Reactions*, 1949, 5, 229 [Э. Берлинер. Орг. реакции, сб. 5. М., Издательнлит, 1951, с. 195]; A. G. Peio, in «Friedel Crafts and Related Reactions», ed. G. A. Olah, Wiley-Interscience, 1963, volume III, chapter 34; see also G. A. Olah and J. A. Olah, *ibid.*, chapter 39.
71. E. K. Euranto, in «The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters», ed. S. Patai, Wiley-Interscience, New York, 1969, chapter 11.
72. J. McMurry, *Org. Reactions*, 1976, 24, 187.
73. F. Elsinger, J. Schreiber, and A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, 1960, 43, 113.
74. P. D. G. Dean, *J. Chem. Soc.*, 1965, 6655.
75. J. McMurry and G. B. Wong, *Synth. Comm.*, 1972, 2, 389.
76. G. J. Feutrill and R. N. Mirrington, *Austral. J. Chem.*, 1972, 25, 1731.
77. P. A. Bartlett and W. S. Johnson, *Tetrahedron Letters*, 1970, 4459.
78. P. Müller and B. Siegfried, *Helv. Chim. Acta*, 1974, 57, 987.
79. P. S. Manchand, *Chem. Comm.*, 1971, 667.
80. D. H. Miles and E. J. Parish, *Tetrahedron Letters*, 1972, 3987; E. J. Parish and D. H. Miles, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 1223.
81. M. E. Jung and M. A. Lyster, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1977, 99, 968.
82. R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.*, 1973, 33, 145.
83. I. Shahak and Y. Sasson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 95, 3440; об амид-анионах см. также: E. H. White, *ibid.*, 1955, 77, 6011.
84. P. G. Gassman, P. K. G. Hodgson, and R. J. Balchunis, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1976, 98, 1275; для затрудненных эфиров см.: P. G. Gassman and W. W. Schenk, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 918.
85. H. L. Vaughn and M. D. Robbins, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 1187.
86. T. Mukaiyama, K. Kamio, S. Kobayashi, and H. Takei, *Chem. Letters*, 1973, 357.
87. S. E. Diamond, B. Grant, G. M. Tom, and H. Taube, *Tetrahedron Letters*, 1974, 4025.
88. S. Paraskewas, *Synthesis*, 1974, 574.
89. G. Jones, *Org. Reactions*, 1967, 15, 204.
90. F. W. Bergstrom, *Chem. Rev.*, 1944, 35, 153.
91. A. P. Krapcho and D. S. Kashdan, *Tetrahedron Letters*, 1975, 707.
92. B. M. Trost and T. J. Fullerton, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 95, 292; B. M. Trost and T. J. Dietsche, *ibid.*, p. 8200; B. M. Trost and P. E. Strege, *ibid.*, 1977, 99, 1649.
93. A. P. Krapcho and A. J. Lovey, *Tetrahedron Letters*, 1973, 957.
94. A. P. Krapcho, E. G. E. Jahngen, A. J. Lovey, and F. W. Short, *Tetrahedron Letters*, 1974, 1091; C. Liotta and F. L. Cook, *ibid.*, p. 1095; D. H. Hunter and R. A. Perry, *Synthesis*, 1977, 37.
95. Y.-N. Kuo, F. Chen, C. Ainsworth, and J. J. Bloomfield, *Chem. Comm.*, 1971, 136.
96. B. M. Trost, H. C. Arndt, P. E. Strege, and T. R. Verhoeven, *Tetrahedron Letters*, 1976, 3477; B. M. Trost and T. R. Verhoeven, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1977, 99, 3867.
97. См., однако: H. D. Durst *et al.* *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 3271.
98. C. P. Casey and D. F. Marten, *Tetrahedron Letters*, 1974, 925, S. Kobayashi, H. Takei and T. Mukaiyama, *Chem. Letters*, 1973, 1097.
99. R. M. Coates and J. E. Shaw, *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 2597, 2601.
100. K. K. Knulson and J. E. Shaw, *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 1151.
101. H. Stetter, in «Newer Methods of Preparative Organic Chemistry», ed. W. Foerster, Academic Press, New York, 1963, volume 2, p. 51.
102. A. I. Meyers, «Heterocycles in Organic Synthesis», Wiley-Interscience, New York, 1974.
103. D. R. White and D. K. Wu, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1974, 988.
104. H. Wynberg and A. Logothetis, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, 78, 1958.
105. A. I. Meyers and D. Haidukewych, *Tetrahedron Letters*, 1972, 3031.

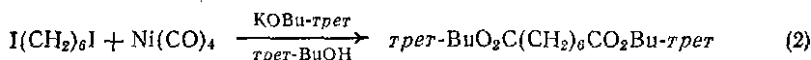
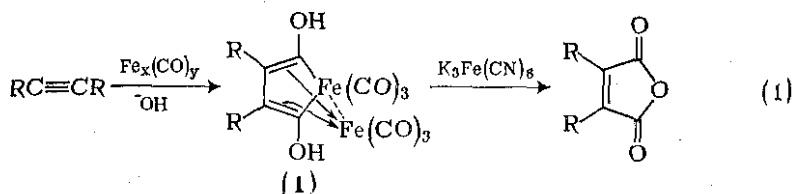
- W. Collington, Chem. and Ind. (London), 1973, 987; A. I. Meyers and D. Mihelich, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, 15, 270.
- I. Meyers, G. Knaus, and K. Kamata, J. Amer. Chem. Soc., 1974, 96, 6508.
- I. Meyers and G. Knaus, J. Amer. Chem. Soc., 1974, 96, 6508.
- I. Meyers and K. Kamata, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 2290.
- Schölkopf, R. Schröder, and D. Stafforst, Annalen, 1974, 44.
- R. Malone and A. I. Meyers, J. Org. Chem., 1974, 39, 618.
- R. Malone and A. I. Meyers, J. Org. Chem., 1974, 39, 623.
- A. Carey and A. S. Court, J. Org. Chem., 1972, 37, 1926; P. F. Jones and F. Lappert, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 526; D. Seebach, B.-Th. Gröbel, K. Beck, M. Braun, and K.-H. Geiss, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, 11, 443.
- Mikolajczyk, S. Grzejszczak, A. Zatorski, and B. Mlotkowska, Tetrahedron Letters, 1976, 2731.
- Corey and G. Märkl, Tetrahedron Letters, 1967, 3201.
- Yura and G. Tsuchihashi, Tetrahedron Letters, 1972, 1383.
- Yura, S. Furukawa, and G. Tsuchihashi, Chem. Letters, 1974, 659.
- Carpino, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 599.
- Taylor, R. L. Robey, and A. McKillop, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, 15, 48; E. C. Taylor, R. L. Robey, D. K. Johnson, and A. McKillop, Org. Chem., 1976, 55, 73.
- Taylor, R. L. Robey, and A. McKillop, J. Org. Chem., 1972, 37, 2798.
- Carpino, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 601.
- Cope, H. L. Holmes, and H. O. House, Org. Reactions, 1957, 9, 107.
- Н. Кон, Х. Л. Холмс, Г. О. Хаус, Орг. реакции, сб. 9. — Пер. с англ./Под ред. Ф. Луценко, М., Издательство, 1959, с. 125].
- Greger, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 1396.
- Pfeffer and L. S. Silbert, J. Org. Chem., 1970, 35, 262.
- Angelo, Bull. Soc. chim. France, 1970, 1848; S. Watanabe, K. Suga, T. Fujimori, and K. Fujiyoshi, Israel J. Chem., 1970, 8, 731.
- Greger, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 1397; Org. Synth., 1970, 50, 58.
- Moersch and A. R. Burkett, J. Org. Chem., 1971, 36, 1149.
- Pfeffer, E. Kinsel, and L. S. Silbert, J. Org. Chem., 1972, 37, 1256.
- Pfeffer, L. S. Silbert, and E. Kinsel, Tetrahedron Letters, 1973, 1163 и описанные там работы; см. также: J. A. Katzenellenbogen and A. L. Crumrine, J. Amer. Chem. Soc., 1974, 96, 5662.
- Rathke, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 3222; Org. Synth., 1973, 53, 66.
- Rathke and A. Lindert, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 2318.
- Rathke and D. F. Sullivan, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 3050.
- Brown, M. M. Midland, and A. B. Levy, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 1105.
- Bridson, J. N. Calzada, H. C. Brown, M. M. Midland, and A. B. Levy, J. Org. Chem., 1973, 38, 2574.
- Thriner, Org. Reactions, 1942, 1, 1 [P. Шрайнер, Орг. реакции, сб. 1. — Пер. с англ./Под ред. А. Я. Берлина, М., Издательство, 1948, с. 9]; M. W. Rathke, Org. Reactions, 1975, 22, 423.
- Rathke and A. Lindert, J. Org. Chem., 1970, 35, 3966.
- Lappert and I. D. White, J. Org. Chem., 1974, 39, 269.
- W. H. C. Pease, Adv. Org. Chem., 1960, 2, 213; G. Quadbeck, in «Newer Methods of Preparative Organic Chemistry», ed. W. Foerst, Academic Press, New York, 1968, volume 2, p. 133.
- Pactzold and S. Kosma, Chem. Ber., 1970, 103, 2003.
- Vuille and A. Jacot-Guillarmod, Helv. Chim. Acta, 1974, 57, 1703; L. Vuille, R. Tabacchi, and A. Jacot-Guillarmod, ibid., p. 1713.
- A. Koppel and M. D. Kinnick, Tetrahedron Letters, 1974, 711.
- Bergelson and M. M. Shemyakin, in «Newer Methods of Preparative Organic Chemistry», ed. W. Foerst, Academic Press, New York, 1968, volume 5, 1151; in «The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters», ed. S. Patai, Wi-

9.2.1.1. Карбоксилирование и алкоксикарбонилирование

Карбоксильная группа может быть введена двумя путями. Первый путь состоит в применении монооксида углерода в присутствии катализатора, чаще всего металлоорганического соединения. Второй путь использует реакцию карбаниона с диоксидом углерода. Оба эти метода мы рассмотрим отдельно.

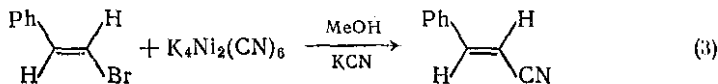
(1) Карбоксилирование монооксидом углерода

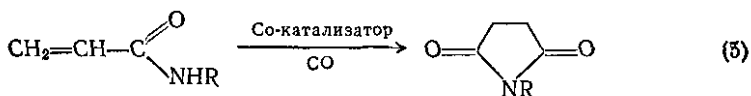
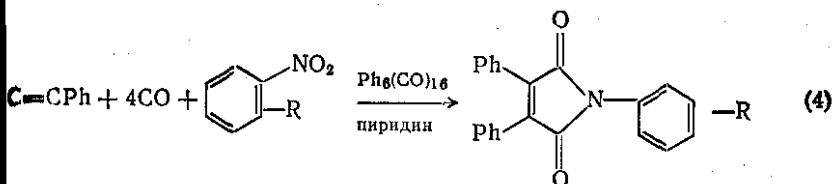
Этому важному методу получения дикарбоновых кислот посвящен обзор [1]. Типичный пример — синтез малеиновых ангидридов при реакции ацетилена с карбонилем железа в водной щелочи {схема (1)}. Продукт реакции (1) при окислении феррицианидом калия или азотной кислотой дает малеиновый ангидрид. Алкоксикарбонилирование органических галогенидов ($RHal$) карбонилем никеля и алкоксидом щелочного металла разработано Кори с сотр. [2] и другими авторами, и применяется для синтеза сложных эфиров дикарбоновых кислот {схема (2)}. Другие примеры применения этого метода даны в разд. 9.1.1 и 9.8.1.



Модификацией этого метода получают мононитрилы {схема (3)}. По-видимому, не существует ограничений для использования этой реакции для синтеза динитрилов, хотя в оригинальной работе таких примеров не представлено. Малейнимиды можно получать с высоким выходом [3] по реакции дифенилацетилена, монооксида углерода и ароматического нитросоединения с использованием гексадекакарбонилгексародия $[Rh_6(CO)_{16}]$ в качестве катализатора и третичным амином (пиридин, N-метилпирролидин) и качестве растворителя {схема (4)}. Монооксид углерода, по-видимому, выступает в этих реакциях как восстанавливающий и как карбонилирующий агент; механизм реакций сложен.

Алифатические α,β - и β,γ -непредельные амиды кислот взаимодействуют [4] с монооксидом углерода в присутствии подходящего кобальтового катализатора с образованием имидов янтарной или

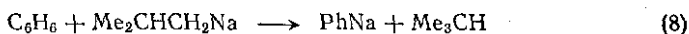
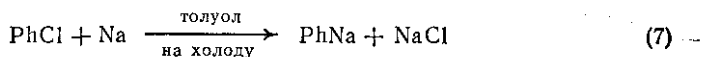
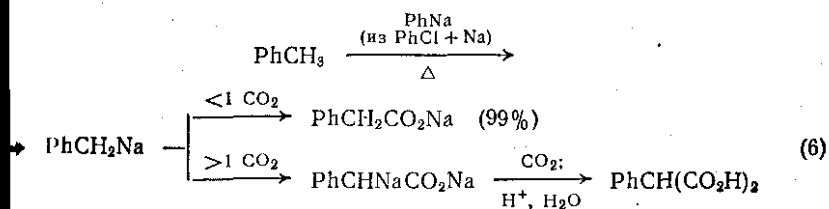




первой кислот. Лучшим катализатором здесь служит $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, и кобальт Ренея, и ацетат кобальта (II) также катализируют реакцию. N-Замещенные акриламиды с высоким выходом дают соответствующие сукцинимиды {схема (5)}. Аналогично, можно использовать и другие производные акриламида.

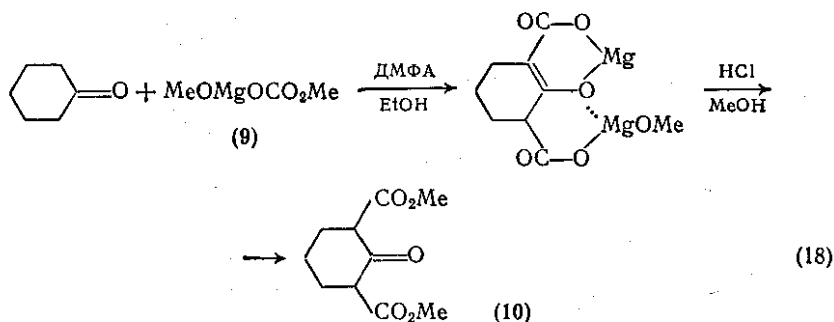
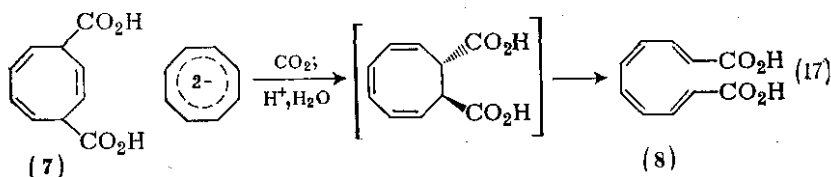
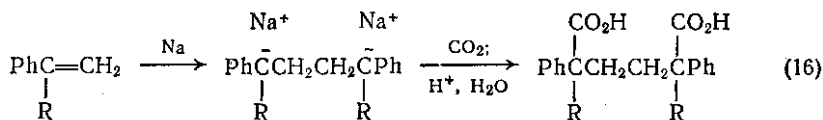
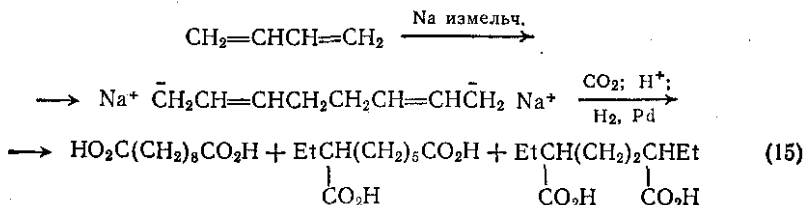
(2) Карбоксилирование диоксидом углерода

Преобразование металлорганических соединений в соли карбоновых кислот при взаимодействии с диоксидом углерода — хорошо известная реакция [5], с помощью которой {схема (6)} можно проводить как моно-, так и дикарбоксилирование. Образование дикарбоновой кислоты зависит от направления реакции первоначально образующейся натриевой соли фенилуксусной кислоты с избытком диоксида углерода, что приводит к динатриевому соленому фенилуксусной кислоты.



Получению натрий- и калийорганических соединений посвящен [6], где описаны и детали типичных экспериментальных приемов. Эти металлорганические соединения можно получать или реакцией доступных органических соединений (обычно галогенидов) со щелочным металлом, или реакцией трансметаллирования, которая в основном является кислотно-основной реакцией. Методы показаны на примере получения фенилнатрия {схемы (8)}.

Дианион циклооктатетраена реагирует с диоксидом углерода с образованием дикарбоновой кислоты [16], однако, как отмечалось в этой работе, ранее предложенная для этого продукта структура (7) [17] неверна. Альтернативная формула (8) согласуется с результатами по электроциклическому раскрытию кольца предшественника, имеющего *транс*-стереохимию, в соответствии с правилом Вудворда — Гофмана о сохранении орбитальной симметрии {схема (17)}.

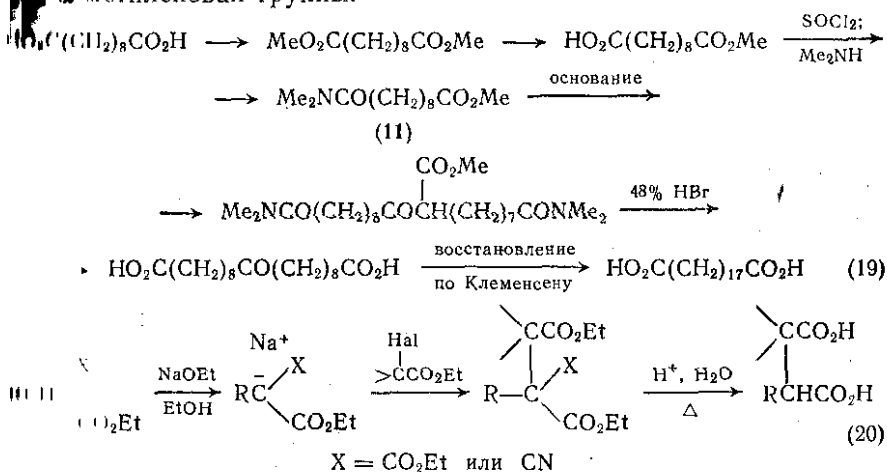


Эффективным реагентом для введения карбоксильной или алкоксикарбонильной группы в различные карбанионы является метилметоксимагний карбонат (ММК) (9). Обычно кетоны превращаются в сложные эфиры α -кетокислот, однако применение избытка ММК может привести к включению двух метоксикарбонильных групп, как, например, при получении синтетически важного диэфира (10) {схема (18)} [18].

9.2.1.2. Реакции конденсации

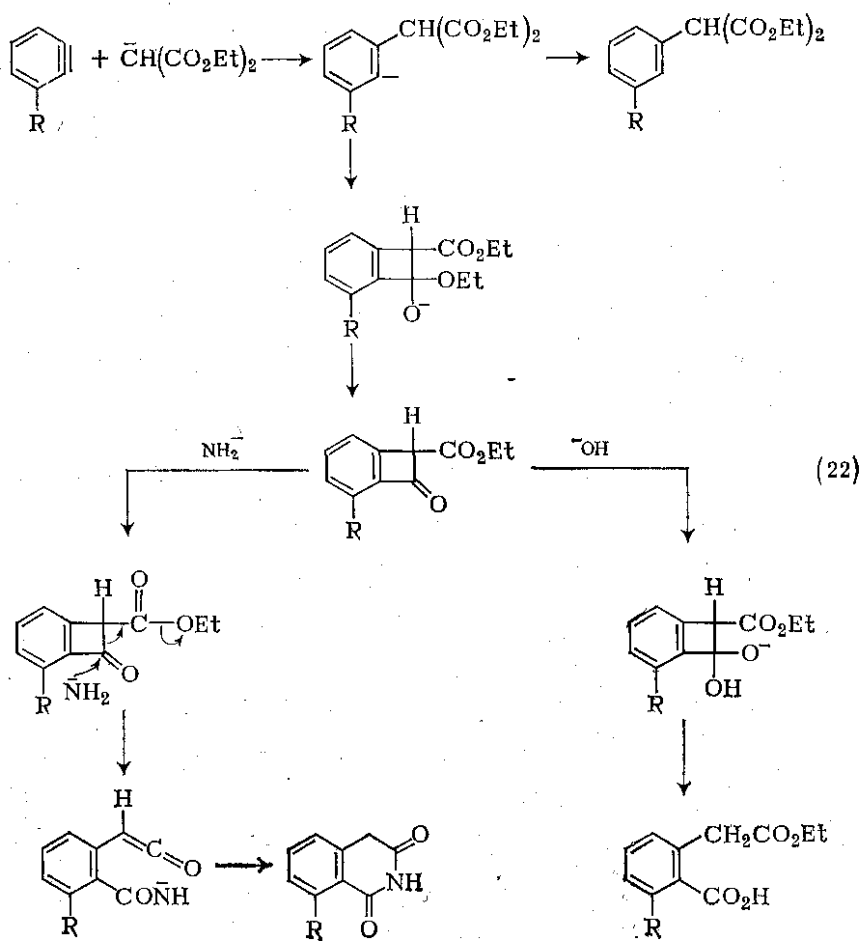
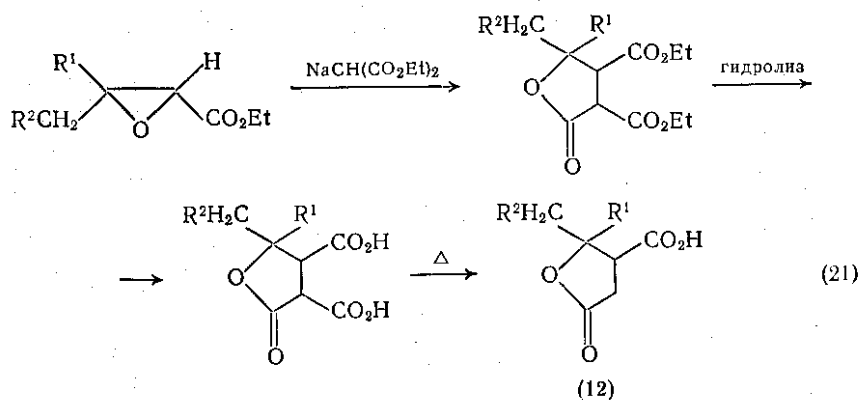
Большинство общих подходов к синтезу ди- и поликарбоновых кислот использует реакции конденсации [19]. Эти реакции включают сложноеэфирную конденсацию Кляйзена [20] и различные реакции производных малоновой и щавелевой кислот. Некоторые реакции производных малоновой и щавелевой кислот мы обсудим здесь, часть других реакций будет включена в разд. 9.2.3.5 и 9.2.3.6.

Производные дикарбоновых кислот с длинной цепью получают доступных производных дикарбоновых кислот в результате сложноефирной конденсации Кляйзена. Можно использовать, например, N,N-диметилсебацат (11) {схема (19)} [21], так как конденсацию вовлекают только сложноеэфирная и соседняя с α -метиленовая группы.



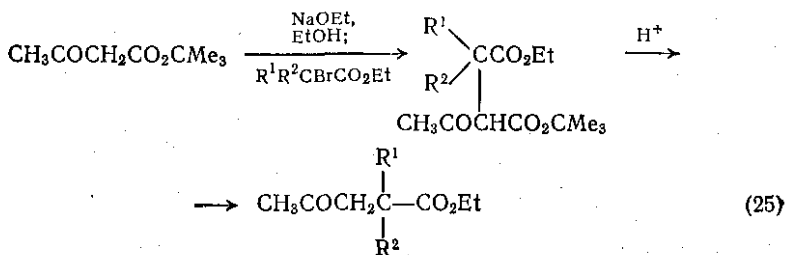
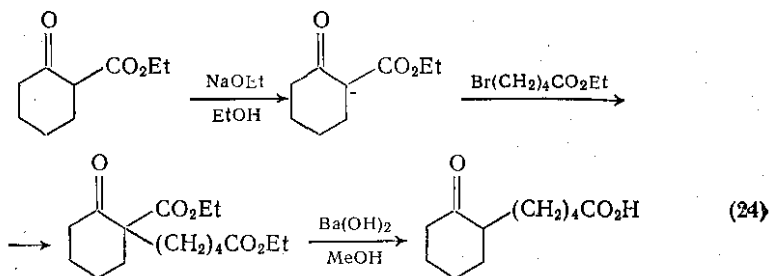
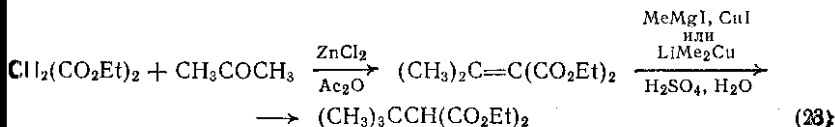
Алкилирование анионов, получаемых из эфиров малоновой кислоты или этилцианоацетата, широко используется для синтеза карбоновых кислот, и как видно из схемы (20), может также использоваться [19] для получения дикарбоновых кислот. Альтернативное способ алкилирования с использованием реакции Михаэля описан в разд. 9.2.1.3. При использовании в качестве алкилирующих агентов соответствующих сложных эфиров галогеноксида (20) этот метод в принципе может позволить получить различные ди- и поликарбоновые кислоты.

Другое применение диэтилмалоната более специфично, так как реакция [22] диэтилнатриймалоната с соответствующим образом подобранными этилглицидатами приводит к α,β -диэтоксикарбонил- γ -лактонам, которые при последующем гидролизе превращаются в параконовые кислоты (12) {схема (21)}. Обработка карбоновых кислот полифосфорной кислотой дает соответствующий циклопентен-2-оны-1, включая дигидрожасмон.



Дегидробензолы реагируют с малоновыми эфирами, давая продукты гомофталевой кислоты [23]. Например, реакция диэтилмалоната с *o*-броманизолом в тетрагидрофуране в присутствии натрия с выходом 60% дает 3-метоксигомофталимид; при изменении условий реакции могут появляться другие продукты. В использовании в качестве источника дегидробензола бромбензол в качестве растворителя гексаметапола основными продуктами реакции являются диэтилфенилмалонат (20%), моноэтилфталат (10%) и гомофталимид (50%). Механизм образования продуктов показан на схеме (22).

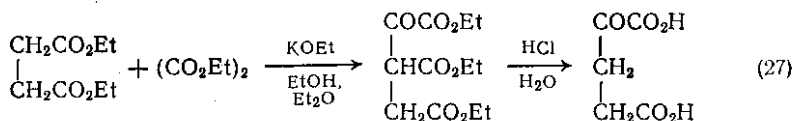
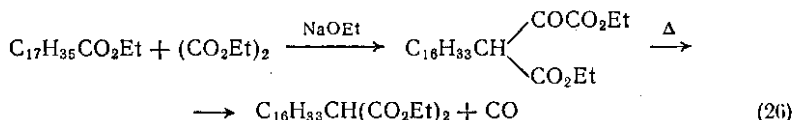
Для синтеза замещенных малоновых эфиров можно использовать [24] прямое алкилирование диэтилнатриймалоната, однако оно не совсем удачно, так как часто приводит к побочным продуктам, получающимся за счет дегидрогалогенирования алкилгалидов. Несколько примеров этой реакции, которая будет рассмотрена в разд. 9.2.3.6, приведено в Organic Syntheses. Реакции алкилирования можно до некоторой степени избежать при использовании сопряженного присоединения реактива Гриньяра к элиденмалонату, как, например, в синтезе *трет*-бутилмалоната [28] присоединением метилмагнийиодида к изопропилиденмалонату {схема (23)}. Сопряженное присоединение реактива Гриньяра к α,β -ненасыщенным сложным эфирам служит основной реакцией; ее можно значительно ускорить [26] в присутствии



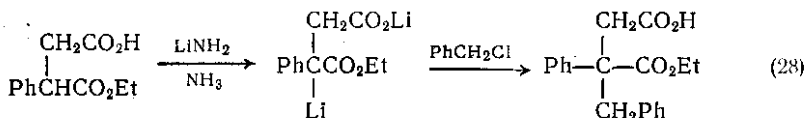
1% (мол.) хлорида меди(I). В частности [27], такие медьорганические реагенты, как LiMeCu и $\text{MeCuP}(\text{C}_4\text{H}_9)_3$, селективно присоединяются к β -углеродному атому α, β -ненасыщенных кетонов, обеспечивая потенциальное расширение метода по реакциям, аналогичным приведенным на схеме (23).

Для получения производных дикарбоновых кислот можно также использовать алкилирование сложных эфиров β -кетокислот {схемы (24) и (25)}. В общем случае продукты этих реакций подвергаются дальнейшим превращениям или, как это показано на схеме (24), используются для получения кетокислот [29].

Для получения производных сложных эфиров малоновой кислоты можно использовать диэтилоксалат [30], проводя сложноэфирную конденсацию Кляйзена и последующее термическое декарбонилирование {схема (26)}. Это достаточно общий метод введения этоксикарбонильной группы. Другие примеры, не относящиеся к синтезу производных ди- и поликарбоновых кислот, обсуждаются в разд. 9.2.3.5. Применение сложных эфиров, таких, как диэтилсукцинат {схема (27)}, может приводить к получению α -оксопроизводных дикарбоновых кислот [31] путем гидролиза промежуточного сложного эфира β -оксополикарбоновой кислоты.

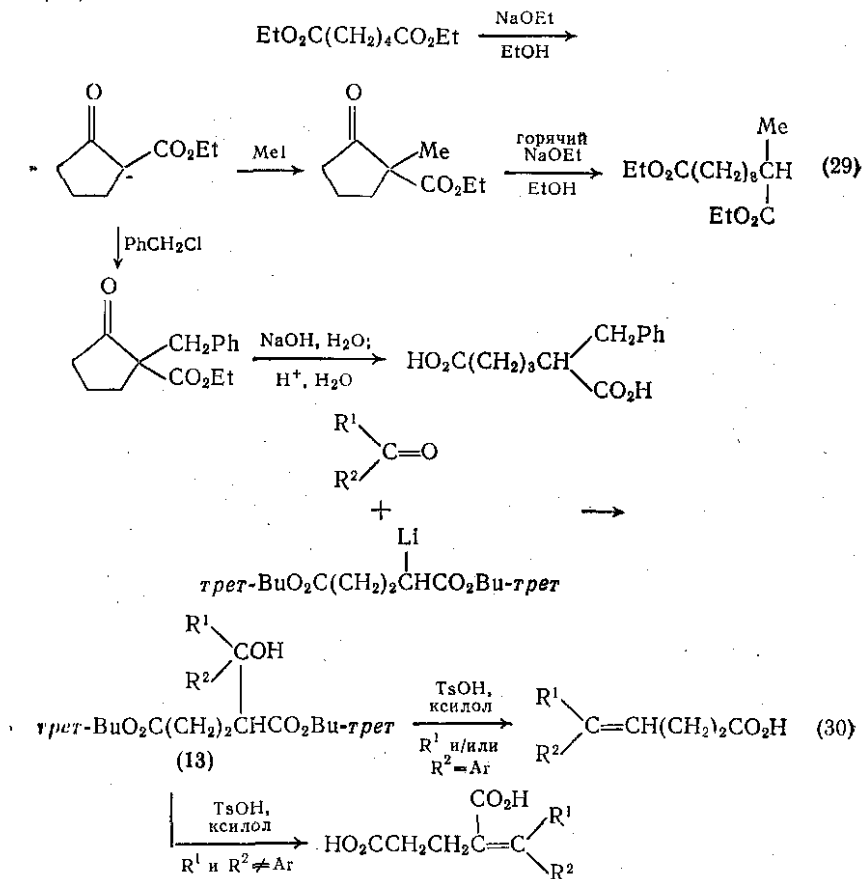


Алкильные производные янтарной кислоты можно получать [32] алкилированием дианиона, в свою очередь полученного из моноэтилсукцината; алкилирование протекает региоспецифично {схема (28)} по соседнему со сложноэфирной группой углеродному атому. Другие α -алкильные производные адипиновой и пимелиновой кислот можно получать [33] более сложной последовательностью реакций {схема (29)}, так как в этом случае анионы легко вступают в циклизацию по Дикману.



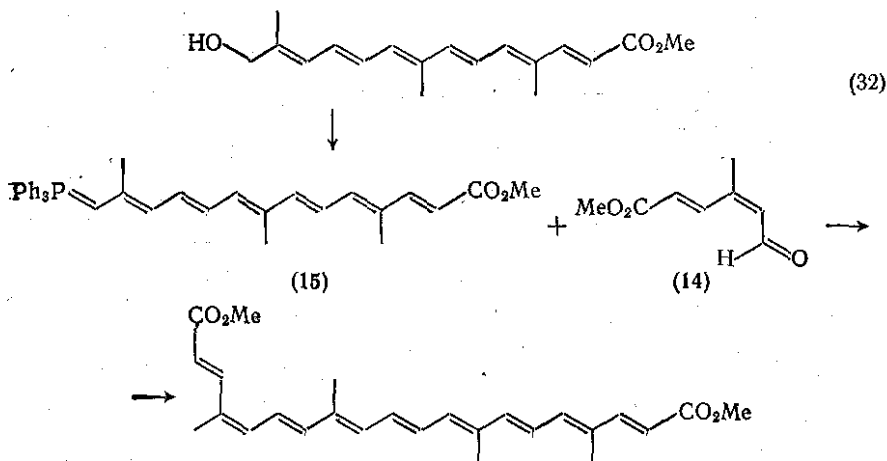
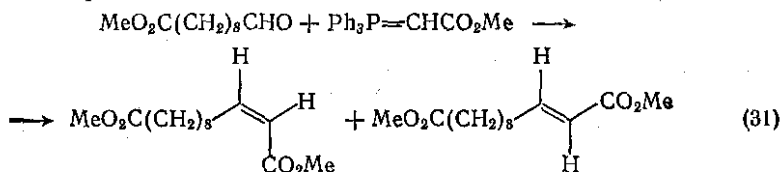
Реакции, аналогичные схеме (28), могут использоваться для синтеза сложных эфиров ненасыщенных дикарбоновых кислот. Например, в результате реакции [34] монолитиевого производного ди-*трет*-бутилглутарата с различными кетонами с прекрасными

получаются сложные эфиры гидроксидикарбоновых кислот (13).



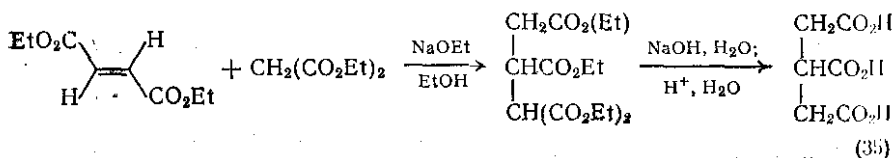
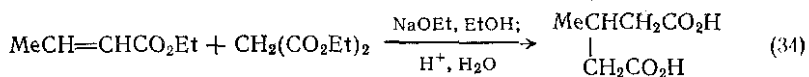
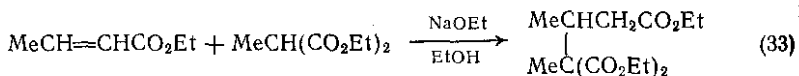
Гидролиз сложных эфиров (13) с одновременной дегидратацией приводит к ненасыщенным производным глутаровой кислоты, если заместители R^1 или R^2 не ароматической природы {схема (30)}. Но если один из этих заместителей ароматический, то гидролиз сопровождается не только дегидратацией, но и декарбоксилизмом и приводит к ненасыщенным монокарбоновым кислотам. Реакция Виттига — важнейший общий метод региоспецифического синтеза сложных эфиров α, β -ненасыщенных и полиеновых дикарбоновых кислот [35]. В типичном синтезе {схема (31)} [36], как и многих подобных случаях, продукт реакции является смесью *транс*-изомеров, которые в данном конкретном случае можно очистить дробной кристаллизацией. Особенно широко реакция Виттига применяется в синтезе каротиноидов; в некоторых случаях в этих синтезах используются производные ненасыщенных

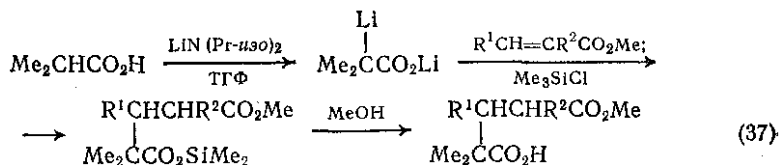
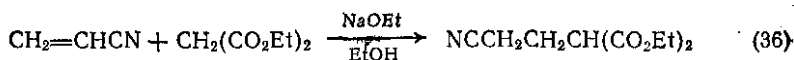
дикарбоновых кислот. В качестве типичного примера приведем синтез природного биксина {схема (32)} [37]: ключевой интермедиат 5-метоксикарбонил-3-метилпента-*цис*-2-*транс*-4-диеналь (14), как показано на схеме, конденсируется с илидом (15) в стандартных условиях реакции Виттига.



9.2.1.3. Реакции Михаэля

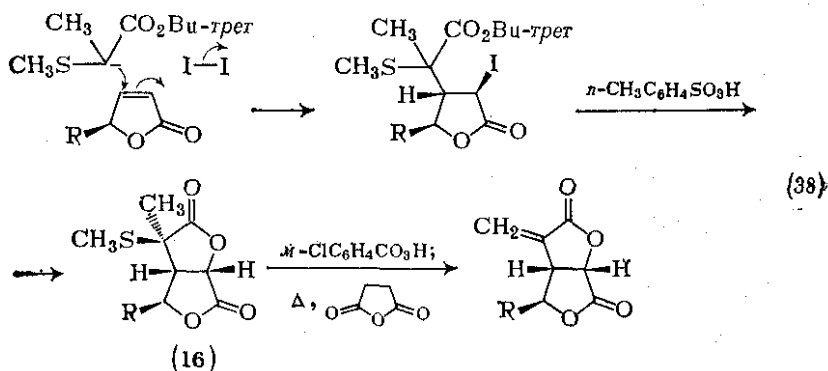
Реакция Михаэля (см. обзор [38]) используется для получения различных ди- и поликарбоновых кислот. В этом разделе мы рассмотрим несколько типичных примеров этой реакции. Малонат-анион присоединяется к сложным эфирам [39] и нитрилам [40] α,β -ненасыщенных кислот с образованием продуктов, дающих при гидролизе производные глутаровой кислоты {схемы (33)–(36)}.





Глутаровые кислоты можно также получить [41] присоединением дианионов карбоновых кислот к α,β -ненасыщенным сложным амам {схема (37)}. Дианион изомасляной кислоты получают в тетрагидрофуране при 0°C с использованием двух эквивалентов метиллития; вслед за присоединением по Михаэлю следует триметилсилилирование продукта.

Полный синтез фунгицида (\pm) -авенацполида [42] включал в качестве ключевой стадии получение замещенного бислактона в результате сходного с реакцией Михаэля процесса {схема (38)}. На последних стадиях этого синтеза нужная двойная связь получалась пиролизом сульфоксида в присутствии янтарного ангидрида.



9.2.1.4. Окислительные методы

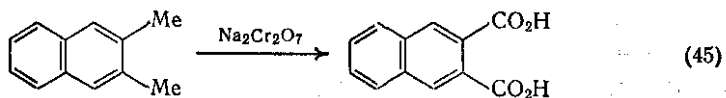
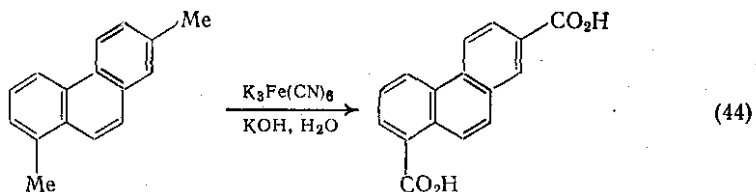
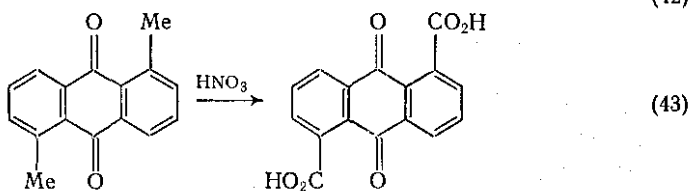
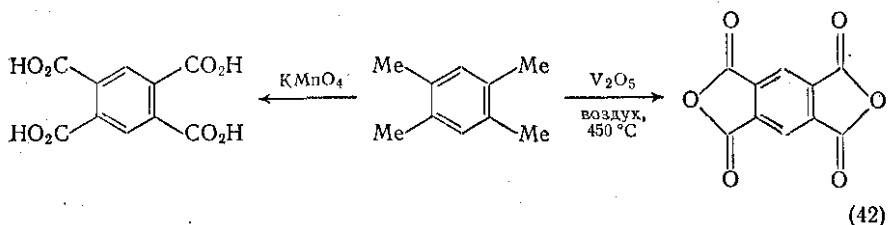
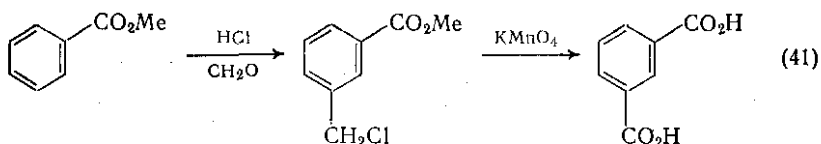
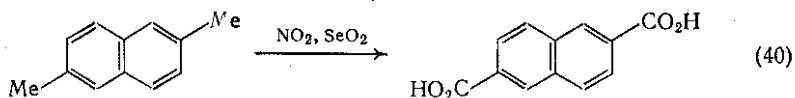
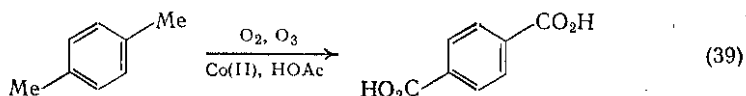
Многие важные пути, ведущие к ди- и поликарбоновым кислотам, включают окисление; некоторые методы нашли практическое применение. Для удобства мы рассмотрим отдельно окисление ароматических и алифатических субстратов.

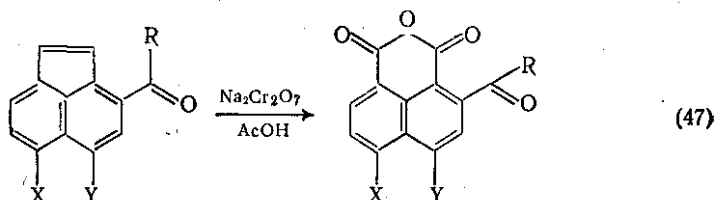
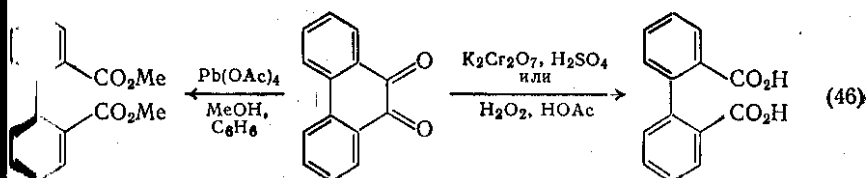
(1) Получение ароматических кислот

Для получения ароматических ди- и поликарбоновых кислот широко используют окисление боковых цепей различных ароматических соединений. Алкилбензолы, такие как изомерные ксилы, легко окисляются в соответствующие карбоновые кислоты в

жестких условиях. Примеры на схемах (39) — (45) иллюстрируют набор окислительных агентов, которые можно использовать для этой цели.

Окисление фенантрахинона {схема (46)} служит удобным методом синтеза как бифенил-2,2'-дикарбоновой кислоты [43], так и ее диметилового эфира [44]. Окисление различных ацилгалоген-аценафтонов [45] приводит к соответствующим нафталиновым ангидридам, хотя существуют заметные различия в легкости образования ангидридов {схема (47)}.



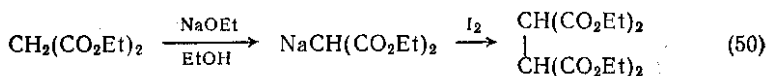
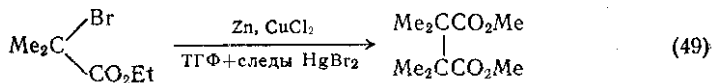
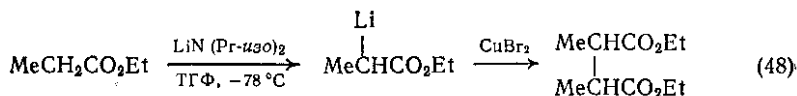


(а) R = Ph или Me, X = H, Y = Cl или Br

(б) R = Ph, X = Cl или Br, Y = H

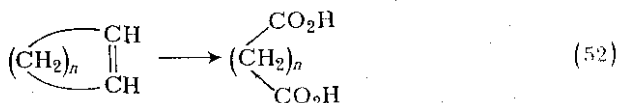
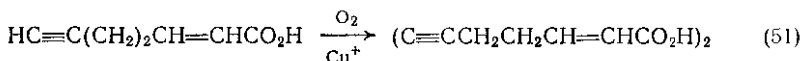
(2) Получение алифатических кислот

В синтезе дикарбоновых кислот этим путем можно выделить окислительных процессов: первый включает окислительную реакцию, второй — расщепление углерод-углеродной связи, часто в химических соединениях {схема (47)}. Сложные эфиры янтарной кислоты можно получать окислительной димеризацией енолятов в присутствии солей меди(II). Метод, использующий ли-е еноляты [46], {схема (48)} проще и, по-видимому, носит общий характер, чем альтернативная методика с применением неорганических соединений [47] {схема (49)}. Обе реакции упоминают давно известные методы димеризации стабильных ионов, например анионов диэтилмалоната с использованием в качестве окислителя {схема (50)}. Прочие окислительные реакции «димеризации», основанные на окислительном декарбонилировании по Кольбе, обсуждаются в разд. 9.2.3.4.

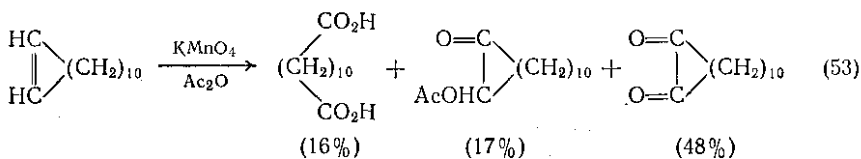


Ацетиленовые кислоты и их эфиры с высоким выходом подвергаются окислительной димеризации в водном этаноле под действием кислорода или воздуха в присутствии хлорида аммония или цинка. Эта реакция использована в синтезе кортикостероидов [48];

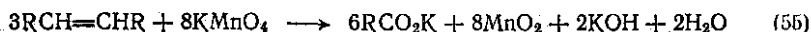
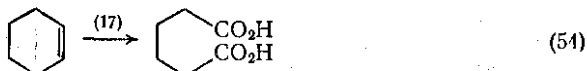
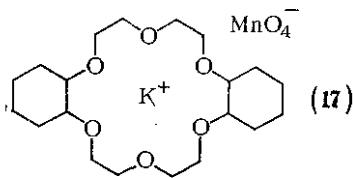
контроль за реакцией, которая шла в этом случае с почти количественным выходом при комнатной температуре, осуществлялся по поглощению кислорода {схема (51)}.

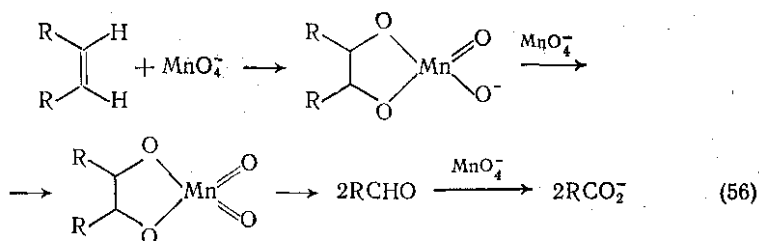


Олефины можно окислять до дикарбоновых кислот {схема (52)} различными способами, и если бы не возникали проблемы, связанные с растворимостью в органических растворителях, наиболее удобным для этой цели был бы перманганат калия. Эти затруднения до некоторой степени преодолимы [49], если использовать в качестве растворителя уксусный ангидрид. Однако в этом случае выходы снижаются, и как показано на примере окисления по схеме (53), могут протекать побочные реакции.



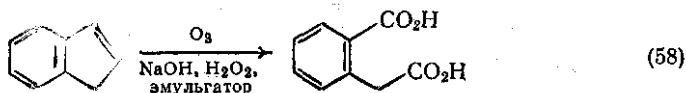
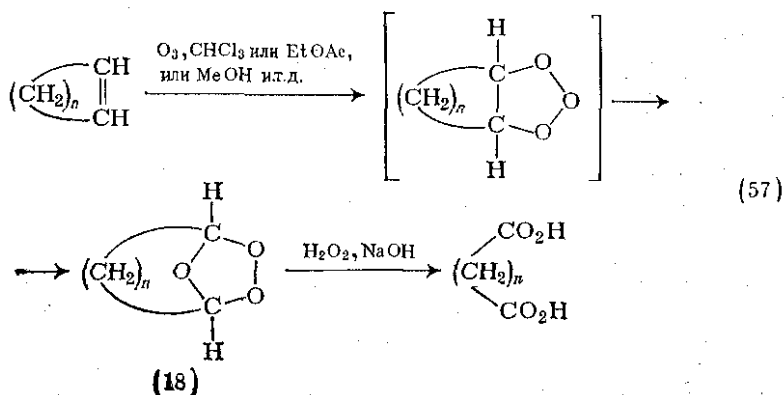
Использование краун-эфиров позволяет снять большинство проблем [50], ибо эти соединения способны образовывать комплексы с солями металлов, что приводит к повышению растворимости в органической среде и повышению реакционной способности анионов. Например, дициклогексил-18-краун-6 образует с перманганатом калия растворимый в бензоле комплекс (17), что дает прекрасный окислитель для органических субстратов. В частности, циклогексен окисляется им с количественным выходом до адипиновой кислоты {схема (54)}. По-видимому, нет оснований предполагать, что механизм этого окисления отличается до такого, действующего в водных средах {схемы (55), (56)}.

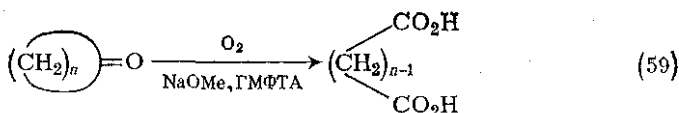




Для окисления алкенов водным перманганатом калия можно использовать катализ фазового переноса [51]. Реакции триатов, растворенных в органической фазе, с неорганическими ионами в водной фазе, которые ингибируются в силу раздела, часто катализируются добавлением следовых количеств растворимых в органической фазе тетраалкиламмониевых или тетраалкилфосфониевых солей. Предполагают, что катализ осуществляется за счет способности катионов, растворимых в органическом растворителе, многократно переносить анионы в органическую фазу в форме, подходящей для реакции. Этот эффект носит название катализа фазового переноса.

Озонолиз олефинов, как правило, проводят в органических растворителях, часто при низких температурах. Образующийся озонид, который обычно слишком нестабилен для безопасного выделения, можно окислять до карбоновых кислот. При окислении циклического олефина продуктом реакции служит дикарбоновая кислота {схема (57)}. Этот двухстадийный процесс можно упростить [52], так как было показано, что в благоприятных случаях окисление циклических олефинов и щелочного пероксида водорода реагируют с озоном и с хорошими выходами образуют α,ω -дикарбоновые кислоты {схема (58)}.



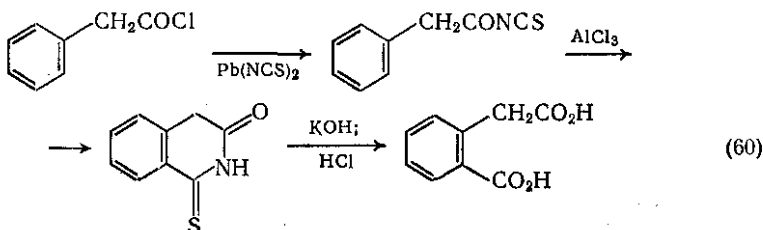


До дикарбоновых кислот можно окислить и другие карбоциклические соединения. В подходящем растворителе циклические кетоны [53] окисляются молекулярным кислородом до дикарбоновых кислот {схема (59)}. Показано, что многие растворители автоокисляются в условиях реакции, однако применение гексаметапола (ГМФТА) сводит эти побочные реакции до минимума и позволяет получать удовлетворительные выходы продуктов. Как правило, окисляется наиболее кислая связь С—Н кетона с образованием нестабильного промежуточного перокси-аниона. Полное окисление, аналогичное схеме (59), достигнуто действием азотной кислоты [54].

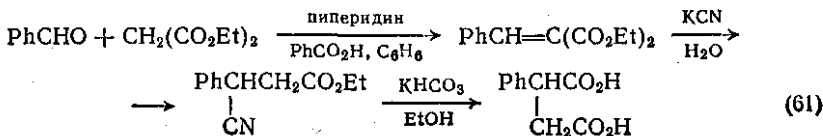
9.2.1.5. Гидролитические методы

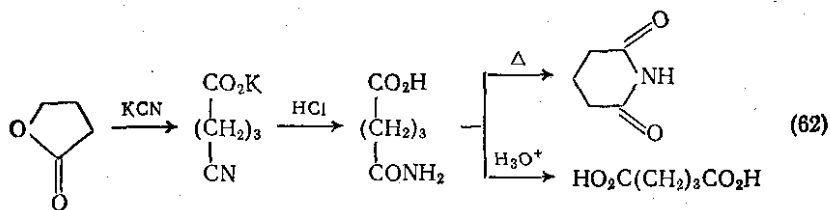
Для получения дикарбоновых кислот можно использовать большое число методов, основанных на гидролизе. Часть этих методов мы рассмотрим в данном разделе. Методы, ведущие к сложным эфирам, которые далее можно гидролизовать до ди- или поликарбоновых кислот, рассмотрены в другом месте.

Хотя обычно амиды получают из карбоновых кислот и нитрилов, тиогомфталимиды легко получают из хлорангидридов арилуксусных кислот [55]. Последующий гидролиз тиогомфталимидов служит удобным методом синтеза гомофталевых кислот {схема (60)}.

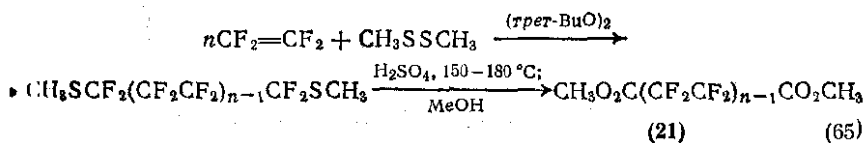
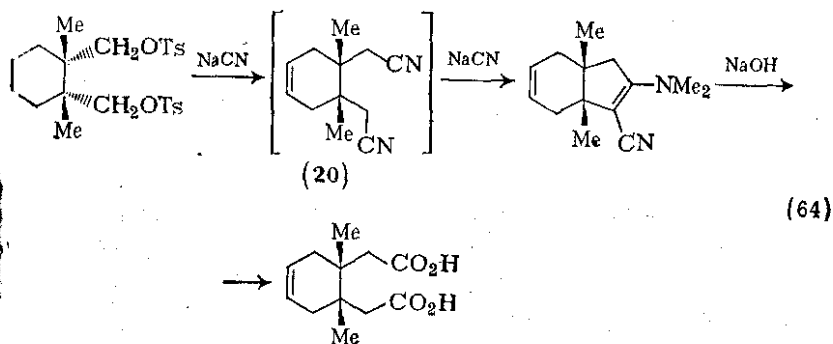
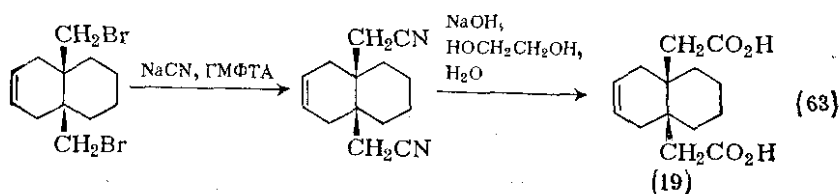


Важным методом синтеза карбоновых кислот является гидролиз нитрилов. В обзоре [56], посвященном малононитрилу, обсуждается его алкоголиз до диэтилмалоната. Синтез янтарной кислоты гидролизом нитрила показан на примере получения [57] фенилянтарной кислоты {схема (61)}. В этом синтезе использованы конденсация Кневенагеля и последующее присоединение к продукту реакции цианида калия по Михаэлю.



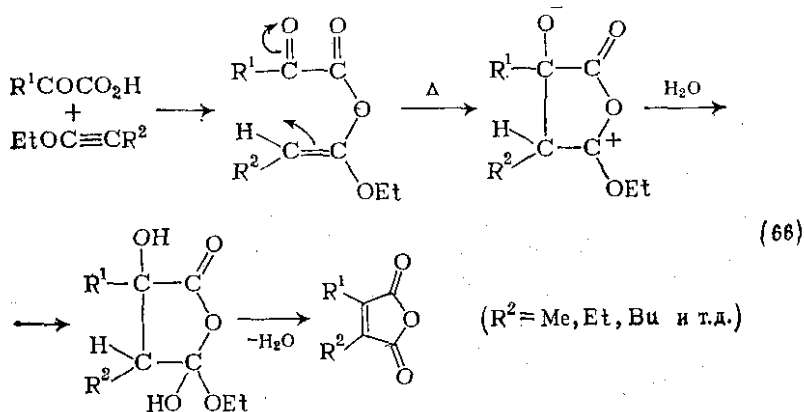


Удобный метод получения глутаровой кислоты [58] основан на гидролизе нитрилов: γ -бутиролактон реагирует с цианидом калия при 190°C , и калиевая соль получающейся цианокислоты гидролизуется до глутаровой кислоты. В тщательно контролируемых условиях гидролиза можно выделить моноамид глутаровой кислоты, который затем циклизуется в глутарамид {схема (62)}. Гидролиз динитрилов, получаемых из дигалогенидов, приводит к дикарбоновым кислотам. Дикарбоновая кислота (19), необходимая в качестве интермедиата для синтеза производного пропелланта [59], была получена именно таким путем {схема (63)}. Подобные реакции замещения цианид-ионом не всегда протекают столь гладко, и как показано на схеме (64), в процессе реакции замещения промежуточный динитрил (20) циклизуется в енаминонитрил. Тем не менее гидролиз и размыкание цикла все же приводит к искомой кислоте [59].

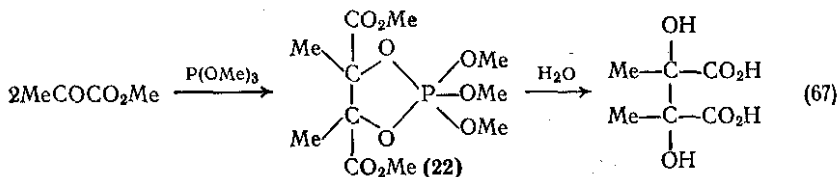


9.2.1.6. Другие методы

Малеиновые ангидриды получают из 1-этоксипалкинов-1 последовательностью реакций, представленной на схеме (66). Это общий и в настоящее время лучший метод синтеза различных малеиновых ангидридов [61].

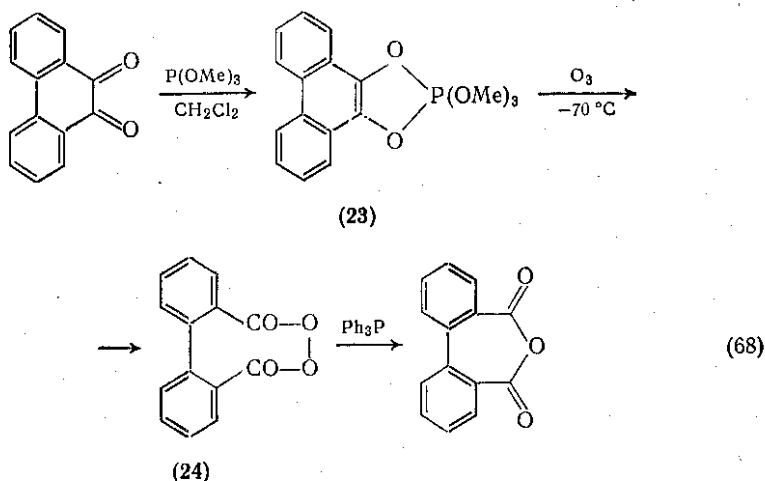


Метилпируват под действием триметилфосфита подвергается восстановительной димеризации [62]. Продукт этой реакции является смесью двух диастереомерных оксофосфоранов (22), гидролиз которых приводит к смеси диметилвинных кислот {схема (67)}.

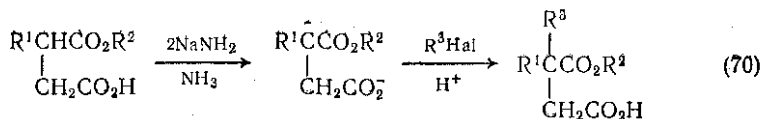
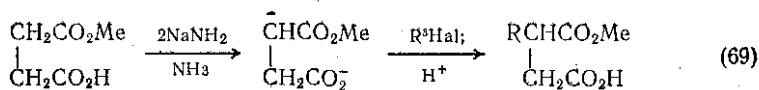


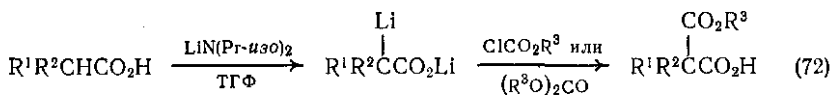
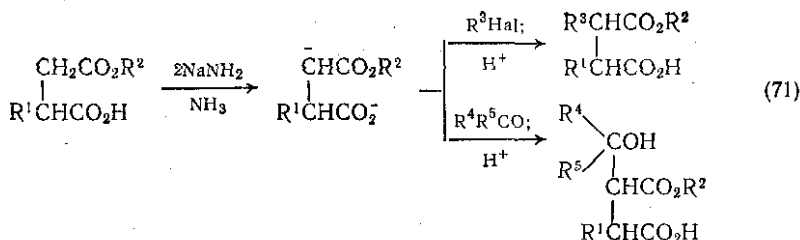
Аналогичным образом фенантрахинон реагирует с триметилфосфитом с образованием кристаллического интермедиата (23).

рый, вероятно, имеет указанное строение, так как при озонировании пероксид (24). Восстановление (24) трифенилфосфином приводит к дифеновому ангидриду. Эта последовательность реакций {схема (68)} альтернативна [63] методике окисления, отмеченной в разд. 9.2.1.4 {см. схему (46)}.

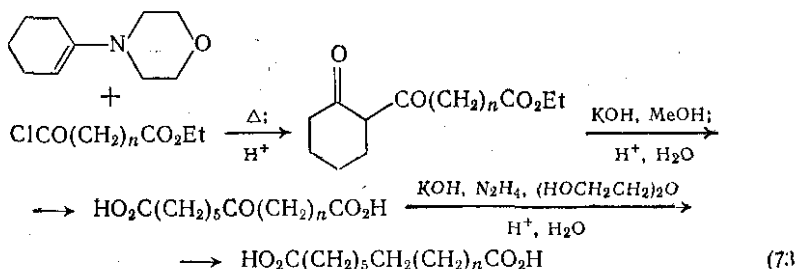


О селективном алкилировании янтарной и других дикарбоновых кислот уже упоминалось в разд. 9.2.1.2. Эти реакции широко применяются в синтезе; дополнительные детали [32] подчеркивают возможности применения этого метода {схемы (69)—(71)}. Конденсация дианионов, полученных из моноэфиров янтарной кислоты, с альдегидами или бензальдегидом также протекает специфично по отношению к сложноэфирной группе α -углеродному атому, приводя к продуктам замещения по этой метиленовой группе. Ациклические и алициклические карбоновые кислоты могут быть превращены [64] в моноэфиры малоновой кислоты алкоксикарбонилированием соответствующих дианионов. Этот метод показан на схеме наилучшие выходы получены в случае кислот, имеющих один α -водород. Другие примеры реакций алкоксикарбонилирования описаны в разд. 9.3.1.





Наращивание цепи дикарбоновых кислот ацилированием енаминов [65] {схема (73)} служит удобной альтернативой электролитическому окислению моноэфиров дикарбоновых кислот по Кольбе.



9.2.2. СВОЙСТВА ДИ- И ПОЛИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Структура и тривиальные названия некоторых дикарбоновых кислот приведены в табл. 9.2.1. Инфракрасная спектроскопия дикарбоновых кислот обсуждается в работе [66]. Интересно отметить, что некоторые кислоты имеют две полосы поглощения в карбонильной области. Например, щавелевая кислота имеет ν_{max} при 1710 и 1690 см^{-1} , малоновая кислота — при 1740 и 1710 см^{-1} . Этот эффект взаимодействия уменьшается в случае янтарной кислоты, которая дает слабый пик при 1780 см^{-1} и основной пик при 1700 см^{-1} . Более высокие члены этого ряда имеют лишь одну полосу поглощения карбонильной группы [67] при 1700 см^{-1} . Если не принимать во внимание первые члены серии, инфракрасные спектры дикарбоновых кислот можно рассматривать как типичные для карбоновых кислот. Фталевая и терефталевая кислоты также имеют обычные для ароматических кислот инфракрасные спектры с полосами поглощения при 1695 и 1690 см^{-1} соответственно.

Инфракрасные спектры сложных эфиров дикарбоновых кислот в общем аналогичны спектрам сложных эфиров. Лишь в случае диэтилсукцината наблюдается небольшое уменьшение частоты поглощения (ν_{max} 1733 см^{-1}) по сравнению с более типичным значением для диэтиладипата (ν_{max} 1739 см^{-1}). Спектры циклических

Таблица 9.2.1. Константы диссоциации дикарбоновых кислот [66а]

(а) Влияние длины цепи в $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$

Кислота	n	pK ₁	pK ₂	K ₁ /K ₂
	0	1,23	4,19	922
	1	2,83	5,69	734
	2	4,19	5,48	19,2
	3	4,34	5,42	11,9
	4	4,42	5,41	9,88
я	5	4,48	5,42	8,70
(субероновая)	6	4,52	5,40	7,70
я	7	4,55	5,41	7,30

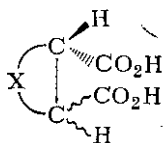
Влияние алкильного замещения в малоновых кислотах $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{CO}_2\text{H})_2$

R ²	pK ₁	pK ₂	K ₁ /K ₂
H	2,83	5,69	734
H	3,05	5,76	510
Me	3,17	6,06	783
Et	2,21	7,29	121 000
Pr	2,07	7,51	277 000

(в) Влияние ненасыщенности и геометрии

Кислота	Формула	pK ₁	pK ₂	K ₁ /K ₂
Новая		1,92	6,23	20 200
Новая		3,02	4,38	23,2
Новая		1,73	4,40	460
Новая		2,95	5,41	288,4

Влияние размера кольца и конфигурации в алициклических дикарбоновых кислотах



Геометрия	pK ₁	pK ₂	K ₁ /K ₂
цис	2,34	8,31	92 900
транс	3,82	5,32	31,8
цис	3,33	6,47	1 380
транс	3,65	5,13	29,7
цис	4,37	6,51	138
транс	3,89	5,91	105
цис	4,34	6,76	267
транс	4,18	5,93	56

ангидридов полезны при установлении строения. Тем не менее спектры как янтарного ($\nu_{\text{макс}}$ 1865 и 1782 см^{-1}), так и глутарового ($\nu_{\text{макс}}$ 1802 и 1761 см^{-1}) ангидридов существенно отличаются от спектров ациклических ангидридов, например уксусного ангидрида ($\nu_{\text{макс}}$ 1824 и 1748 см^{-1}). В инфракрасных спектрах ненасыщенных циклических ангидридов также присутствуют характерные полосы поглощения карбонильных групп. Например, малеиновый и фталевый ангидриды имеют поглощение при $\nu_{\text{макс}}$ 1848, 1790 см^{-1} и 1845, 1775 см^{-1} соответственно.

ЯМР-Спектры дикарбоновых кислот аналогичны таковым для карбоновых кислот, причем химические сдвиги как в ^1H -, так и ^{13}C ЯМР-спектрах находятся в соответствии с обычными аддитивными правилами для эффектов замещения. В обзорах по ^{13}C -ЯМР спектроскопии дикарбоновых кислот [68, 69] приведены примеры экранирования алкильных углеродов. Интересно отметить, что наблюдаемые эффекты экранирования очень близки по своим значениям к предсказываемым при допущении аддитивности параметров химических сдвигов карбоксильной функции по отношению

Таблица 9.2.2. Константы диссоциации ароматических дикарбоновых кислот и их моноэфиров в различных средах [71]

Кислота	В CH_3CN			В ДМСО		
	$\text{pK}'_1(\text{a})$	$\text{pK}'_2(\text{a})$	$\text{pK}(\text{б})$	$\text{pK}'_1(\text{a})$	$\text{pK}'_2(\text{a})$	$\text{pK}(\text{б})$
Бензойная	20,7			11,1		
Фталевая	14,2	29,8	19,4	5,7	16,0	9,9
3-Метилфталевая	17,0	25,6	20,1	9,1	15,1	10,4
Изофталевая (мета-)	19,3	23,0	20,0	9,8	12,3	
Терефталевая (пара-)			19,7	9,8	12,1	10,1
Нафталин-1,8-дикарбоновая	21,8	24,9		11,0	15,0	
2,2'-Дифеновая	15,7	26,1	20,8	7,7	13,9	11,4

Кислота	В H_2O			В MeOH		
	$\text{pK}'_1(\text{a})$	$\text{pK}'_2(\text{a})$	$\text{pK}(\text{б})$	$\text{pK}'_1(\text{a})$	$\text{pK}'_2(\text{a})$	$\text{pK}(\text{б})$
Бензойная	4,2			9,4		
Фталевая	3,0	5,40	3,18	7,4	12,1	8,6
3-Метилфталевая	3,1	5,20		8,4	11,7	8,8
Изофталевая (мета-)	3,54	4,62	3,89	8,7	10,6	8,9
Терефталевая (пара-)	3,54	4,46		8,5	10,3	8,8
Нафталин-1,8-дикарбоновая				9,1	12,7	
2,2'-Дифеновая	3,53	5,42	3,96	7,8	12,8	9,6

(а) Значения относятся к дикарбоновым кислотам.

(б) Значения относятся к моноэфирам.

* соответствующим алканам ($C-\alpha$, $+20,9$; $C-\beta$, $+2,5$; $C-\gamma$, $+9,2$; $C-\delta$, $+1,0$; $C-\varepsilon$, $+1,2$ млн⁻¹). Обзор по химическим сдвигам карбоксильных углеродов см. в [70].

Значения pK_a первой (pK_1) и второй (pK_2) констант диссоциации некоторых дикарбоновых кислот приведены в табл. 9.2.1. Относительные значения pK_1 и pK_2 (см. табл. 9.2.1) в основном объясняются с точки зрения электростатического эффекта ингибирования образования дианиона, и как видно, при увеличении расстояния между двумя карбоксильными группами pK_1 приближается к pK_2 . Интересные эффекты, связанные с алкильным замещением и геометрией алициклических систем, видны из примеров, представленных в части (б) и (в) табл. 9.2.1. В дополнение к электростатическому эффекту в моноанионах важно наличие водородной связи, особенно в том случае, когда структура оптимальна для образования внутримолекулярной водородной связи между протоном неингибированной карбоксильной группы и кислородом соседнего карбоксилат-аниона. В работах [71—73] детально изучено влияние ингибирования водорода на относительные значения pK_1 и pK_2 , а также оценено влияние структуры кислоты и растворителя. Эффекты растворителя могут быть особенно сильными, как видно из данных по ароматическим дикарбоновым кислотам и их моноэфирам (табл. 9.2.2). Последние можно использовать в качестве стандарта, в котором электронные эффекты можно оценить без осложнений, связанных с образованием водородной связи. Для более полного обсуждения этих результатов рекомендуем обратиться к оригинальной работе [71].

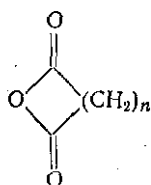
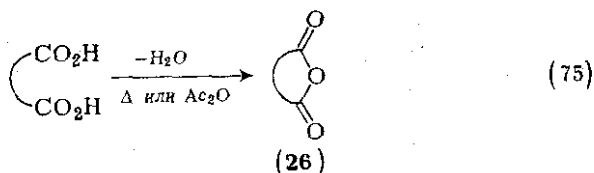
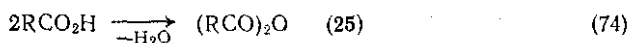
9.2.3. РЕАКЦИИ ДИ- И ПОЛИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Реакции ди- и поликарбоновых кислот, если рассматривать карбоксильные группы изолированно, сходны с реакциями монокрбоновых кислот. Однако если в процессе реакции происходит взаимодействие между двумя или более карбоксильными группами, то эти реакции будут значительно отличаться от таковых для монокрбоновых кислот. Реакциям последнего типа в этом разделе будет уделено особое внимание. Кроме того, реакции некоторых поликарбоновых кислот, имеющих большое значение, будут рассмотрены в тех разделах, где описана общая химия индивидуальных соединений. Поскольку получение, свойства и реакции циклических имидов описаны в гл. 9.9 (см. разд. 9.9.1.8; 9.9.2.4 и 9.9.3), здесь они не рассматриваются.

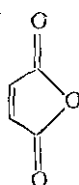
9.2.3.1. Образование и реакции циклических ангидридов

В подходящих условиях монокрбоновые кислоты образуют ангидриды (25) {схема (74)}; формально реакция сводится к внутримолекулярной дегидратации. В свою очередь дикарбоновые кислоты могут реагировать внутримолекулярно с образованием

циклических ангидридов (26) {схема (75)} значительно быстрее. Реакция протекает особенно легко, если продукт (26) содержит пяти- или шестичленный цикл, как, например, в случае янтарного (27), малеинового (28), глutarового (29) и фталевого (30) ангидридов.

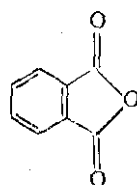


(27) $n = 2$



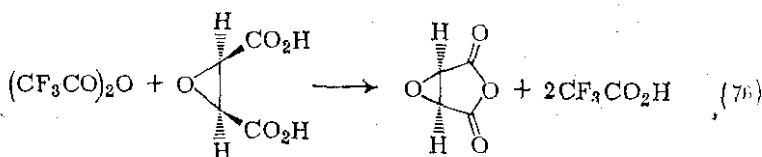
(29) $n = 3$

(28)



(30)

Циклические ангидриды типа (26) легче всего получать из соответствующей дикарбоновой кислоты нагреванием [74] или обработкой уксусным ангидридом [75]. В случае лабильных веществ, например по схеме (76) [76], наилучшим реагентом служит трифторуксусный ангидрид, ибо реакцию с ним можно проводить при низкой температуре.



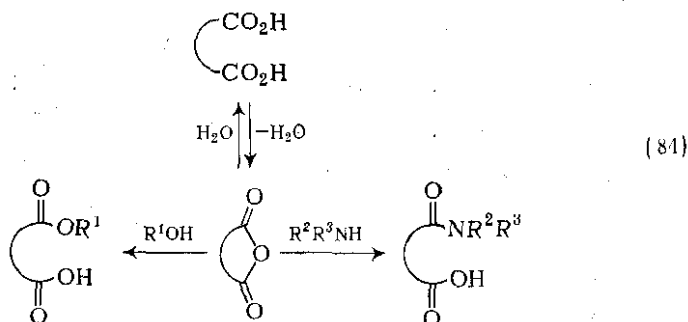
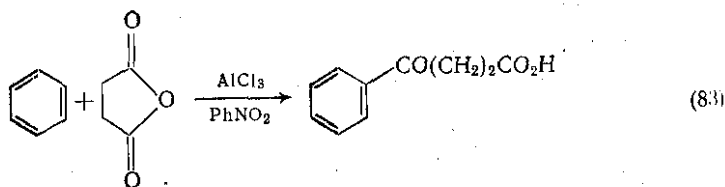
Для этой цели можно применять и другие дегидратирующие агенты. Довольно широко применяют дициклогексилкарбодиимид (ДЦК, 31), с помощью которого в наиболее удачных случаях получают семичленные циклические ангидриды, например превращение 2,3-секо-5 α -холестан-2,3-диовой кислоты в ее ангидрид {схема (77)}. В тех случаях, когда и применение ДЦК не приводит к успеху, как, например, при синтезе [78] ангидрида норборнадиеи 2,3-дикарбоновой кислоты {схема (78)}, используют этоксиацетилен. Для получения ангидридов можно применять и другие реагенты, включая фенилцианат (32) [79] и N,N-диэтилпропин-1-ил

11

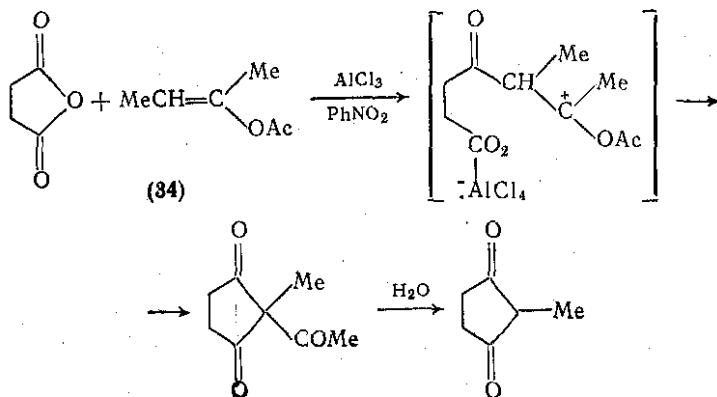


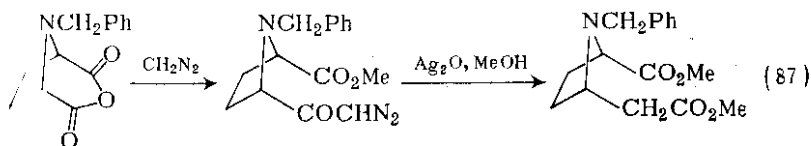
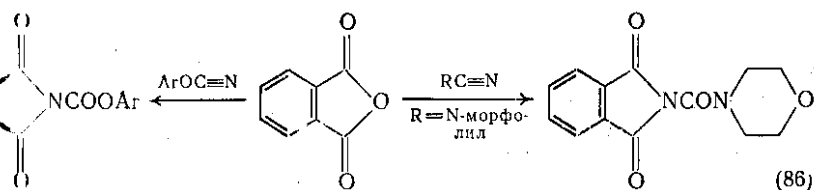
(81)



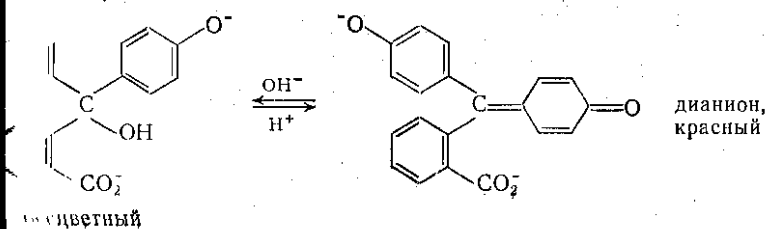
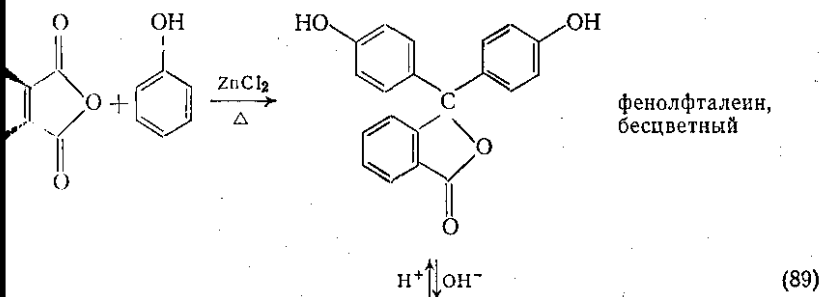
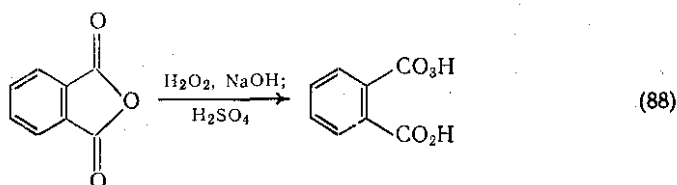


Циклические ангидриды, так же как и их ациклические аналоги, служат мощными ацилирующими агентами и, кроме того {схема (84)}, являются важными интермедиатами при синтезе моноамидов и моноэфиров из дикарбоновых кислот. Вода гидролизует циклические ангидриды до исходных дикарбоновых кислот. Как видно на примере классической реакции сукциноилирования {схема (83)}, использованной в качестве первой стадии синтеза конденсированных ароматических систем, и более тонкой реакции [83] янтарного ангидрида и ацетата енола (34) {схема (85)}, циклические ангидриды в условиях реакции Фриделя-Крафтва ацилируют ароматические соединения и даже олефины. Реакции ацилирования, в результате которых получают имидамы [81] {схема (86)}, и другие реакции, приводящие к имидам, обсуждаются в гл. 9.9.

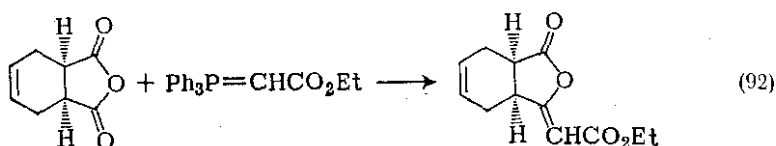
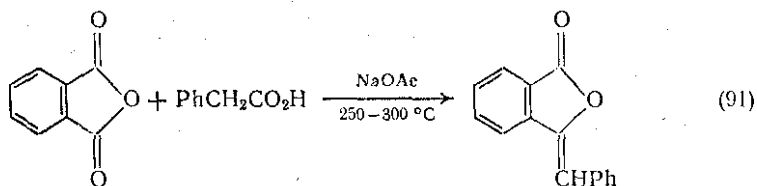
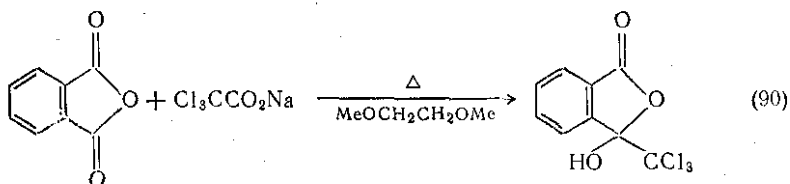




при ацилировании диазометана получают диазокетон {схема (86)}, который в обычных условиях претерпевает перегруппировку Фрида. Эта реакция позволяет гомологировать исходную кислоту одной карбоксильной группой [85]. Аналогично, при ацилировании пероксида водорода получают монопероксикислоту. Кристаллическая монопероксифталевая кислота {схема (88)} в силу своей неустойчивости, обусловленной резонансной стабилизацией, является хорошим реагентом [86].



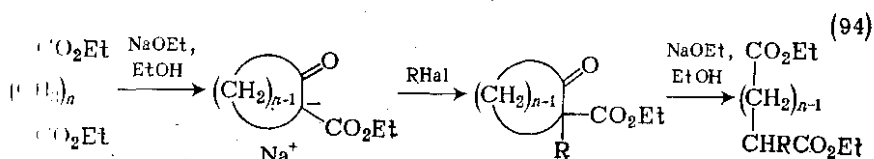
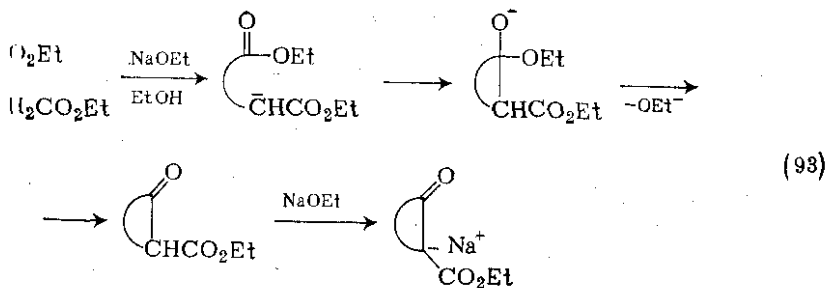
Циклические ангидриды, и особенно фталевый ангидрид, по сравнению с большинством производных карбоновых кислот проявляют заметную склонность к образованию продуктов конденсации, аналогично кетонам. Примеры некоторых подобных реакций [87—90] показаны на схемах (89)—(92). Реакция, представленная на схеме (89), приводит к соединениям, известным как фталены, среди которых есть pH-чувствительные красители, применяемые в качестве индикаторов кислотно-основного титрования.



Образование моноэфиров при реакции фталевого ангидрида со спиртами {схема (84)} использовано для разделения оптически активных спиртов. Диастереомерные соли моноэфира рацемического спирта и оптически активного основания можно разделить фракционной кристаллизацией и далее легко регенерировать оптически чистый спирт.

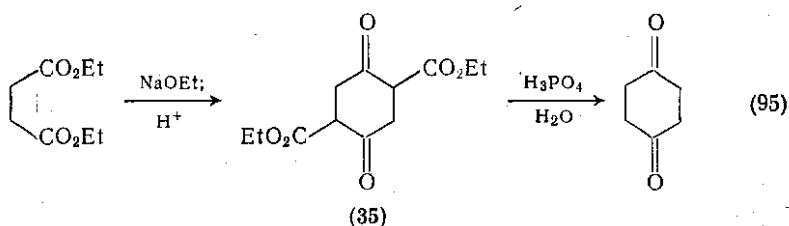
9.2.3.2. Конденсация Дикмана

Конденсация Дикмана представляет собой внутримолекулярный вариант конденсации Кляйзена {схема (93)}; она широко применялась для синтеза циклических сложных эфиров β-кетокислот, используемых в основном как синтетические интермедиаты. Область применения этой реакции рассмотрена в обзоре [91], влияние заместителей обсуждается в работе [92]. В разд. 9.2.1.2 уже упоминалось о применении реакции Дикмана для синтеза алкильных производных пимелиновой и адипиновой кислот; общий метод синтеза таких соединений показан на схеме (94).



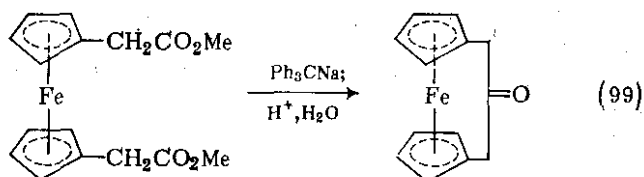
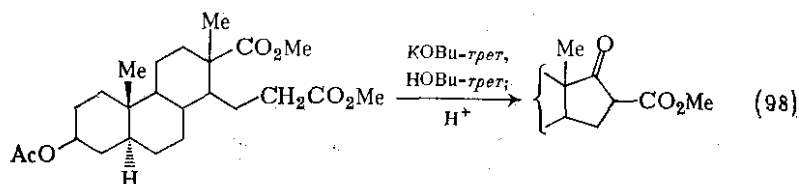
или 5

Обычно оптимальные выходы в реакции Дикмана получают в случае образования пяти- или шестичленных циклов, особенно при проведении реакции в условиях большого разбавления. В некоторых случаях удается получить производные циклобутанона, однако те, как правило, низки; самоконденсация диэтилсукцината приводит к производному 1,4-диона (35) {схема (95)}. Образование «димерных» продуктов типа (35) обычно происходит в тех случаях, когда в результате межмолекулярной реакции Дикмана образуются средние циклы. Простая внутримолекулярная реакция Дикмана не проходит также в тех случаях, когда стерически нецелесообразно образование енолят-иона циклического сложного эфира или окислоты (конечного продукта реакции).

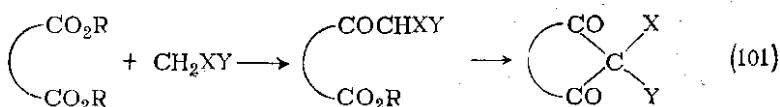
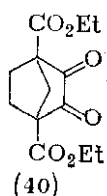
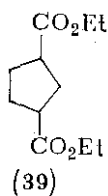
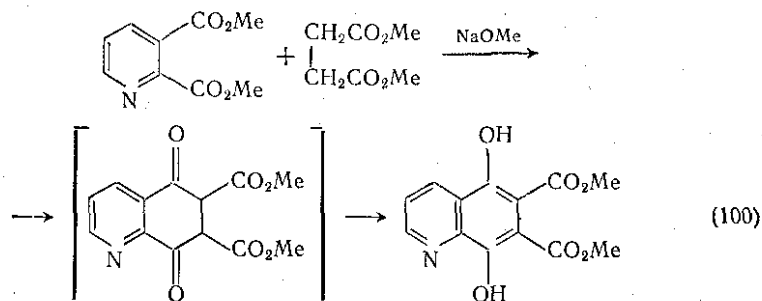


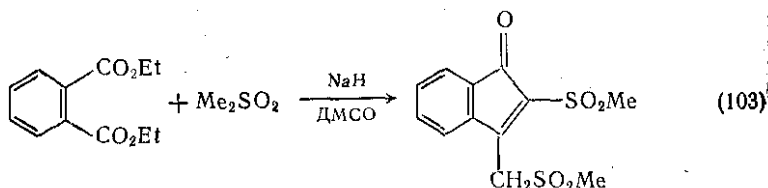
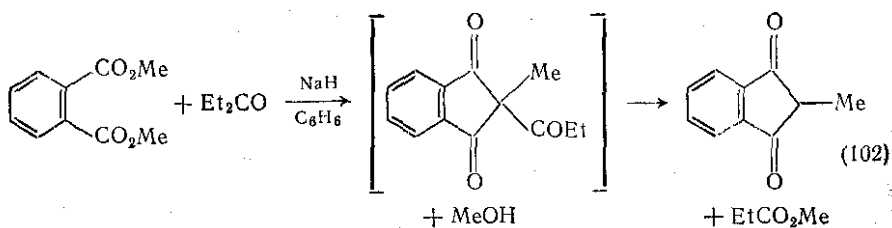
Необходимое для реакции Дикмана основание можно выбрать из множества таких сильных оснований, как гидрид натрия, гидрид натрия [94] и *трет*-бутилат калия [95]. Как видно из принципа циклизации по Дикману триэфира (36) [96], выбор условий реакции может играть важную роль. Например, использование *трет*-бутилата калия в существенно необратимых условиях дает пиперидиновое производное (37), тогда как в других условиях образуют пиперидиновое производное (38) {схема (96)}.

симетиллоксалат не вступают в конденсацию с образованием бициклической системы (40) [100].

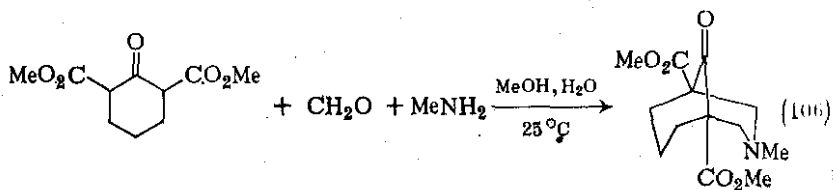
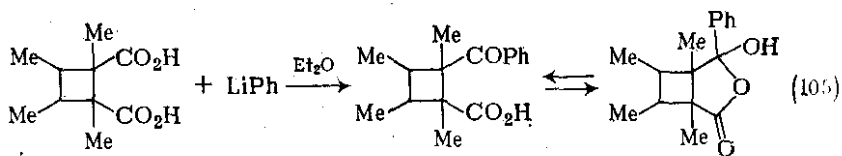
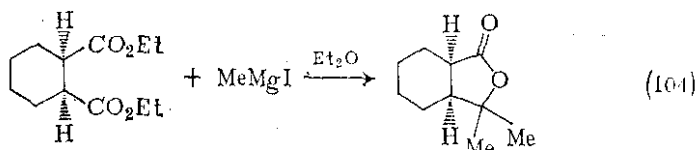


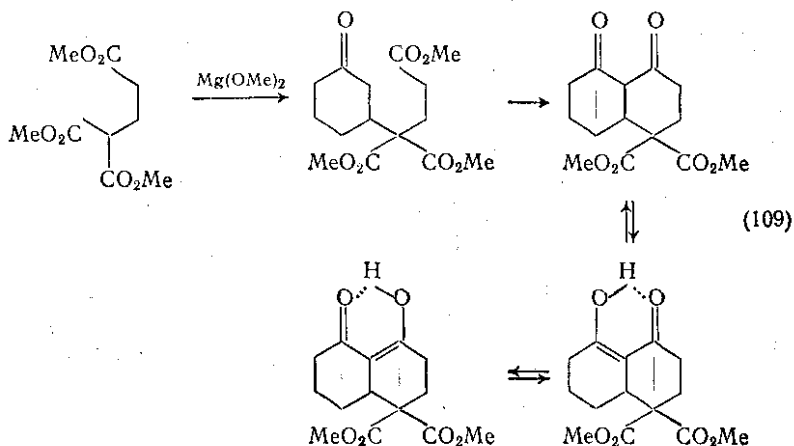
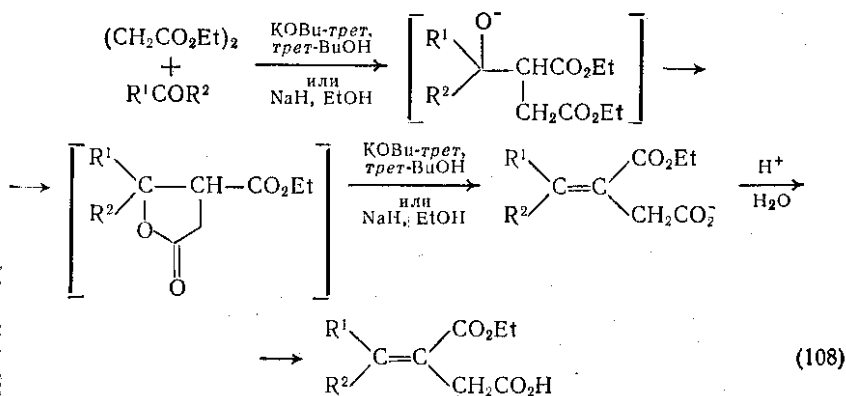
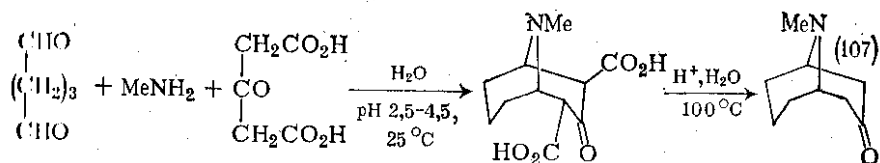
В общем случае конденсация диэфиров с карбанионами, полученными из соединений общей формулы CH_2XY (где X и/или Y — пирующие группы, такие как COR, CN, CO_2R и др.), приводит к образованию циклических продуктов {схема (101)}. На схемах [101] и (103) [102] приведены отдельные примеры этих реакций. Для подавления побочных реакций, например конкурентной конденсации, необходим тщательный подбор условий и реагентов.





Другие типы реакций циклизации, особенно образование лактонов, могут быть результатом конденсации диэфиров или других производных дикарбоновых кислот. Область применения реакций этого типа чрезвычайно широка. Несколько примеров, основанных на использовании производных янтарной кислоты, показано на схемах (104) [103], (105) [104] и (108) [105]. Примеры реакций циклизации, в основе которых лежит реакция Манниха, приведены на схемах (106) [106] и (107) [107], причем второй пример — классический синтез тропиноновой системы по Робинсону, который является первым синтезом природного соединения, основанным на биогенетических представлениях. И наконец, реакция, изображенная на схеме (109), может быть представлена как присоединение по Михаэлю и последующая сложноэфирная конденсация [108].

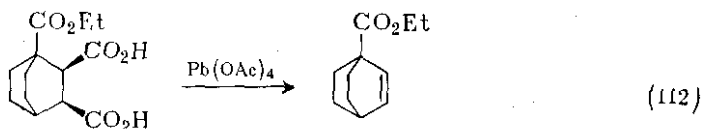
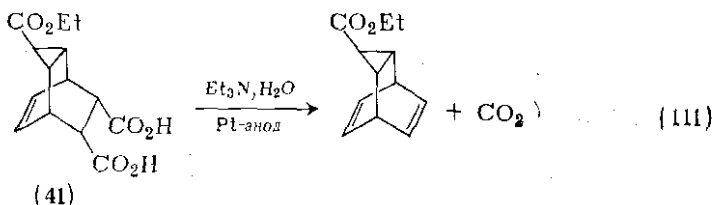
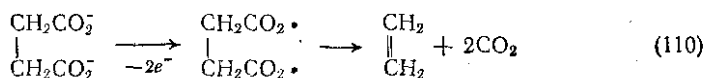




9.2.3.3. Окисление

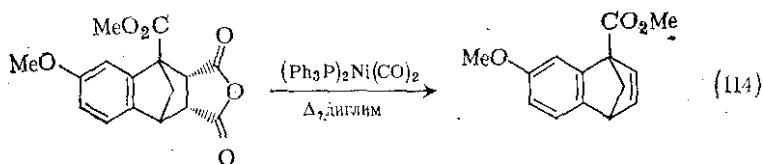
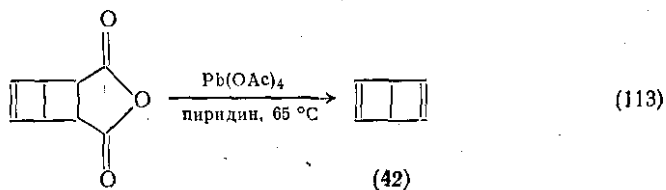
Окисление производных янтарной кислоты может приводить к изменениям в результате процесса окислительного декарбоксилирования, в общем виде изображенного на схеме (110). Кроме того, одним методом для подобных превращений является электрохимическое окисление дианиона янтарной кислоты по Кольбэ [109], показано на примере схемы (111) [110]. Доступность производных янтарной кислоты [например, (41)] как продуктов реакции Дильдеса — Альдера (см. разд. 9.2.3) стимулировало интенсивное

исследование других методов, проводящих превращения по схеме (110).



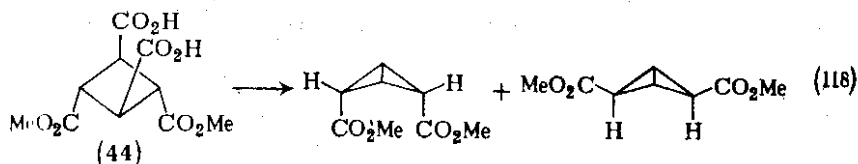
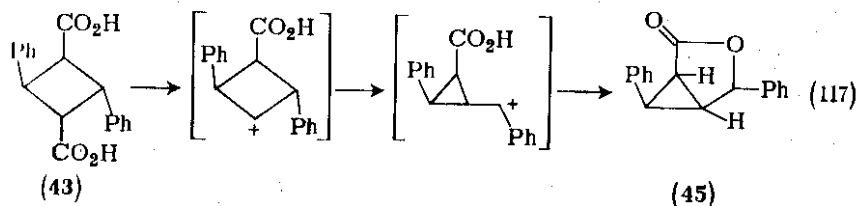
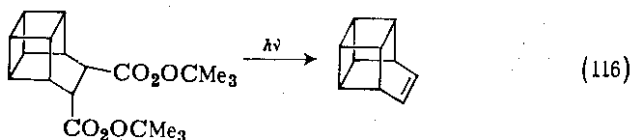
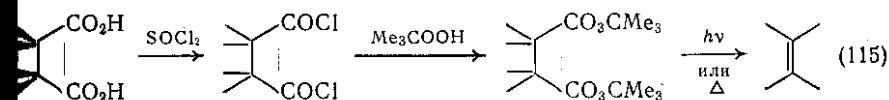
В качестве альтернативы анодного окисления используют тетраацетат свинца [например, реакция по схеме (112)]. По всей видимости, эта реакция не стереоселективна, так как бисдекарбоксилирование тетраацетатом свинца и в условиях анодного окисления как *мезо*-, так и (\pm)-1,2-дифенилянтарных кислот приводит к *транс*-стильбену [112].

Янтарные ангидриды можно непосредственно превратить в олефины действием тетраацетата свинца в пиридине. Метод был применен в первом синтезе [113] «дьюаровского бензола» (42) {схема (113)}. Альтернативный метод использует комплекс никеля (0) [114] {схема (114)}.



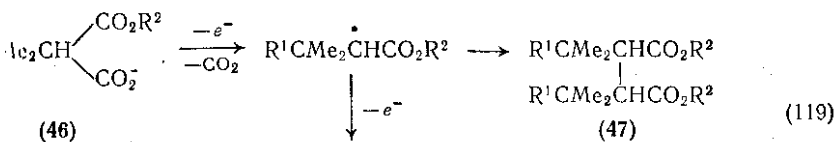
Фотохимический распад сложных *трет*-бутилпероксиэфиров, полученных из янтарной кислоты, также приводит к олефинам. Об-

процедура этой реакции [115] и характерный ее пример по-
пы соответственно на схемах (115) и (116).

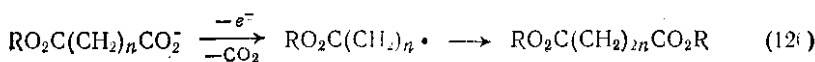


Как видно на примере окисления циклобутан-1,3-дикарбоновой
кислоты [117] {схема (117)}, анодное окисление (по Кольбэ) мо-
жет приводить к побочным реакциям [116], например к лактони-
зации. *цис*-Дикарбоновая кислота (44) дает бициклобутановое про-
изведение {схема (118)}, однако из *транс*-дикарбоновой кислоты
(α -труксилловая кислота) в качестве основного продукта по-
лучается лактон (45). Подобный результат, включающий как су-
щество цикла, так и лактонизацию, хорошо объясняется промежу-
точным образованием карбениевого иона.

Анодное окисление сложных моноэфиров замещенных малено-
кислот [118] открывает путь к эфирам янтарной кислоты, и



Небольшие количества
продуктов перегруппировки

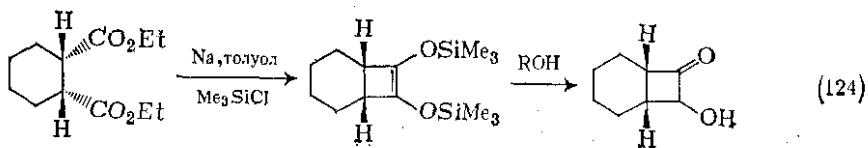
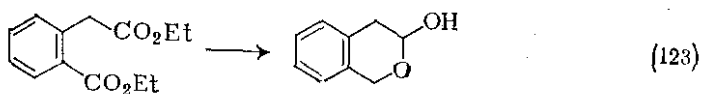
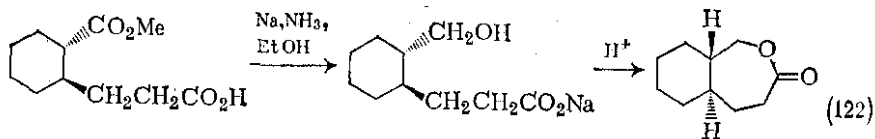
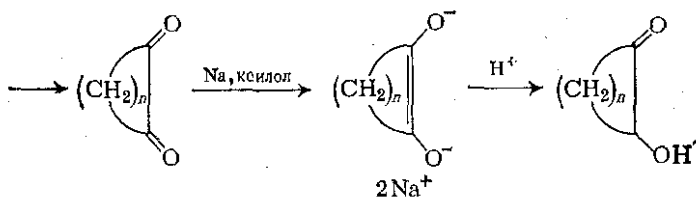
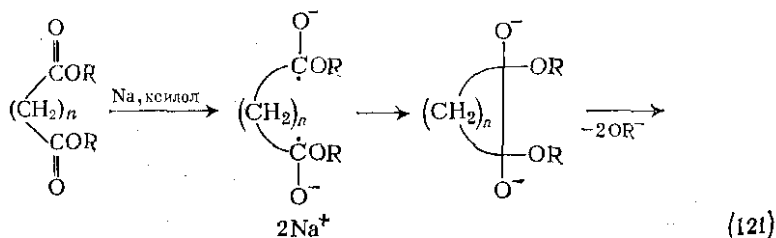


в частности *трет*-алкилзамещенные малонаты (46) с хорошим выходом приводят к смеси диастереомерных 2,3-ди-*трет*-алкилсукцинатов (47); одновременно образуются небольшие количества низкокипящих продуктов, которые получаются, по-видимому, по ионному механизму {схема (119)}. В общем случае электролиз моноэфиров дикарбоновых кислот по Кольбэ может применяться как метод [109] получения α,ω -дикарбоновых кислот с длинной цепью {схема (120)}.

9.2.3.4. Восстановление

Восстановление диэфиров дикарбоновых кислот в большинстве случаев протекает аналогично восстановлению сложных эфиров монокарбоновых кислот (см. разд. 9.8.3.4). Поэтому мы здесь рассмотрим лишь те случаи, когда сближение двух карбоксильных групп приводит к иным результатам.

При использовании подходящих восстановителей и в том случае, когда могут образоваться циклы соответствующего размера,



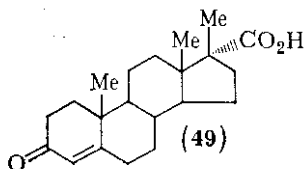
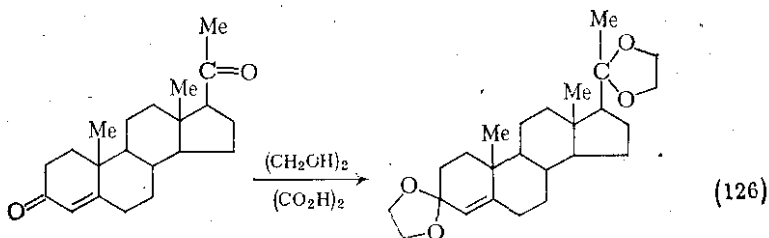
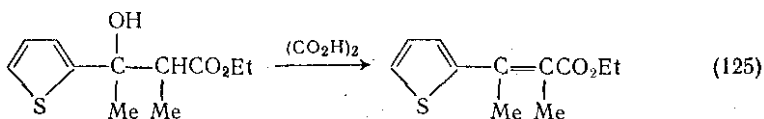
получаются лактоны [119] {схема (122)} и лактолы [120] {схема (123)}.

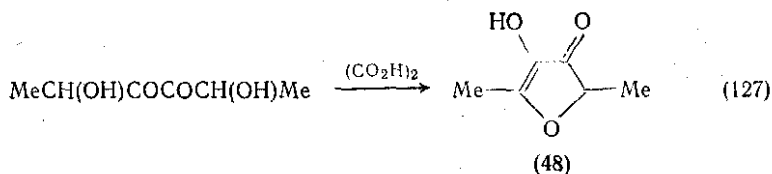
Наиболее важным методом восстановления является ацилоино-вая реакция [121], которая служит прекрасным методом синтеза карбоциклических соединений {схема (121)} и, в частности, средних циклов, которые трудно получить иными методами. Дополни-тельные детали о применении этой реакции в синтезе малых цик-лов, например по схеме (124) [122], обсуждаются в разд. 9.8.3.4.

9.2.3.5. Реакции щавелевой кислоты и ее производных

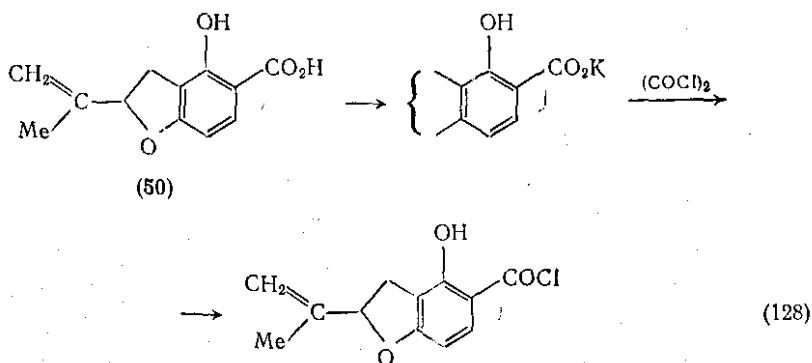
Щавелевая кислота — белое кристаллическое соединение, обы-чно доступное в виде дигидрата. В том случае, если требуется без-водная кислота, дигидрат необходимо прокалить при 100°C в те-чение нескольких часов [123].

Безводная щавелевая кислота применяется как дегидратирую-щий агент, особенно когда субстрат чувствителен к более сильной кислоте. В частности, она применяется для дегидратации слож-ного эфира β -гидроксикислоты, синтезированного по реакции Ре-форматского {схема (125)}; для получения кетала {схема (126)}, если применение более сильной кислоты, такой, как *n*-толуолсуль-фокислота [124], помимо образования кетала вызывает миграцию π -связи, а также для циклизации с одновременной дегидра-цией [125] 2,5-дигидроксигександиона-3,4 {схема (127)}. Про-дукт последней реакции — фуранеол (48) является одним из основ-ных компонентов аромата ананаса и земляники.

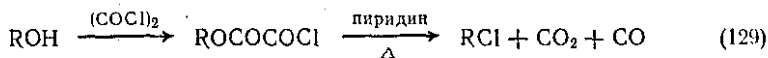


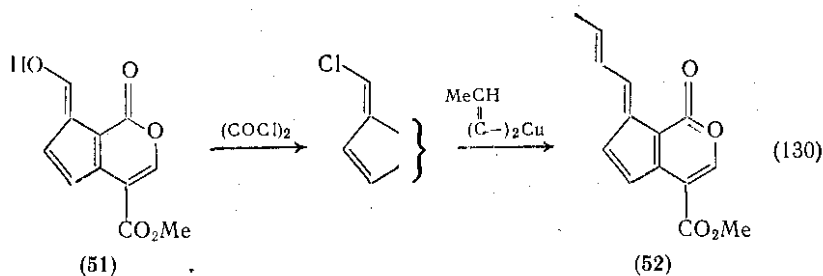


Оксалилхлорид — бесцветная жидкость с удушающим запахом, получается [126] при реакции шавелевой кислоты и пентахлорида фосфора. Этот реагент особенно удобен для превращения карбоновых кислот в соответствующие хлорангидриды. Для этого существует два метода. Первый состоит в прямой реакции оксалилхлорида и свободной, например стероидной (49) [127], кислоты в бензоле. Во втором методе натриевую или калиевую соль кислоты обрабатывают оксалилхлоридом в присутствии или в отсутствие пиридина. Последний метод применен в полном синтезе ротенона [128] для превращения тубаевой кислоты (50) в ее хлорангидрид {схема (128)}.

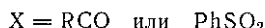
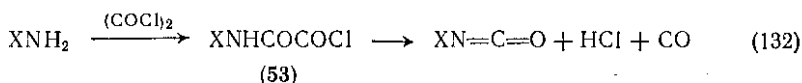
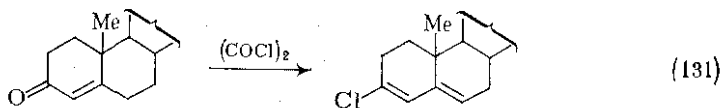


Взаимодействие оксалилхлорида с различными нуклеофилами приводит к широкому набору продуктов, в зависимости от стабильности первичного продукта при используемых условиях реакции. Например, со спиртами реакция легко протекает при комнатной температуре и приводит к алкилхлорглиоксилату. Последний в присутствии пиридина и обычно при нагревании распадается с образованием алкилхлорида [129] {схема (129)}. В качестве примера этого многообещающего метода синтеза алкилгалогенидов показано превращение гидроксифульвена (51) в соответствующее хлорпроизводное [130], которое в результате взаимодействия с ди(транс-пропен-1-ил)купратом приводит к антибактериальному препарату фульвоплюмиерину (52) {схема (130)}.

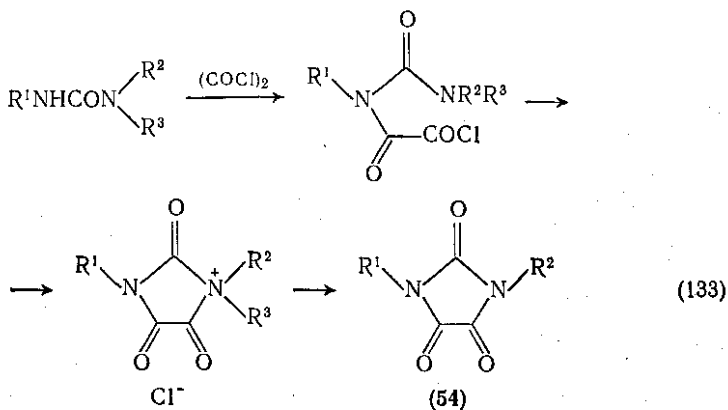


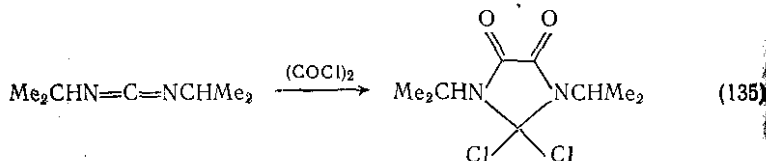
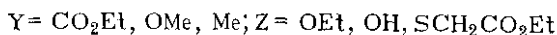
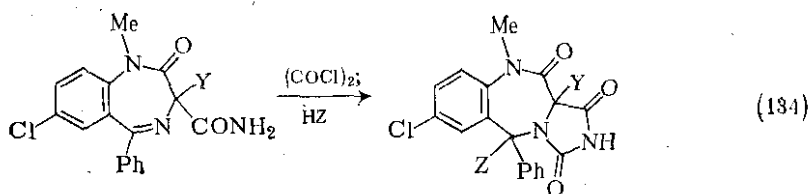


Оксалилхлорид применялся также для структурной модификации [131] Δ^4 -3-кетостероидов {схема (131)} с целью получения соединений, обладающих анаболично-андрогенной активностью. Эту реакцию использовали для модификации различных стероидов, и в частности прогестерона, ацетатов тестостерона, метилтестостерона, кортизона.



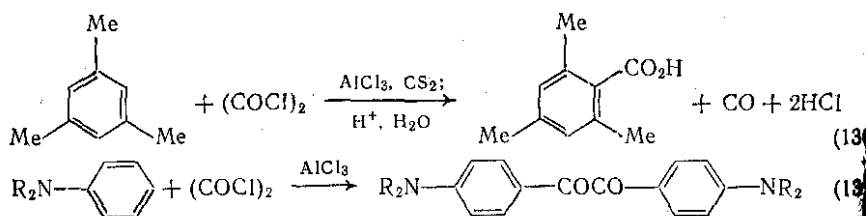
Реакция оксалилхлорида с амидами приводит к ацил- [132] или к сульфонил- [133] изоцианатам {схема (132)}, причем в последнем случае можно выделить промежуточный сульфонилоксалилхлорид (53) ($\text{X} = \text{PhSO}_2$). 1,1,3-Тризамещенные мочевины в присутствии оксалилхлорида вступают в реакцию циклизации с образованием парабановой кислоты (54) [134] {схема (133)}. Стадия циклизации сопровождается элиминированием олефина и/или алкилгалогенида, аналогично элиминированию по Гофману.



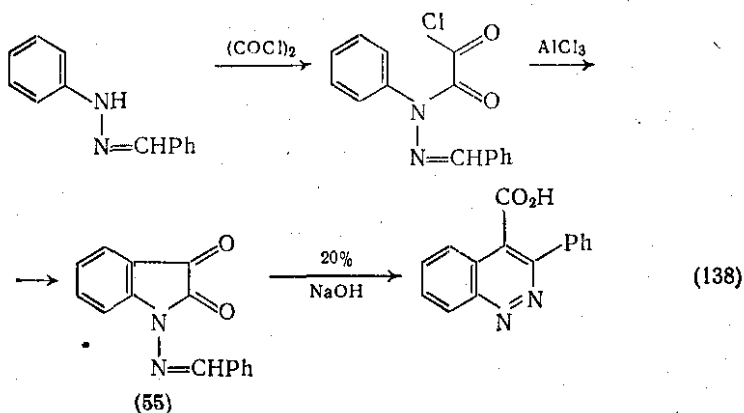


Близкой является циклизация [135], показанная на схеме (134); она типична для ряда синтезов подобных гетероциклических колец. Вариант этого подхода с применением карбодинида показан на схеме (135) [136].

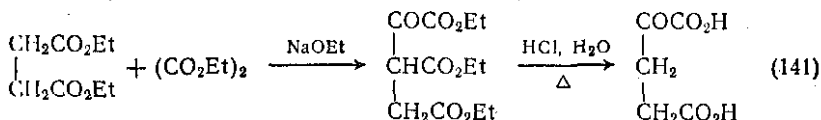
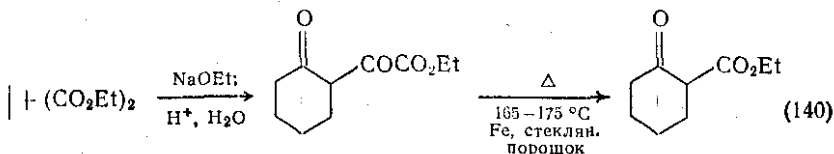
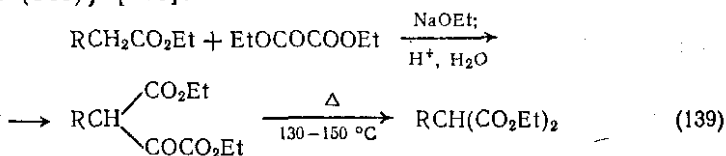
Оксалилхлорид в мягких условиях ацилирует ароматические соединения обычным образом, особенно если кольцо активировано. В зависимости от соотношения реагентов получают карбоновые кислоты или α -дикетоны. Например, этим методом можно получить ароматические карбоновые кислоты [137] из алкилбензолов или нафталина {схема (136)}. Бис(диалкиламино)бензилы получают [138] при взаимодействии оксалилхлорида и диалкиланилинов в присутствии хлорида алюминия как катализатора {схема (137)}. Синтез этих соединений обычным путем с помощью бензоиновой реакции осуществить не удалось.



Оксамиды общей формулы $\text{R}_2\text{NCOCONR}_2$ можно легко получить по реакции оксалилхлорида с аминами. Ацилирование азоту можно также использовать в синтезе гетероциклов. Например, продукт ацилирования фенолгидразона бензальдегида оксалилхлоридом циклизуется в присутствии хлорида алюминия с образованием изатоинового производного (55), которое под действием горячей щелочи перегруппировывается в 3-фенилцинолиин 4-карбоновую кислоту {схема (138)} [139]. Эта последовательность реакций открывает важный синтетический путь к циннолиновой группе гетероциклов (синтез Штолле — Бекера).

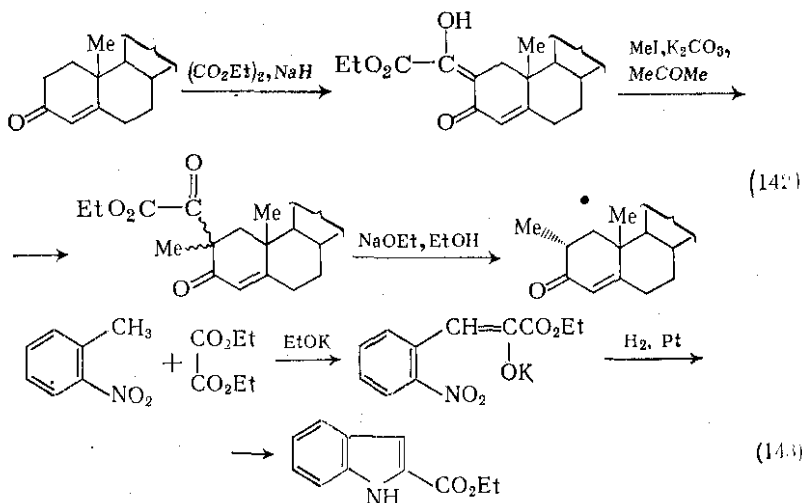


Сложные эфиры щавелевой кислоты используют в различных конденсациях. Первый основной тип реакции включает ацилирование [140] по карбанионному центру общей формулы $\text{>C}^-\text{X}$, X — электроноакцепторная группа {примеры — см. на схемах (9) — (141)}. В некоторых случаях продукты этих реакций могут химически декарбонилироваться с образованием эфиров малоновой кислоты {схема (139)} [141] или сложных эфиров β-оксокислоты {схема (140)} [142]. Альтернативно, эти продукты можно гидролизовать до α-оксокислот, как в синтезе α-оксоглутаровой кислоты {схема (141)} [143].

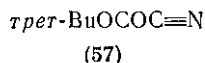
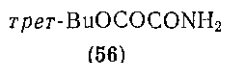


Эта реакция применялась в ряду стероидов для прямого метилирования [144] кольца A холестерин-4-она-3 {схема (142)}. В этом случае оксалильный заместитель является одновременно окисляющей и активирующей группой. Диэтилоксалат применялся также в синтезе гетероциклов. Например, при синтезе

этилиндол-2-карбоксилата [145] на первой стадии *о*-нитротолуол конденсируют с диэтилоксалатом; последующее восстановление продукта конденсации, сопровождаемое циклизацией, приводит к индольному производному {схема (143)}.



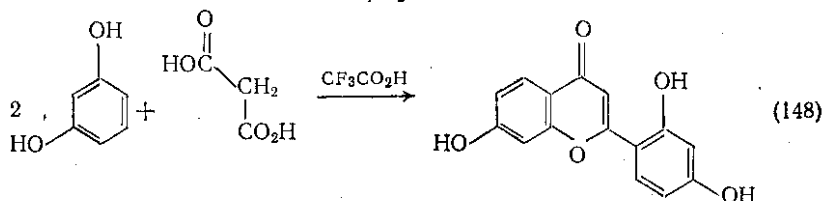
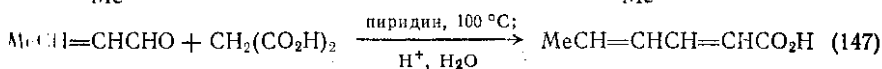
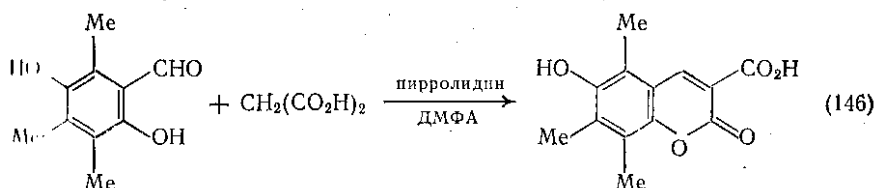
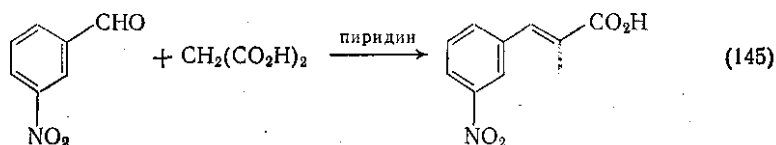
Аминолиз *трет*-бутилэтилоксалата приводит к *трет*-бутилоксамату (56), который при дегидратации под действием трифторуксусного ангидрида в пиридине дает *трет*-бутилцианогормат (57) [146]. Последний используется в качестве альтернативы *трет*-бутилазидоформата для получения *трет*-бутилоксикарбонильных производных аминов.



9.2.3.6. Реакции малоновой кислоты и ее производных

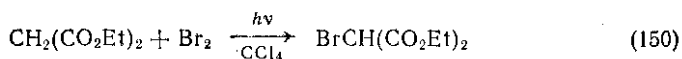
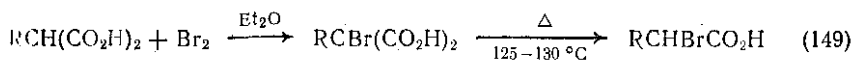
Хотя сложные эфиры малоновой кислоты в большинстве случаев являются лучшими реагентами, свободная кислота также применяется в различных конденсациях. Малоновая кислота $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{H})_2$ представляет собой растворимые в воде кристаллы, которые при нагревании выше температуры плавления разлагаются на уксусную кислоту и диоксид углерода. Сама кислота использовалась в реакции Кневенателя. В этом случае реакция непосредственно приводит к ненасыщенным кислотам {например, по схемам (144) [147] и (145) [148]} и применялась как альтернатива синтезу Перкина. Использование *о*-гидроксibenзальдегидов в этой реакции непосредственно приводит к кумарин-3-карбоновым кислотам [149] {схема (146)}. В реакцию Кневенателя с малоновой кислотой могут вступать α,β -ненасыщенные альдегиды

синтез по этому методу диевой кислоты [150], например, по схеме (147), служит альтернативой синтезу Виттига.



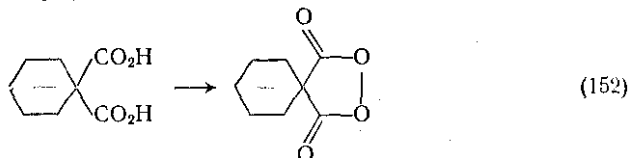
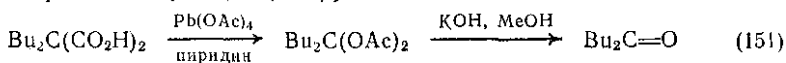
В присутствии подходящего кислотного катализатора малоновая кислота может ацилировать активированные ароматические соединения; в качестве интересного примера такой реакции на схеме (148) приведен синтез флавонов [151].

Замещенные малоновые кислоты можно bromировать; пиролиз продукта реакции приводит к α -bромкислотам [152] {схема (149)}. С другой стороны, незамещенную малонатную систему обычно bromируют в виде соответствующего диэфира [153] {схема (150)}. Эти реакции существенно отличаются от bromирования других карбоновых кислот, которые обычно вводятся в реакцию в виде хлорангидридов [154].



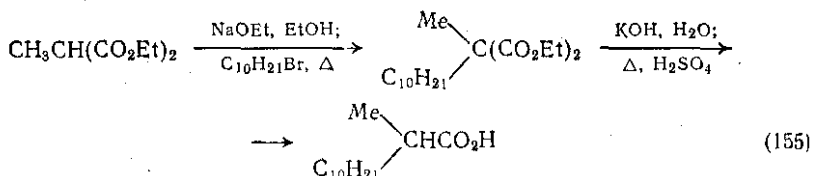
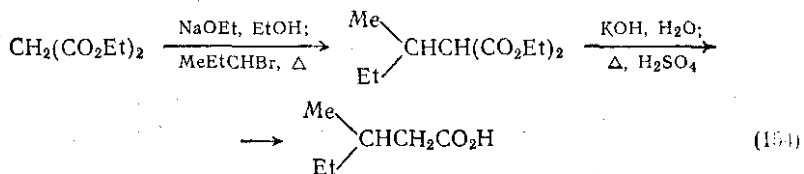
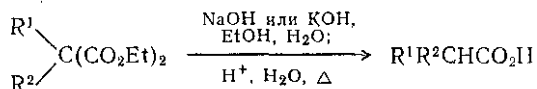
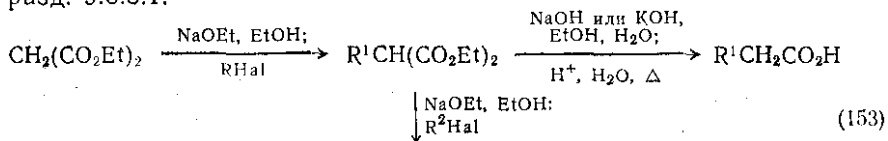
Тетраацетат свинца окисляет дизамещенные малоновые кислоты до ацетатов 1,1-диолов, которые при гидролизе в присутствии основания дают кетоны [155] {схема (151)}. При окислении

пероксидом водорода в контролируемых условиях [156] образуется малонилпероксиды {схема (152)}.



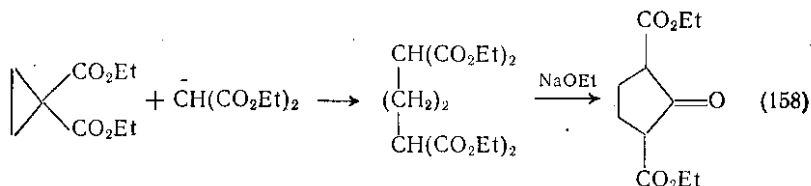
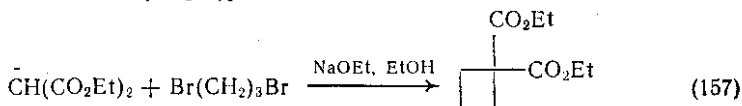
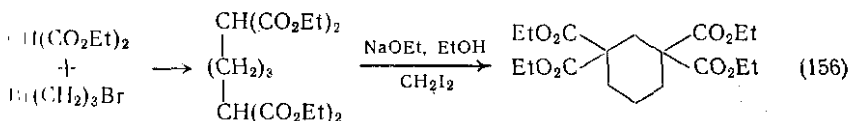
О применении моноэфиров малоновой кислоты для получения эфиров янтарной кислоты путем окислительного декарбоксилирования по Кольбе уже упоминалось. Моноэфиры малоновой кислоты легко получают из соответствующих диэфиров гидролизом в контролируемых условиях (см. разд. 9.8.3.1).

Диэфиры малоновой кислоты и ее производных наиболее часто используются в синтезе; их алкилирование — классический подход для образования новых углерод-углеродных связей. Общие принципы синтеза представлены на схеме (153). Моноалкилирование обычно протекает с умеренным выходом, причем для этого можно применять как первичные, так и вторичные алкилгалогениды. Типичная последовательность реакций представлена на схемах (154) [157] и (155) [158]; гидролиз малоновых эфиров обсуждается в разд. 9.8.3.1.



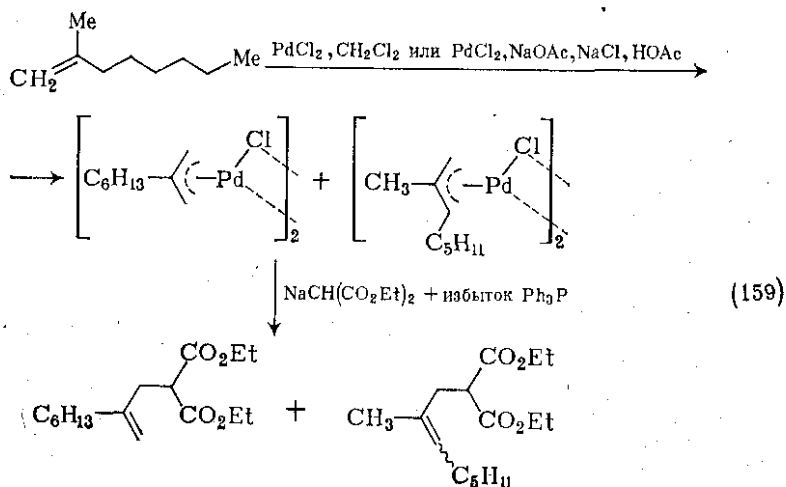
Классические синтезы алициклических соединений, использующие диэтилмалонат и дигалогениды, показаны на схемах (156) и

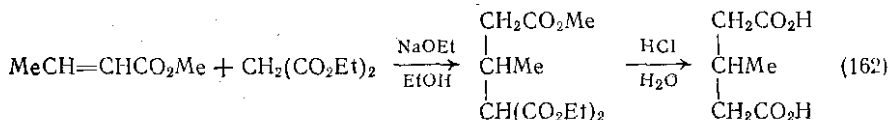
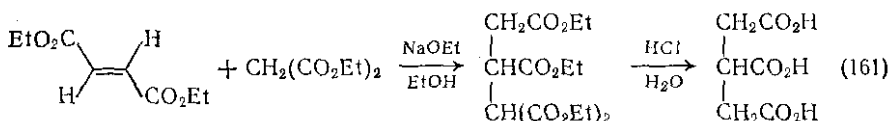
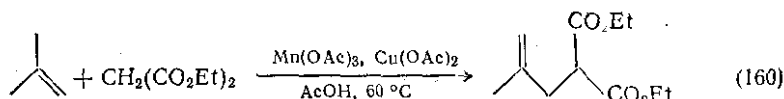
), [159]; необходимо отметить, что аналогичный синтез цикло-
ановых производных был неудачным в силу легкости [160]
софилного раскрытия кольца {схема (158)}.



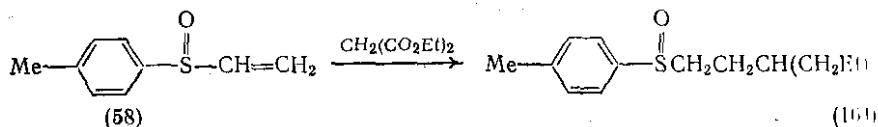
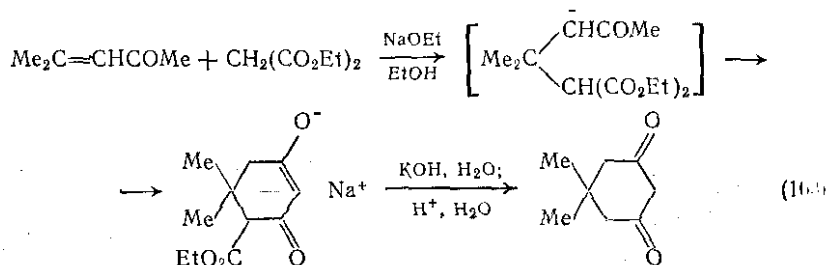
В общем случае реакции, аналогичные изображенной на схеме
(158), могут проходить с дигалогенидами $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$ при значе-
нии n от 3 до 7.

Аллилпалладиевые комплексы, получаемые из олефинов по
реакции хлорида палладия в дихлорметане или хлоридов палладия
натрия в уксусной кислоте, содержащей ацетат натрия, алкили-
руются малонат-анионом. Реакция протекает быстро даже при
низкой температуре, однако для ее завершения требуется боль-
шой избыток трифенилфосфина [161] {схема (159)}. На схеме
(160) представлен несколько измененный вариант аналогичной ре-
акции [162].

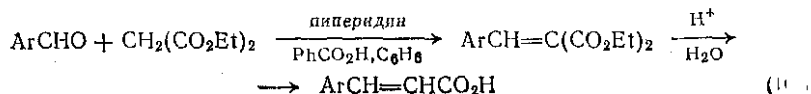


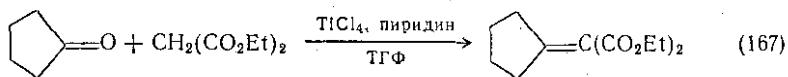
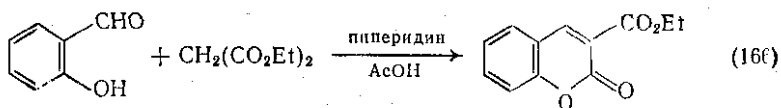


Хорошо известно алкилирование диэтилмалоната в условиях реакции Михаэля; примеры, приведенные на схемах (161) и (162), показывают применимость этой реакции для получения производных глутаровой кислоты. Взаимодействие диэтилмалоната и α,β -ненасыщенных кетонов приводит к производным циклогександиона-1,3 [163] {схема (163)}. Многие соединения, содержащие электронодефицитную двойную связь, например α,β -ненасыщенный сульфоксид (58) на схеме (164) [164], могут служить акцепторами в реакции Михаэля.

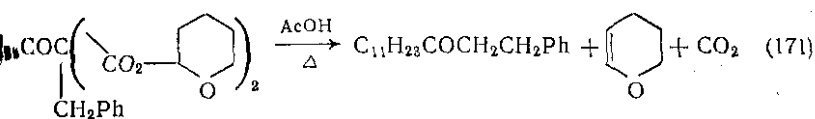
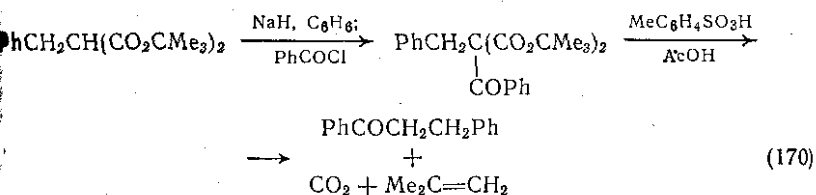
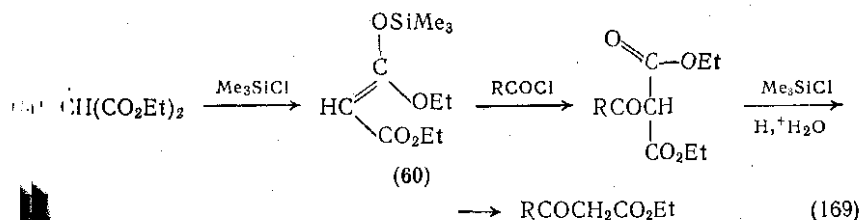
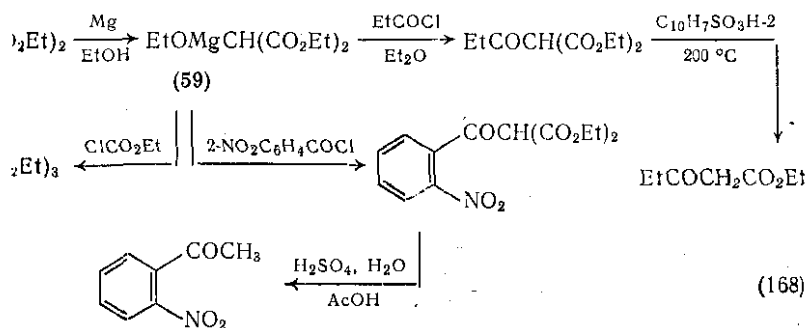


Диэтилмалонат легко вступает в реакцию Кievenагеля; типичные условия этой реакции [165] указаны на схеме (165). Конденсация с салициловым альдегидом в довольно близких условиях {схема (166)} приводит к кумарину [166]. Если присутствие сильного основания нежелательно, может оказаться полезным метод использования тетрахлорида титана [167] {схема (167)}.





Если необходимо избежать образования смеси продуктов, следует проводить ацилирование диэтилмалонатом в довольно специфических условиях. Так, магниевое производное (59) можно ацилировать [168] с образованием моноацильных производных, которые затем используются в синтезе кетонов и сложных эфиров β-кетокислот {схема (168)}. Если необходимо получить кетоны, можно применять трет-бутиловые [169] и гексагидропиранильные [170] сложные эфиры, так как такие соединения расщепляются и декарбилируются в относительно мягких кислотных условиях {схемы

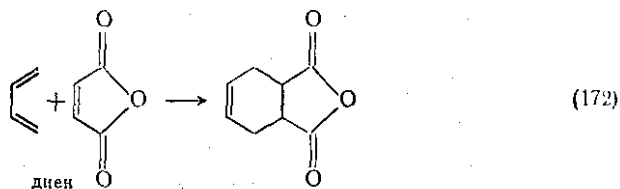


(170) и (171)). С использованием триметилсилильного производного (60) удается получить с хорошим выходом моноацилированные эфиры [171] {схема (169)}. Диэтилмалонат широко применяется также для синтеза гетероциклов.

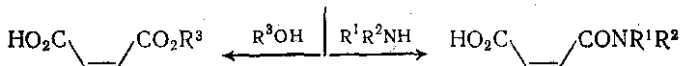
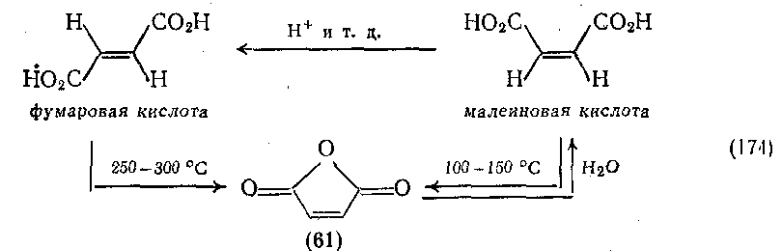
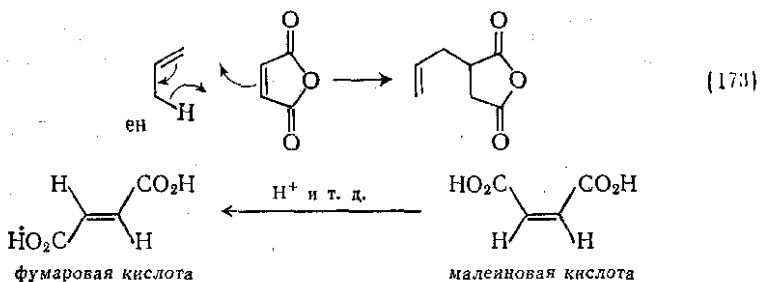
9.2.3.7. Реакции малеиновой, фумаровой кислот и их производных

Основные реакции малеиновой кислоты и ее производных, и особенно малеинового ангидрида, — это перициклические реакции {схемы (172), (173)}. Изомерные малеиновая и фумаровая кислоты соотносятся, как показано на схеме (174); фумаровая кислота — термодинамически более устойчивый изомер. В реакции с водой, аминами, спиртами, малеиновый ангидрид (61) проявляет свойства обычного циклического ангидрида, приводя к производным малеиновой кислоты {схема (174)}. Тем не менее попытки получить хлорангидриды, а также другие реакции в кислых условиях приводили к производным фумаровой кислоты [172] за счет изомеризации.

Реакция Дильса — Альдера

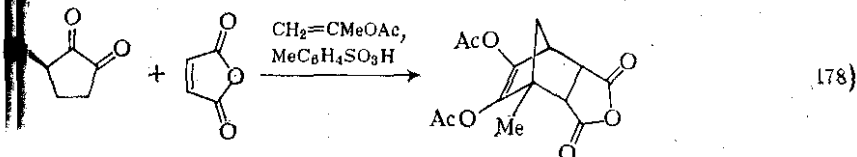
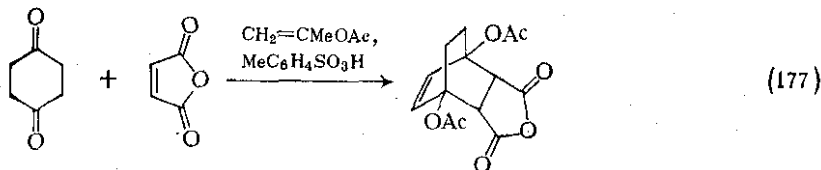
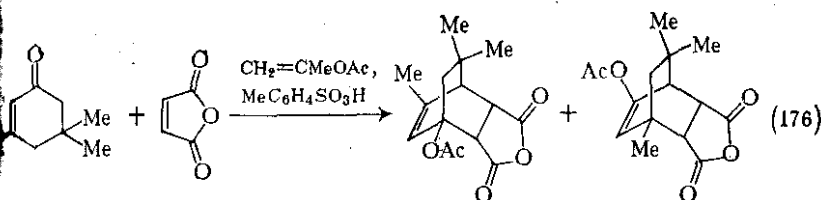
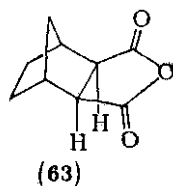
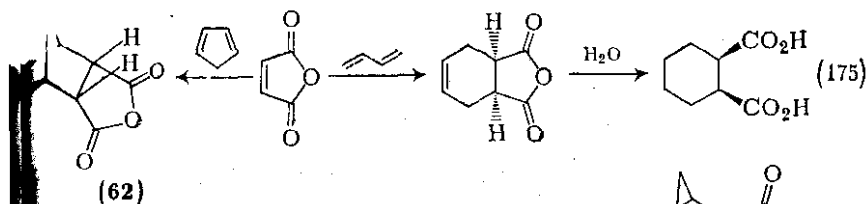


Еновая реакция



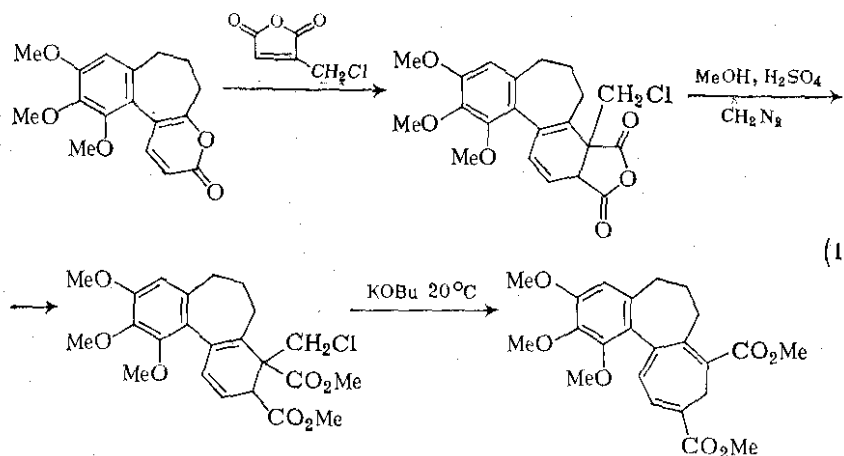
Реакция Дильса — Альдера {схема (172)} широко применяется для синтеза циклических 1,2-дикарбоновых кислот {схема (175)}. Следует отметить, что использование циклического диена приводит к *эндо*-изомеру (62) бициклического продукта с примесью *экзо*-изомера (63).

Благодаря высокой стереоселективности реакция Дильса — Альдера служит ценным инструментом химика-синтетика. Поиски ацетоксидиенов при ацилировании ненасыщенных альдегидов, кетонов и дионов расширяет возможности реакции Дильса — Альдера [173] {схемы (176), (177), (178)}.

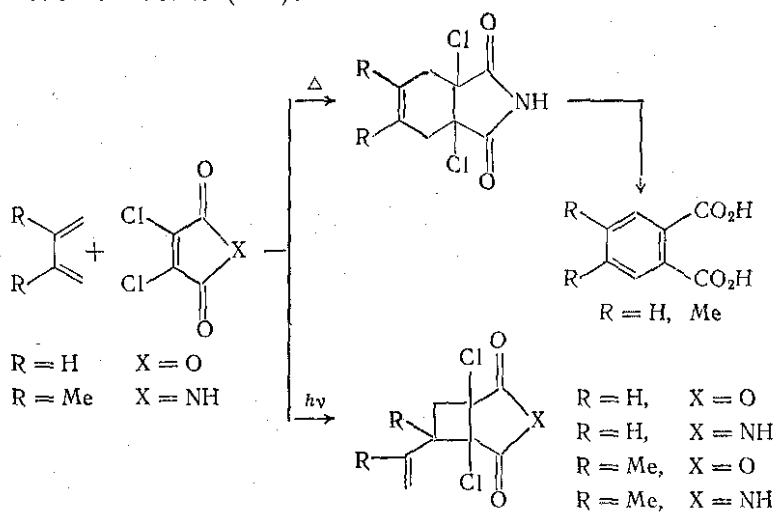


На схеме (179) приведен один из многочисленных примеров использования реакции Дильса — Альдера для синтеза природных соединений. Семичленное кольцо колхицина было построено [174]

с использованием в качестве ключевой стадии реакции Дильса-Альдера с производным малеинового ангидрида.

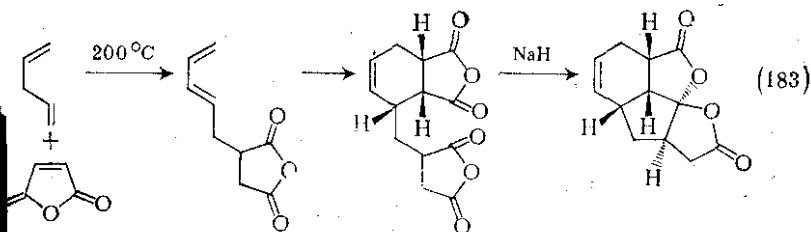
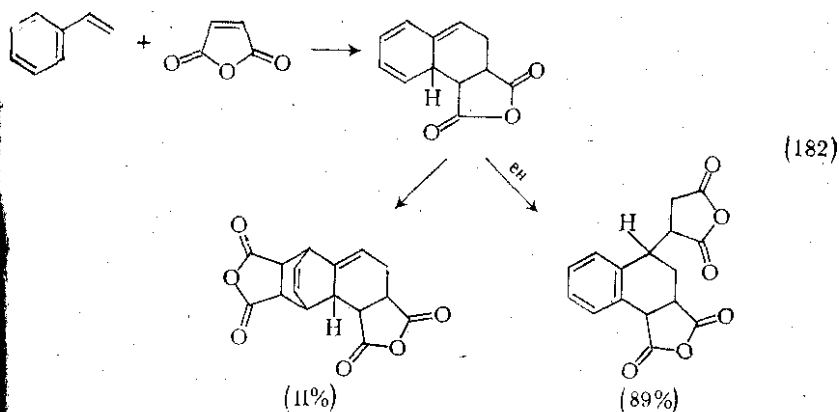
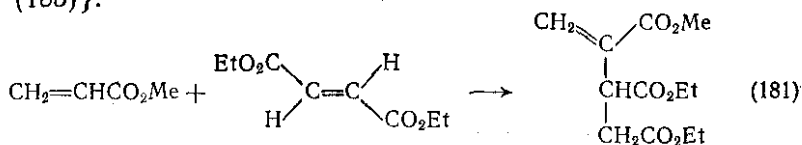


Реакция Дильса — Альдера — типичный пример «разрешенной» реакции циклоприсоединения [$\pi 4_s + \pi 2_s$], и нет ничего удивительного, что она может протекать иначе, если ее проводить фотохимически. Несколько родственных реакций этого типа [175] с дихлормалеиновым ангидридом и дихлормалеинимидом представлены на схеме (180).



Еновую реакцию [176] {см. схему (173)} также можно применять для получения дикарбоновых и поликарбоновых кислот [17] {схема (181)}.

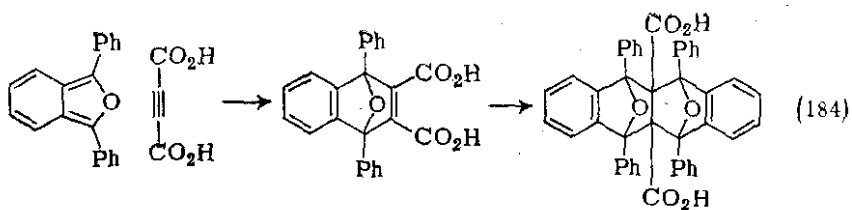
В общем случае малеиновый ангидрид более реакционноспособен как диенофил, чем как енофил; именно поэтому реакции с 1,4-диенами протекают достаточно сложно [178] {схемы (182), (183)}.



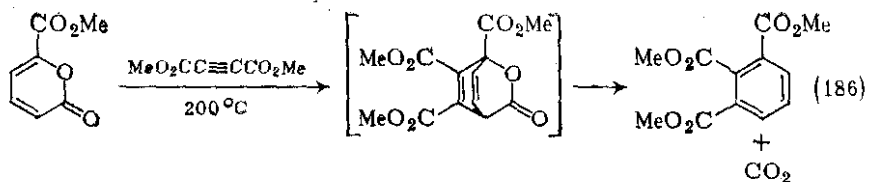
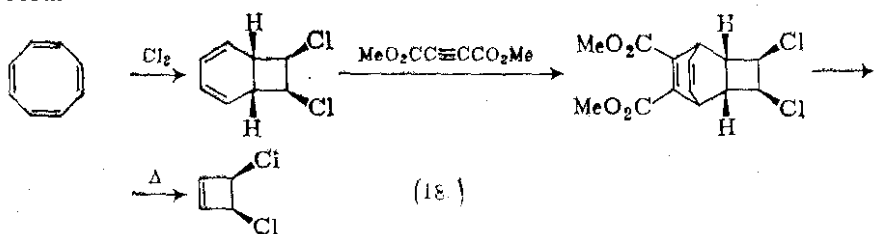
9.2.3.8 Ацетилендикарбоновая кислота и ее производные

Реакции ацетилендикарбоновой кислоты и ее сложных эфиров весьма интересны, так как эти соединения вступают в очень большое число реакций присоединения. Многие из этих реакций протекают необычно, однако выбор реакций, рассматриваемых в этом разделе, основан на их синтетических возможностях.

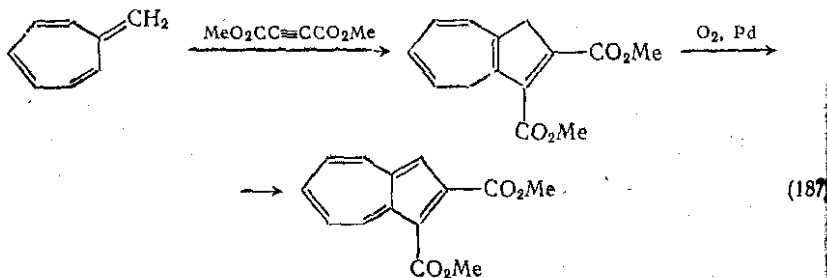
Ацетилендикарбоновую кислоту получают действием метанового раствора гидроксида калия на α,β -дибромянтарную кислоту. Типичный пример поведения этой кислоты как диенофила приведен на схеме (184) [179], причем именно в этом случае из-за высокой реакционной способности диена получается бис(аддукт). Известно, что диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты, получаемый при взаимодействии кислоты с метанолом, может быть использован в синтезе ряда интересных соединений.



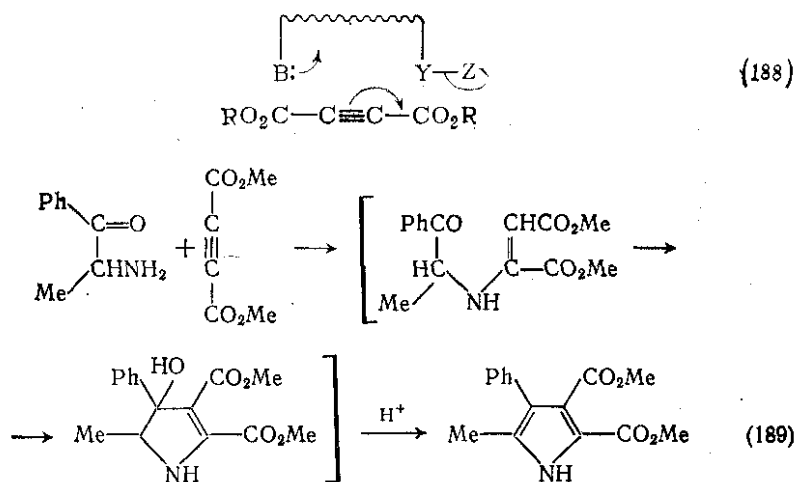
Некоторые из этих процессов включают реакции циклоприсоединения с последующим ретродиеновым распадом (ретрореакция Дильса — Альдера). Например, *цис*-3,4-дихлорциклобутен можно синтезировать последовательностью реакций, изображенной на схеме (185); триметилгемимелитат получают при взаимодействии диметилацетилендикарбоксилата и метил-2-пирон-6-карбоксилата {схема (186)} [181]. Общность этих реакций заключается в том, что в обоих случаях возникает бензольное кольцо, однако в первом случае оно образуется как нежелательный продукт, в то время как во втором случае ароматическое соединение является целью синтеза.



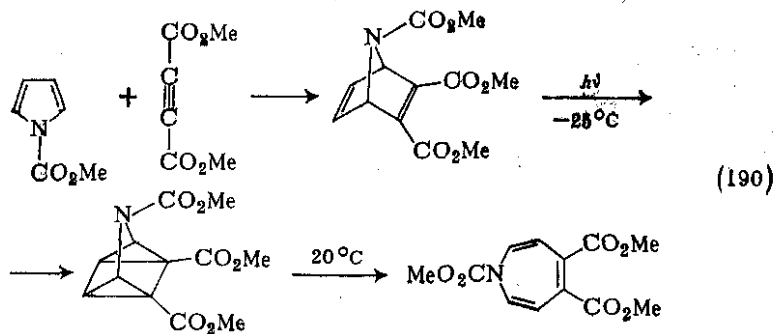
Интересен синтез [182] азуленовых производных из гептафульвена {схема (187)}, в частности потому, что менее реакционноспособные диенофилы не вступают в подобную реакцию.



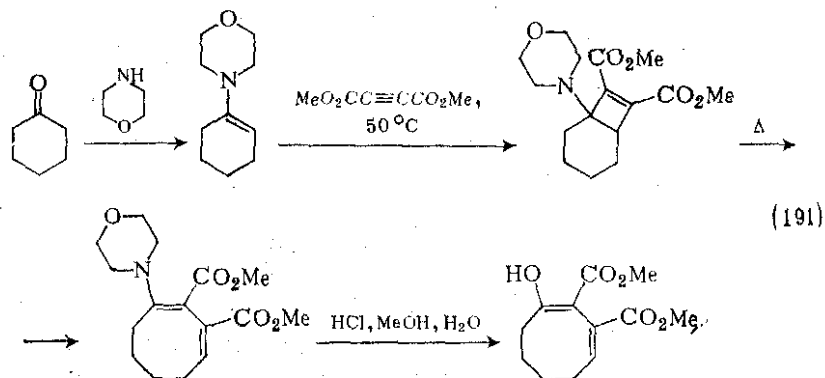
Помимо реакций циклоприсоединения диметилэтер ацетилендикарбоновой кислоты очень активен по отношению к нуклеофильному присоединению. Реакции этого типа, представленные в общем виде на схеме (188), применяются [183] для получения широкого набора гетероциклических соединений, включая пирролы, фураны, тиофены, хинолины и тиазолины. Пример подобного синтеза представлен на схеме (189).



Интересен синтез [184] 1,4,5-триметоксикарбонилазепина {схема (190)} как пример получения гетероциклических соединений применением диметилацетилендикарбоксилата и последующими введенными термическими и фотохимическими перicyклическими реакциями. Первоначальное циклоприсоединение становится обратимым при проведении реакции в присутствии хлорида алюминия. Это дает продукт с выходом 90% по реакции, в которой обычно трудно получить высокие выходы.



Нуклеофильное присоединение к енаминам приводит к важным реакциям расширения кольца алициклических кетонов, например при получении восьмичленного цикла по схеме (191) [185].



ЛИТЕРАТУРА

1. C. W. Bird, *Chem. Rev.*, 1962, **62**, 283.
2. E. J. Corey and L. S. Hegedus, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1969, **91**, 1233.
3. A. F. M. Iqbal, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1972, **11**, 634.
4. J. Falbe and F. Korte, *Chem. Ber.*, 1962, **95**, 2680.
5. M. Schlosser, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1964, **3**, 287.
6. M. Schlosser, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1964, **3**, 362.
7. H. Gilman and J. W. Morton, *Org. Reactions*, 1954, **8**, 258 [Г. Гилман. Орг. реакции, сб. 8. — Пер. с англ./Под ред. Ю. А. Арбузова. М., Издательство, 1956, с. 333].
8. J. H. Wotiz and H. E. Merrill, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 866.
9. G. Zweifel and R. B. Steele, *Tetrahedron Letters*, 1966, 6021.
10. G. Cainelli, G. D. Bello, and G. Zubiani, *Tetrahedron Letters*, 1965, 3429.
11. S. Reijfers, H. Wynberg, and J. Strating, *Tetrahedron Letters*, 1971, 3001.
12. S. Reijfers, J. Strating, and H. Wynberg, *Tetrahedron Letters*, 1971, 2339.
13. A. J. H. Klunder and B. Zwanenburg, *Tetrahedron Letters*, 1972, 2383.
14. C. E. Frank and W. E. Foster, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 303.
15. C. E. Frank, J. R. Leebrick, L. F. Moormeier, J. A. Scheben, and O. Homberg, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 307.
16. T. S. Cantrell, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 5480; *Tetrahedron Letters*, 1969, 5635.
17. W. Reppe, O. Schlichtung, K. Klager, and T. Toepel, *Annalen*, 1948, 560, 1.
18. M. Stiles, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 2598.
19. H. O. House, «Modern Synthetic Reactions», Benjamin, New York, 1972.
20. C. R. Hauser and B. E. Hudson, *Org. Reactions*, 1942, **1**, 266 [Ч. Р. Хаузер, Б. Е. Хадсон. Орг. реакции, сб. 1. — Пер. с англ./Под ред. А. Я. Берлина. М., Издательство, 1948, с. 345].
21. H. Cohen and R. Shubart, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 1424.
22. K. Sisido, S. Torii and M. Kawanisi, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 904.
23. M. Guyot and D. Molho, *Tetrahedron Letters*, 1973, 3433.
24. A. C. Cope, H. L. Holmes, and H. O. House, *Org. Reactions*, 1957, **9**, 101 [А. Ч. Коп, Х. Л. Холмс, Г. О. Хаус. Орг. реакции, сб. 9. — Пер. с англ./Под ред. И. Ф. Луценко. М., Издательство, 1959, с. 125].
25. G. M. Lampman, K. E. Apt, E. J. Martin, and L. W. Wangen, *J. Org. Chem.*, 1967, **32**, 3950.

1. Munch-Palerson, J. Org. Chem., 1957, 22, 170.
2. O. House, W. L. Respass, and G. M. Whitesides, J. Org. Chem., 1966, 31, 318.
3. H. O. House and W. F. Fischer, *ibid.*, 1968, 33, 949.
4. L. Eliel, R. O. Hutchins, and Sr. M. Knoeber, Org. Synth., 1970, 50, 38.
5. R. I. Conley and R. T. Czaja, J. Org. Chem., 1962, 27, 1643.
6. D. E. Floyd and S. E. Miller, Org. Synth. Coll. Vol. 4, 1963, 141.
7. I. Friedman and E. Kosower, Org. Synth. Coll. Vol. 3, 1955, 510.
8. W. G. Kofron and L. G. Wideman, J. Org. Chem., 1972, 37, 555.
9. R. Mayer, in «Newer Methods of Preparative Organic Chemistry», ed. W. Foerst, Academic, New York, 1963, vol. 2, p. 101.
10. S. O. Lawesson, M. Dahlen, and C. Frisell, Acta Chem. Scand., 1962, 16, 1191.
11. S. Trippett, Adv. Org. Chem., 1960, 1, 83; A. Maercker, Org. Reactions, 1965, 14, 270 [A. Меаркер. Орг. реакции, сб. 14. — Пер. с англ./Под ред. И. Ф. Луценко. М., Мир, 1967, с. 286].
12. E. Truscheit and K. Eiler, Annalen, 1962, 658, 65.
13. O. Pattenden, J. E. Way, and B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc., 1970, 235.
14. E. D. Bergmann, D. Ginsburg, and R. Pappo, Org. Reactions, 1959, 10, 179 [Э. Д. Бергман, Д. Гинзбург, Р. Пэнно. Орг. реакции, сб. 10. — Пер. с англ./Под ред. И. Ф. Луценко. М., Издательство, 1963, с. 181].
15. A. Michael and J. Ross, J. Amer. Chem. Soc., 1930, 52, 4598; H. T. Clarke and T. F. Murray, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1941, 272 [Г. Т. Кларк, Т. Ф. Мэррей. Синтезы орг. препаратов, сб. 1. — Пер. с англ./Под ред. Б. А. Казанского. М., Издательство, 1949, с. 377]; J. Cason, Org. Synth. Coll. Vol. 4, 1963, 630.
16. N. F. Albertson and J. F. Fillman, J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 2818.
17. Y.-N. Kuo, J. A. Yahner, and C. Ainsworth, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 6321.
18. J. L. Hermann, M. H. Berger, and R. H. Schlessinger, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 7923.
19. R. C. Roberts and T. B. Johnson, J. Amer. Chem. Soc., 1925, 47, 1399; F. Bischoff and H. Adkins, *ibid.*, 1923, 45, 1031.
20. L. Canonica, B. Danieli, P. Manitto, and G. Russo, Gazzetta, 1970, 100, 1026.
21. D. V. Nightingale and W. S. Wagner, J. Org. Chem., 1960, 25, 32.
22. M. W. Rathke and A. Lindert, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 4605.
23. B. A. Смирнов, А. В. Маркова. — ЖПХ, 1971, 44, 1364.
24. B. L. Shaw and M. C. Whiting, J. Chem. Soc., 1954, 3217.
25. K. B. Sharpless, R. F. Lauer, O. Repic, A. Y. Teranishi, and D. R. Williams, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 3303.
26. D. J. Sam and H. E. Simmons, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 4024.
27. C. M. Starks, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 195.
28. M. J. Fremery and E. K. Fields, J. Org. Chem., 1963, 28, 2537.
29. T. J. Wallace, H. Pobiner, and A. Schriesheim, J. Org. Chem., 1965, 30, 3768.
30. H. A. Ellis, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1941, 18 [Б. А. Эллис. Синтезы орг. препаратов, сб. 1. — Пер. с англ./Под ред. Б. А. Казанского. М., Издательство, 1949, с. 15].
31. P. A. S. Smith and R. O. Kan, Org. Synth., 1964, 44, 62, 91.
32. F. Freeman, Chem. Rev., 1969, 69, 591.
33. E. F. H. Allen and H. B. Johnson, Org. Synth. Coll. Vol. 4, 1963, 804.
34. O. Paris, L. Berlinguet, and R. Gaudry, Org. Synth. Coll. Vol. 4, 1963, 496.
35. L. A. Paquette, R. H. Meisinger, and R. E. Wingard, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 2230.
36. R. B. Ward, J. Org. Chem., 1965, 30, 3009.
37. M. S. Newman and W. M. Stalick, J. Org. Chem., 1973, 38, 3386.
38. F. Ramirez, N. B. Desai, and N. Ramanathan, Tetrahedron Letters, 1963, 323.
39. F. Ramirez, N. B. Desai, and R. B. Mitra, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 492.
40. A. P. Krapcho, E. G. E. Jahngen, and D. S. Kashdan, Tetrahedron Letters, 1974, 2721.
41. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz, and R. Terrell, J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 207.
42. J. Bellamy, «The Infrared Spectra of Complex Molecules», Methuen, London, 1966.

148. S. Rajapalan and P. V. A. Raman, *Org. Synth. Coll. Vol.* 3, 1955, 425.
149. R. A. Hann, J. C. S. Perkin I, 1974, 1379.
150. C. F. H. Allen and J. van Allan, *Org. Synth. Coll. Vol.* 3, 1955, 783.
151. L. L. Woods and J. Sapp, *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 3445.
152. C. S. Marvel and V. du Vigneaud, *Org. Synth. Coll. Vol.* 2, 1943, 93 [К. Марвел, В. дю Виньо. Синтезы орг. препаратов, сб. 2. — Пер. с англ./Под ред. Б. А. Казанского М., Издательство, 1949, с. 107].
153. C. S. Palmer and P. W. McWherter, *Org. Synth. Coll. Vol.* 1, 1941, 245 [Ч. С. Пальмер, Р. У. Мак-Уэрттер. Синтезы орг. препаратов, сб. I. — Пер. с англ./Под ред. Б. А. Казанского М., Издательство, 1949, с. 541].
154. P. C. Guha and D. K. Sankaran, *Org. Synth. Coll. Vol.* 3, 1955, 623.
155. J. J. Tufariello and W. J. Kissel, *Tetrahedron Letters*, 1966, 6145.
156. A. H. Alberts, H. Wynberg, and J. Strating, *Synth. Comm.*, 1973, 3, 297.
157. C. S. Marvel, *Org. Synth. Coll. Vol.* 3, 1955, 495; E. B. Vliet, C. S. Marvel, and C. M. Hsueh, *Org. Synth. Coll. Vol.* 2, 1943, 416.
158. C. F. Allen and M. J. Kalm, *Org. Synth. Coll. Vol.* 4 1963, 618.
159. W. H. Perkin, Jr., *J. Chem. Soc.*, 1891, 59, 798; R. P. Mariella and R. Raube, *Org. Synth. Coll. Vol.* 4, 1963, 288.
160. R. W. Kierstead, R. P. Linslead, and B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.*, 1952, 3610, 3616.
161. B. M. Frost and T. J. Fullerton, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 95, 292.
162. G. I. Nikishin, M. G. Vinogradov, and T. M. Fedorova, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1973, 693.
163. R. L. Shriner and H. R. Todd, *Org. Synth. Coll. Vol.* 2, 1943, 200 [Р. Шрайнер, Х. Тодд. Синтезы орг. препаратов, сб. 2 — Пер. с англ./Под ред. Б.А. Казанского М., Издательство, 1949, с. 220].
164. G. Tsuchihashi, S. Mitamura, S. Inoue, and K. Ogura, *Tetrahedron Letters*, 1973, 323.
165. C. F. H. Allen and F. W. Spangler, *Org. Synth. Coll. Vol.* 3, 1955, 377.
166. E. C. Horning, M. G. Horning, and D. A. Dimmig, *Org. Synth. Coll. Vol.* 3, 1955, 165.
167. W. Lehnert, *Tetrahedron*, 1973, 29, 635.
168. H. Lund and A. Voigt, *Org. Synth. Coll. Vol.* 2, 1943, 594 [Х. Лунд, А. Фойгт. Синтезы орг. препаратов, сб. 2. — Пер. с англ./Под ред. Б. А. Казанского М., Издательство, 1949, с. 472]; G. A. Reynolds and C. R. Hauser, *Org. Synth. Coll. Vol.* 4, 1963, 708.
169. G. S. Fonken and W. S. Johnson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, 74, 831.
170. R. E. Bowman and W. D. Fordham, *J. Chem. Soc.*, 1952, 3945.
171. U. Schmidt and M. Schwochau, *Tetrahedron Letters*, 1967, 4491.
172. P. G. Campbell, G. Sumrell, and C. H. Schramm, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 697.
173. C. M. Cimarrusti and J. Wolinsky, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, 90, 113.
174. J. Schreiber, W. Leimgruber, M. Pesaro, P. Schudel, T. Threfall, and A. E. chensmoser, *Helv. Chim. Acta*, 1961, 44, 540.
175. H.-D. Scharf and F. Korte, *Chem. Ber.*, 1966, 99, 1299.
176. H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1969, 8, 556.
177. K. Morita and T. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1969, 42, 2732.
178. K. Alder and R. Schmitz-Josten, *Annalen*, 1955, 595, 1; R. K. Hill and H. J. Barger, Jr., *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 2558.
179. J. A. Berson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, 75, 1240.
180. M. Avram, I. Dinulescu, M. Elian, M. Furcasiu, E. Marcice, G. Mateescu, and C. D. Nenitescu, *Chem. Ber.*, 1964, 97, 372.
181. E. Wenkert, D. B. R. Johnston, and K. G. Dave, *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 253.
182. W. von E. Doering and D. W. Wiley, *Tetrahedron*, 1960, 11, 183.
183. J. B. Hendricks and R. Rees, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1961, 83, 1250; J. B. Hendricks, R. Rees, and J. F. Templeton, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, 86, 107.
184. R. C. Bansal, A. W. McCulloch, and A. G. McInnes, *Canad. J. Chem.*, 1969, 47, 2391.
185. K. C. Brannock, R. D. Burpitt, V. W. Goodlett, and J. G. Thweatt, *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 1464; G. A. Berchtold and G. F. Uhlig, *ibid.*, 1963, 28, 1464.

9.3. ГАЛОГЕНКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

A. Кокс (University of Warwick)

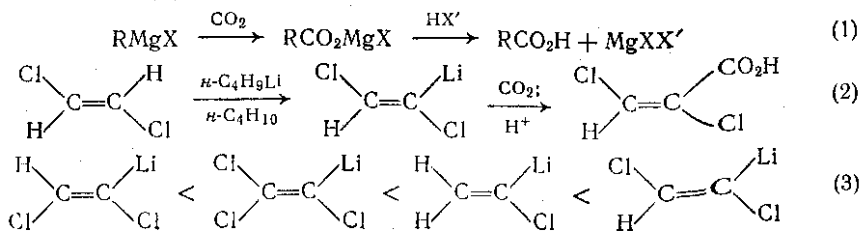
9.3.1. ПРЕПАРАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ГАЛОГЕНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

9.3.1.1. Карбоксилирование полигалогенсодержащих соединений

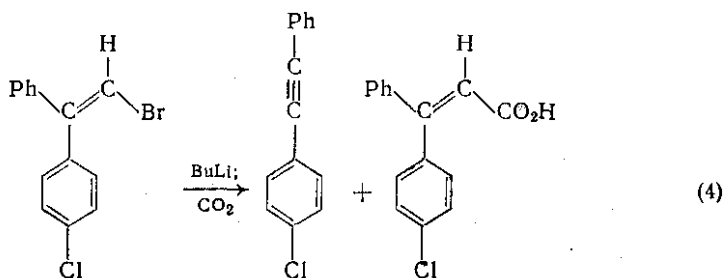
Некоторые галогенкарбонные кислоты можно получить по реакции соответствующих металлоорганических производных галогенсодержащего соединения с диоксидом углерода. Для этой цели чаще всего применяют реактивы Гриньяра (экспериментальные методы и их ограничения наиболее полно представлены в монографии [1]). Хотя в том случае, если группа R {схема (1)} содержит атом галогена, возможны побочные реакции, применение низких температур позволяет эффективно их подавлять. В общем случае трифторметильная группа в R не мешает образованию реактива Гриньяра или его карбоксилированию. Это подтверждают примеры в ароматическом и алифатическом ряду. Например [2], эфирный раствор 3,3,3-трифтор-1-хлорпропана обычным образом реагирует с металлическим магнием и дает соответствующий реактив Гриньяра $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2\text{MgCl}$, который с хорошим выходом карбоксилируется сухим льдом до 4,4,4-трифторбутановой кислоты.

Эта реакция хорошо проходит и в ароматическом ряду: *о*-, *п*-бром- и *о*-иодтрифторметилбензолы можно превратить [3] в соответствующие трифторметилмагнийгалогениды, которые после реакции с диоксидом углерода дают замещенные бензойные кислоты. *о*-Хлораналоги не реагируют с магнием, однако эту общую для *орто*-замещенных соединений трудность часто можно обойти, проводя синтез Гриньяра в присутствии этилмагнийбромида.

Известна также карбонизация литиевых производных, где особенно интересны реакции, включающие винилкарбанионы. Например, *транс*-дихлорэтилен после реакции с бутиллитием в смеси тетрагидрофурана, эфира и гексана можно успешно карбоксилировать диоксидом углерода [4]; при -113°C реакция проходит с выходом 99% {схема (2)}. Винилхлорид и трихлорэтилен реагируют в аналогичных условиях, однако выходы ниже. Стабильность промежуточных литиевых соединений убывает в порядке, указанном на схеме (3).



Аналогичный метод можно применить для олефинов, несущих галогенированные ароматические заместители, однако в этой серии в некоторых случаях возможны перегруппировки литиевого соединения, что значительно снижает выход целевой галогенкарбоновой кислоты. Например, 2-бром-*цис*-1-фенил-1-*n*-хлорфенилэтилен после обработки бутиллитием при низкой температуре с последующим присоединением CO₂ дает [5] *n*-хлордифенилацетилен (24%) и *цис*-3-*n*-хлорфенилкоричную кислоту {схема (4)}.

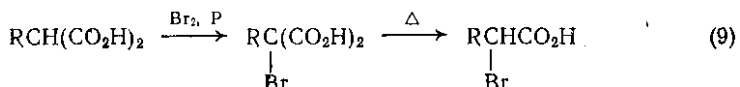
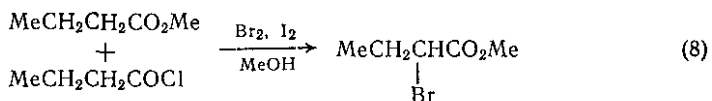
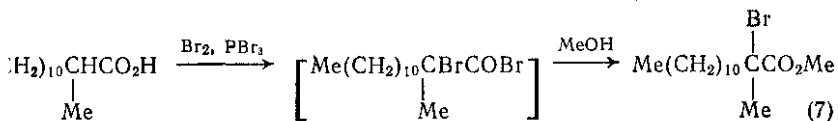


9.3.1.2. Галогенирование карбоновых кислот и их производных

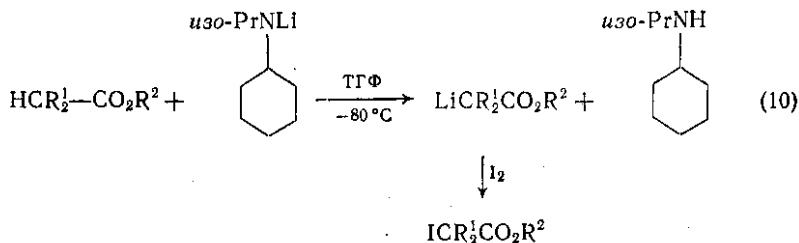
Это, несомненно, наиболее важный метод получения α -галогенкарбоновых кислот, для реализации которого существует несколько методических приемов.

Прямое галогенирование карбоновых кислот можно реализовать либо как процесс, катализируемый кислотой (обычно — реакция Гелля — Фольгарда — Зелинского [6]), либо альтернативно, как свободнорадикальный процесс. Первый подход приводит исключительно к α -галогенированным продуктам; второй — менее селективен. Для введения атома галогена в жирную кислоту можно применять различные реагенты, однако в классическом методе по Геллю используется красный фосфор и бром или хлор, что обычно приводит к α -галогенированию. Существует несколько модифицированных методик, включая использование брома в присутствии каталитических количеств трихлорида или трибромид фосфора. Типичные примеры показаны на схемах (5) [7] и (6) [8]. Получение метилового эфира 2-бром-2-метилдодекановой кислоты {схема (7)} включает применение брома, трибромид фосфора [9] и последующую этерификацию метанолом промежуточного бромангирида α -бромкислоты. Этот синтез можно также осуществить бромированием метил-2-метилдодеканоата *N*-бромсукцинимидом. Другие модификации классических условий реакции включают бромирование эфиров жирных кислот с добавлением небольших количеств соответствующих хлорангидридов кислот, или даже хлорангидридов других кислот, таких, как ацетилхлорида. Например, прибавление брома к смеси метилбуаноата

и бутаноилхлорида, содержащей несколько кристаллов иода, и последующая реакция с метанолом дает [10] с прекрасным выходом метил-2-бромбутаноат {схема (8)}. Более поздние модификации заключаются в бромировании и последующем декарбоксилировании малоновых кислот {схема (9)}.

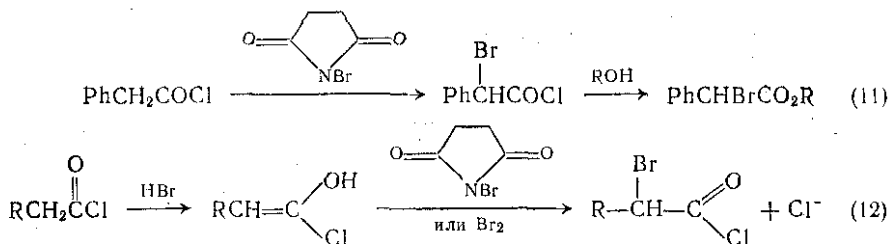


Все вышеуказанные методы требуют кислых и относительно жестких условий, и поэтому обычно не могут быть применены для получения иодпроизводных. Однако галогенирование енолят-анионных сложных эфиров дает метод получения сложных эфиров иоденкислот в исключительно мягких условиях, что хорошо подходит для синтеза сложных эфиров α -иодкислот. Принятая методика состоит в обработке [11] сложного эфира N-изопропилцикло-гексамидом лития для получения литиевого енолята сложного эфира с последующим добавлением иода {схема (10)}. Эта реакция применима и к сложным эфирам ненасыщенных кислот, например, этим методом можно получить 2-иодундецен-10-овую кислоту.

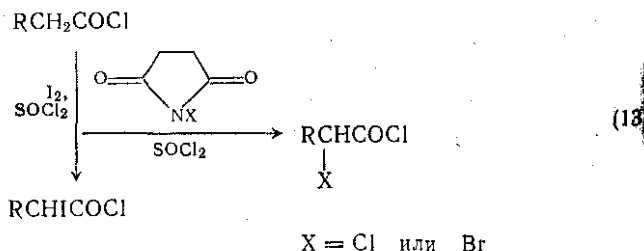


Применение для галогенирования N-хлор- или N-бромсукцинимидов дает другой важный способ получения галогеносоединений. Найдено [12], что в присутствии таких кислых катализаторов, как бромид водорода, N-бромсукцинимид бромует хлорангидриды

кислот с высоким выходом и за относительно короткое время. Например, в случае фенилацетилхлорида реакция протекает количественно {схема (11)}; продукт реакции удобно превращать кислоту или сложный эфир обработкой водой или спиртом. Ускорение реакции или прибавлении минеральной кислоты указывает на то, что она протекает по ионному, а не по свободнорадикальному механизму {схемы (11), (12)}:

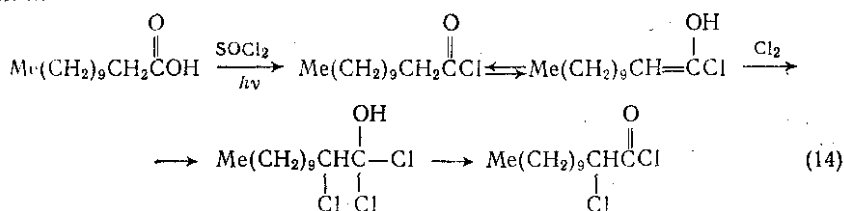


Альтернативная методика [13] α -галогенирования ацилгалогенидов состоит в применении N-бром-, N-хлорсукцинимидов или молекулярного иода и тионилхлорида в качестве растворителя, применение которого обязательно для успешного иодирования. Тионилхлорид немедленно реагирует с отщепляющимся иодидом водорода с образованием иода и серы {схема (13)}.

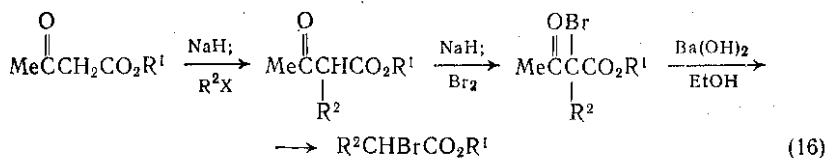
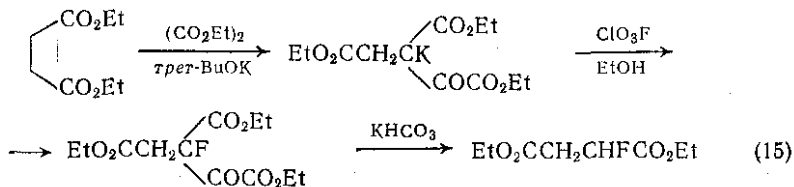


Прямое хлорирование [14] можно также проводить с использованием хлорида меди(II) в инертном растворителе, таком, как сульфолан. Карбоновые кислоты, их ангидриды и хлорангидриды хлорируются этим методом с образованием только α -моноклоркислот, причем количество α -водородов в субстрате не имеет значения. Для получения α -хлоркислот применяют также фотохимическое хлорирование. В частности, хлорангидриды высших и средних жирных кислот при облучении в кипящем тионилхлориде видимым или ультрафиолетовым светом дают продукты, замещенные преимущественно в α -положение [15]. Предполагают, что реакция включает фотолиз тионилхлорида с образованием хлора, который галогенирует енольную форму хлорангидрида кислоты {схема (14)}. Фотохимическое хлорирование можно использовать также для получения моноклорциклогексанкарбоновых кислот [16] в

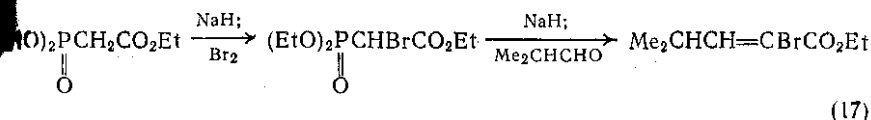
иде сложной смеси, которую можно разделить после ее этерифи-



существует несколько различных методов получения галоген-
изводных карбоновых кислот прямым галогенированием; неко-
рые из них рассмотрены ниже. Диэтилмонофторсукцинат полу-
чили [17] из диэтилсукцината методом {схема (15)}, где стадия
галогенирования включает образование енолят-аниона. Другой
метод, в котором применяют анион, состоит в последовательном
алкилировании и галогенировании подходящего ацетоуксусного
эфира; для генерации аниона используют гидрид натрия. После-
дующее деацилирование легко осуществляют действием суспензии
пероксида бария в спирте {схема (16)}. Этот метод обладает до-
статочной общностью [18] и, как правило, приводит к довольно
чистым продуктам.

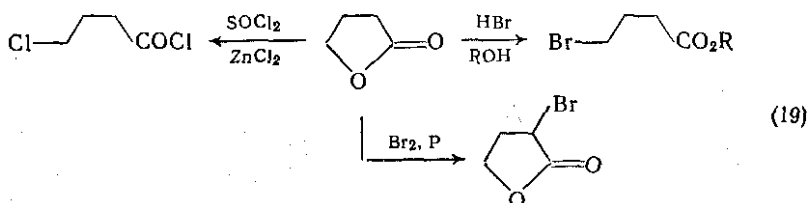
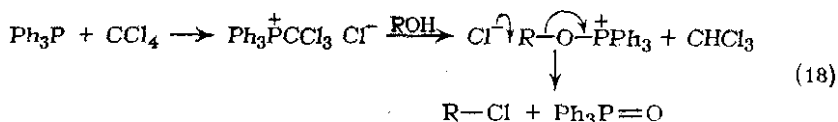


Реакция карбанионов сложных эфиров, содержащих α -фосфо-
рную группировку, с галогеном с последующей генерацией
аниона и взаимодействием с альдегидом или кетоном приводит
[19] к сложным эфирам α -галогенакриловой кислоты [схема (17)].

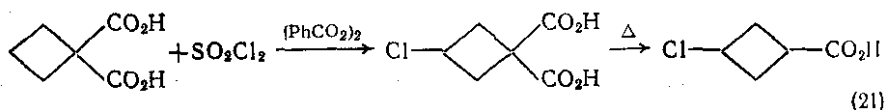
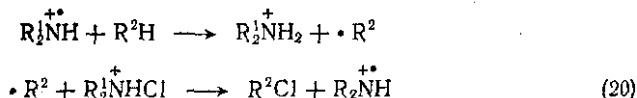


Сложные эфиры α -гидроксикислот можно превратить в хлор-
производные в очень мягких условиях [20] действием трифенил-
фосфина в тетрахлориде углерода. Механизм этой реакции приведен

на схеме (18), здесь ROH — сложный эфир α -гидроксикислоты. В некоторых случаях эта реакция служит хорошей альтернативой прямому галогенированию; сложные эфиры α -бромкислот получают при использовании тетрабромида углерода. Эта реакция родственна применению лактонов для получения ω -галогенкарбоновых кислот. Например, сложные эфиры 4-бромбутановой кислоты можно получить из γ -бутиролактона действием бромида водорода и спирта [21]; 4-хлорбутаноилхлорид получают при обработке лактона тионилхлоридом в присутствии хлорида цинка [22] {схема (19)}. γ -Бутиролактон можно бромировать также традиционным методом действием брома и красного фосфора [23] {схема (19)}.



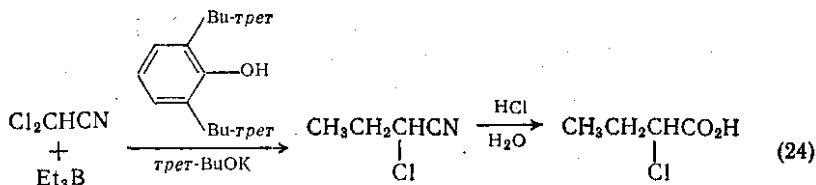
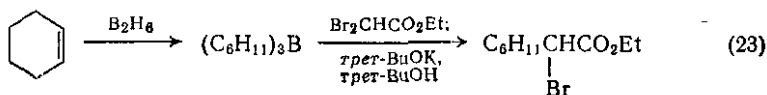
Монохлорирование некоторых алифатических карбоновых кислот можно осуществить [24] с помощью азотных катион-радикалов, получаемых фотолизом R_2NCl в 96%-ной серной кислоте. Реакция высокоселективна для монохлорирования в ω -1-положение, и поэтому представляет возможное решение проблемы превращения моnofункциональных соединений в бифункциональные, в которых функциональные группы значительно удалены друг от друга. Стадии роста цепи представлены на схеме (20).



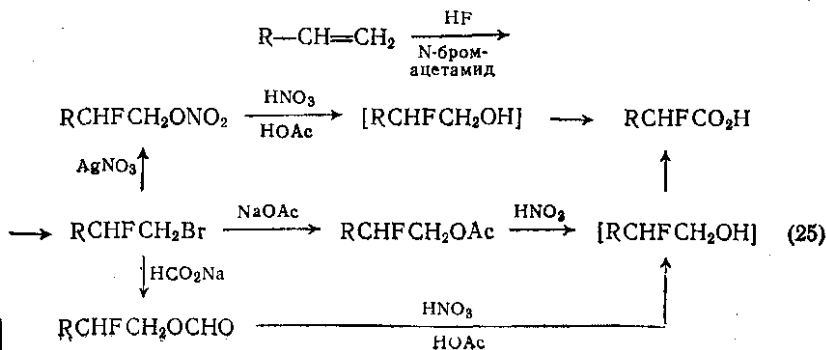
Галогенирование карбоновых кислот сульфурилхлоридом, по-видимому, также включает образование свободных радикалов. Два примера синтетического использования этого метода приведены на схемах (21) [25] и (22) [26].

9.3.1.3. Другие методы

Производные галогенкарбоновых кислот можно успешно получать с помощью реакций борорганических соединений, получаемых добавлением рассчитанных количеств диборана к соответствующему олефину. Прибавление сложного эфира α, α -дигалогенкарбоновой кислоты к борорганическому соединению с последующей обработкой *трет*-бутилатом калия в *трет*-бутаноле приводит к новым эфирам α -алкилированных α -галокарбоновых кислот, как, например, при реакции циклогексена и этилдибромацетата {схема (23)}. В довольно сходных условиях борорганическое соединение реагирует с дихлорацетонитрилом в присутствии 2,6-ди-*трет*-бутилфеноксида калия с образованием α -алкилированного нитрила [28], из которого катализируемым кислотой гидролизом получают карбоновую кислоту {схема (24)}.

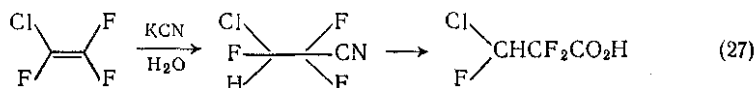
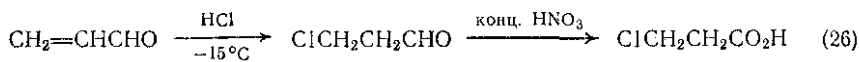


Для получения галогенкарбоновых кислот использовали ряд реакций присоединения. Показано, что 2-монофторалкановые кислоты служат важными интермедиатами при синтезе многих биологически активных фторсодержащих соединений. В связи с этим исследованы основные пути синтеза этих соединений [29]. Среди них: (а) реакция алкенов с фторидом водорода и N-бромацетамидом, (б) синтезы с использованием монофтормалоната и (в) прямое фторирование перхлорилфторидом. Первый метод оказался лучшим способом получения простых незамещенных α -фторокарбоновых кислот; на его основе были развиты три пути синтеза {схема (25)}.

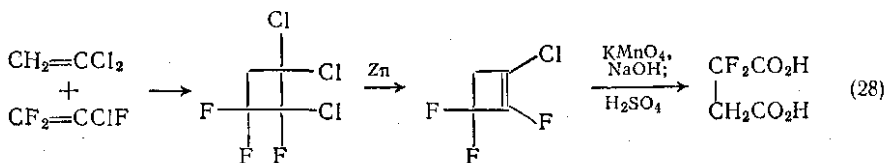


Вицинальные фторбромиды, применяемые в этих синтезах, очень медленно вступают в реакцию нуклеофильного замещения, и по тому, хотя превращения просты, они достаточно длительны.

Классический пример использования реакции присоединения - это получение [30] β -хлорпропионовой кислоты из акролеина {схема (26)}. Известны и другие пути синтеза этой кислоты, например гидролиз соляной кислотой этиленциангидрина, однако синтез из акролеина, по-видимому, наиболее удачен. Получение 2,2,3-трифтор-3-хлорпропионовой кислоты в результате присоединения синильной кислоты к хлортрифторэтилену включает применение реакции присоединения [31] {схема (27)}.



2,2-Дифторянтарная кислота также получена с использованием реакции присоединения, но несколько иного типа, чем указанные выше [32]. Синтез начинается реакцией циклоприсоединения, приводящей к полигалогенциклобутану, который после дегалогенирования и окисления превращается в производное янтарной кислоты {схема (28)}. Этот пример примечателен тем, что здесь проявляются достаточно общие тенденции, ибо многие фторалкены вступают в реакцию циклоприсоединения, в результате которой получаются фторциклобутаны, которые, в свою очередь, являются многоцелевыми интермедиатами. Например, 2,3,3-трифтор-1,1,2-трихлорциклобутан можно превратить в трифторхлорянтарную, трифторянтарную, фтормаленовую, фторфумаровую, диформаленовую и дифторфумаровую кислоты.



9.3.2. СВОЙСТВА ГАЛОГЕНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

В табл. 9.3.1, 9.3.2 и 9.3.3 представлены характерные значения констант диссоциации (выраженные через pK_a) для ряда галогенкарбоновых кислот в воде. Галогензаместитель повышает силу кислоты по сравнению с незамещенной; с увеличением расстояния между карбоксильной группой и галоген-заместителем (-заместителями) эффект резко ослабляется. На основании измерений серии жестких бициклических кислот [33] показано, что эффекты заместителей можно объяснить в терминах эффекта поля. Влияние

бензозаместителей на силу бензойных кислот интенсивно изучены, кроме того, эффекты растворителя [34]. Эффекты *орто*- и *пара*-заместителей использовались как часть основы для численных констант замещения σ Гаммета, и для определения относительного отношения свободных энергий в большом ряду органических реакций и равновесий.

Таблица 9.3.1. Кислотность галогензамещенных уксусных кислот [32a]

Значения pK_a			
для CH_3CO_2H	для CH_2XCO_2H	для CHX_2CO_2H	для CX_3CO_2H
4,76	2,66	1,24 (1,34) *	0,23 (0,50) *
—	2,86	1,29 (1,36) *	0,65 (0,52) *
—	2,86	—	0,66
—	3,12	—	—
—	3,07	—	—

м. [32b].

Таблица 9.3.2. Кислотность галогензамещенных пропионовых и масляных кислот [32a]

Заместитель	Значения pK_a				
	для пропионовых кислот		для масляных кислот		
	α -X	β -X	α -X	β -X	γ -X
H	4,88	—	4,82	—	—
Cl	2,80	4,08	2,84	4,06	4,52
Br	2,98	4,02	2,99	—	4,58
I	—	4,06	—	—	4,64
CF ₃	—	4,18	—	—	4,49

Таблица 9.3.3. Кислотность бензойных кислот $C_6H_4CO_2H$ [32a]

	Значения pK_a		
	для орто-кислот	для мета-кислот	для пара-кислот
H	4,20	—	—
Cl	3,27	3,87	4,14
Br	2,94	3,83	3,99
I	2,85	3,81	4,00
CF ₃	2,86	3,86	—
CF ₃	—	3,79	—

Инфракрасная спектроскопия галогенкарбоновых кислот обсуждается в монографии [35], и обнаружено, что введение α -галогена

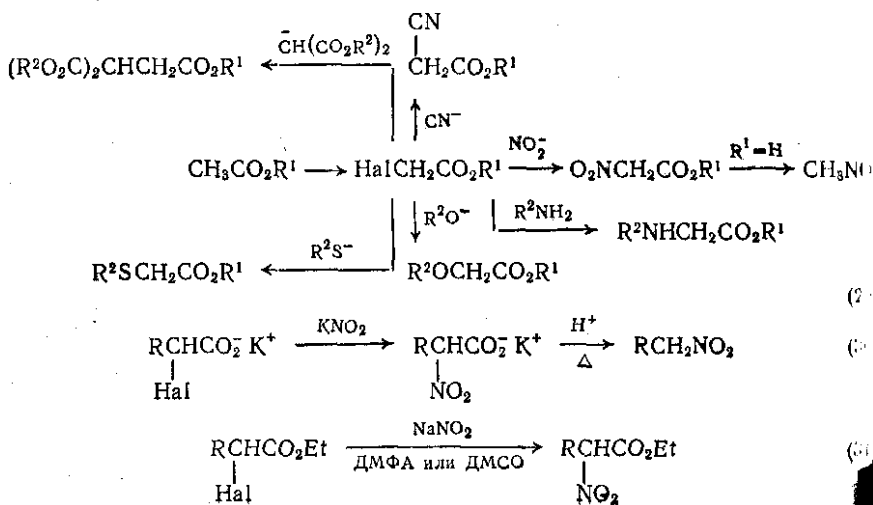
сдвигает поглощение карбонильной группы в сторону более высоких частот. Например [36], α -хлорпропионовая кислота имеет $\nu_{\text{макс}}$ при 1730 см^{-1} , в то время как для β -хлорпропионовой кислоты $\nu_{\text{макс}}$ лежит при 1710 см^{-1} . Введение дополнительных атомов галогена, как показано в серии от моно- до трихлоруксусной кислоты, вызывает возрастание частоты. Тем не менее сдвиги, вызываемые введением второго и третьего атомов галогена, заметно меньше чем при введении первого атома.

Спектры ^{13}C -ЯМР α -хлоркарбоновых кислот обсуждены в общем обзоре [37], и найдено [38], что α -хлорирование приводит к значительному эффекту экранирования карбоксила. Сдвиг в сторону сильных полей связан с возрастанием числа α -атомов хлора и может быть объяснен их индуктивным эффектом. Этот эффект вызывает оттягивание электронов от карбонильного углерода и возрастание порядка связи карбонильной группы в силу уменьшения поляризации π -электронов, индуцированной карбонильным кислородом.

9.3.3. РЕАКЦИИ ГАЛОГЕНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

9.3.3.1. Нуклеофильное замещение

Реакции нуклеофильного замещения — это одни из наиболее важных реакций галогенкарбоновых кислот и их производных, особенно α -галогенокислот и сложных эфиров [примеры см. на схеме (29)]. Получение сложных эфиров цианокислот, таких, как этилцианоацетат, замещением цианид-ионом, давно известная реакция наиболее просто $3\text{-}^{14}\text{C}$ -цианоацетат получают [39] реакцией хлоруксусной кислоты с K^{14}CN и последующей этерификацией диметилсульфатом.

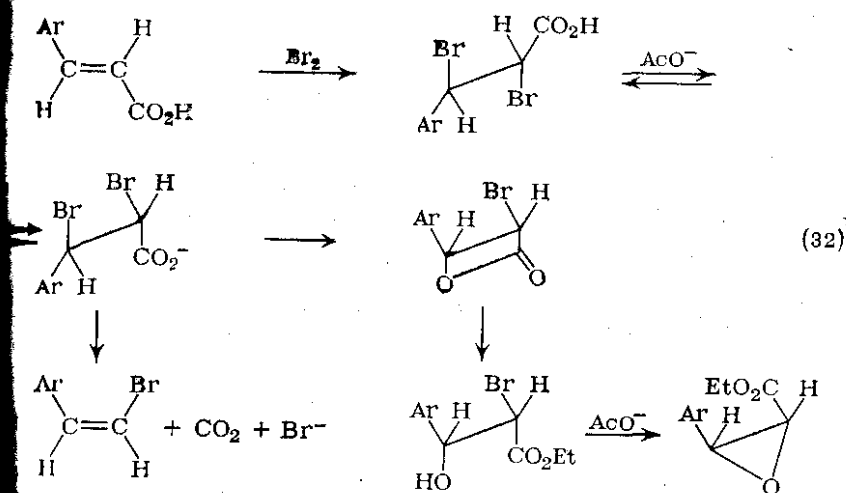


реакции калиевых солей α -галогенкарбоновых кислот, таких, как хлоруксусная кислота, с нитритом калия в результате термического декарбоксилирования промежуточно образующихся нитро-соединений приводят к нитроалканам [40], например, к нитрометану (30). Аналогичная методика применяется для получения α -2-нитробутаноата и других сложных эфиров α -нитрокарбоновых кислот (31)).

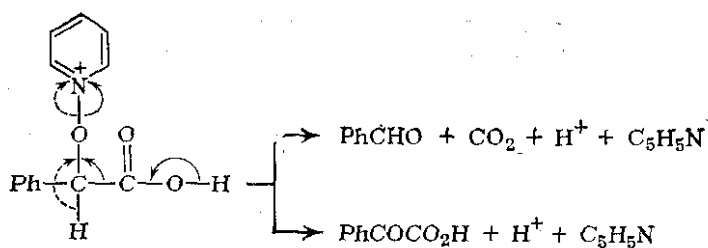
9.3.3.2 Декарбоксилирование

Декарбоксилирование α -галогенкарбоновых кислот можно осуществлять различными путями; некоторые из них, например реакция с нитрит-анионом {схема (30)} или в процессе образования α -хлоркарбена, рассмотрены в других местах.

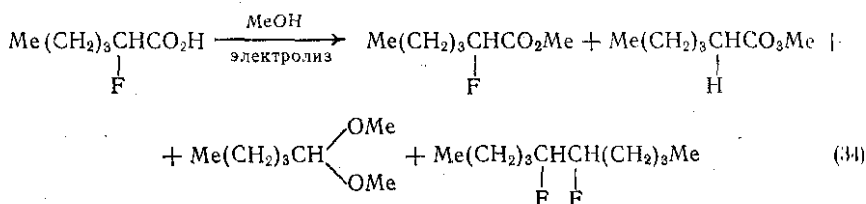
Другим интересным примером декарбоксилирования, однако не совсем типичным, является распад дибромидов *транс*- α -галоген- β -нитрокарбоновых кислот в присутствии ацетата натрия. Продуктами этой реакции служат *цис*- β -галоген- α -нитрокарбонил- β -алкил- α -алкилглициды [42]; механизм реакции представлен на схеме [43].



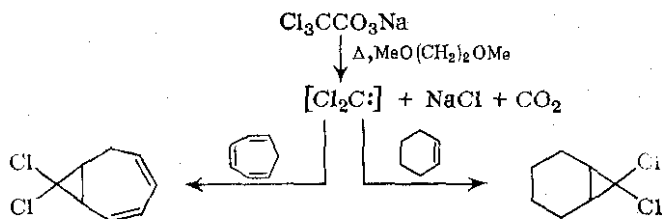
Декарбоксилирование α -галогенкарбоновых кислот может сопровождаться нуклеофильной атакой N-оксида пиридина. В случае 2-бромфенилуксусной кислоты {схема (33)} по двум конкурентным путям образуются бензальдегид (49%), диоксид углерода и фенилглиоксиловый эфир (5%). Эта реакция применима как общий метод окислительного декарбоксилирования, а поскольку α -галогенкарбоновые кислоты получают по методу Гелля — Фольгарда — Зелинского, то можно использовать в синтетических целях или для декарбоксилирования.



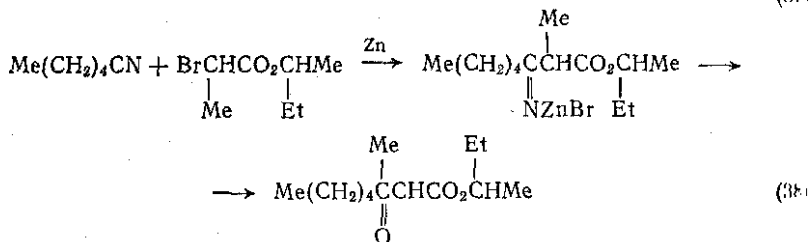
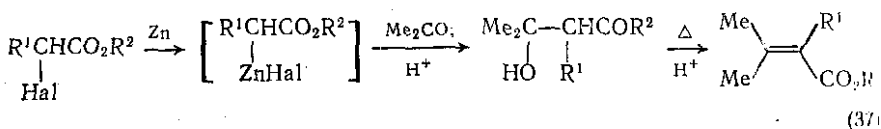
При электролизе карбоксилат-анионов (реакция Кольбэ) происходит декарбоксилирование и образование радикалов, которые затем рекомбинируют. Исследования в ряду ω -галогеналкановых кислот показали [45], что хлоркислоты дают продукты рекомбинации с хорошим выходом, в то время как соответствующие бром- и иодкислоты отщепляют галоген и лишь с небольшим выходом превращаются в дигалогенуглеводороды. Электролиз различных α -хлоркислот в метаноле также не приводит к образованию димера Кольбэ [46]. Однако в случае 2-фторкапроновой и 2-фторгептановой кислот такие димеры {схема (34)} получают с хорошим выходом, наряду с небольшими количествами других продуктов.



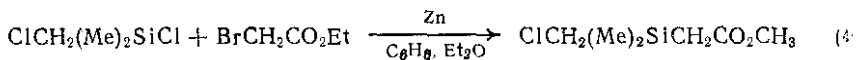
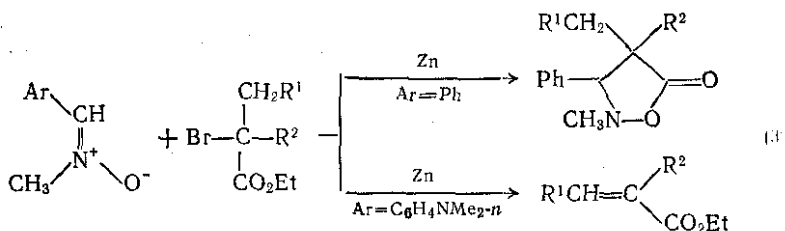
Перекрыстные реакции Кольбэ не имеют общего значения для синтеза углеводородов с короткой цепью, однако тем не менее электролиз смесей соответствующих перфторкислот и $^2\text{H}_3$ -уксусной кислоты в специальных условиях дает [47] трифтор- $^2\text{H}_3$ -этилопентафтор- $^2\text{H}_3$ -пропан. Однако трифторпропан из трифторуксусной и пропионовой кислот этим методом получить нельзя: в этом случае получается смесь продуктов [48], которая, по-видимому, является результатом сложной серии реакций, включающих атаки радикала $\cdot\text{CF}_3$ на олефины.



и алифатические нитрилы. Однако в случае бромпропионатов выходы низки; с бромacetатом реакция не идет.

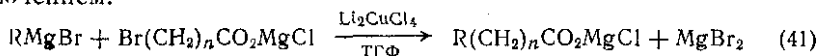


В тщательно контролируемых условиях нитроны [54] могут выступать как аналоги карбонильных соединений в реакции Реформатского. Так, при обработке цинком и сложным эфиром галогенкарбоновой кислоты С-арил-N-метилальдонитронов получают 3-арил-2-метил-изоксазолидин-5 {схема (39)}. Аналогично ведут себя N-оксид 3,4-дигидрохинолина, однако N-метилнитроны м- и п-нитробензальдегида не реагируют. Если в нитронах присутствуют заместители, увеличивающие заряд на нитронном углеродном атоме, то происходит элиминирование гидробромида по конкурентной реакции, которая в случае N-метилнитрона п-диметиламинобензальдегида становится основным процессом. Реакции Реформатского с применением триметилсилильной защиты карбоксильной группе использовали для синтеза β-гидроксикислот [55].

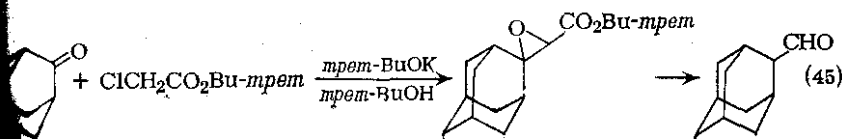
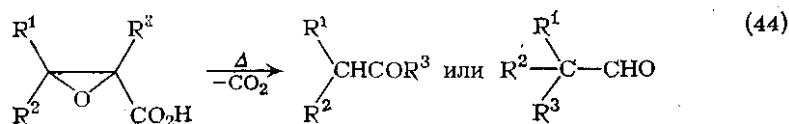
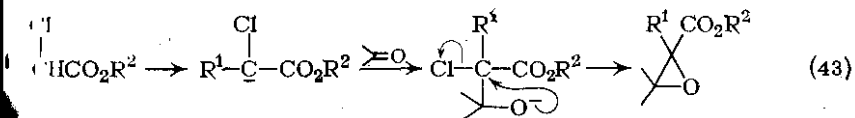
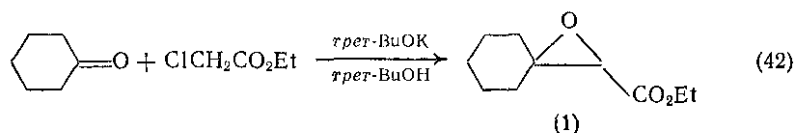


Хлорсиланы в условиях реакции Реформатского реагируют [56] со сложными эфирами 2-бромкислот и цинком с образованием α-силилсложных эфиров $\text{R}_3\text{SiCH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$. Реакция гладко протекает при использовании в качестве растворителя смеси бензол — эфир; в этих условиях хлоралкильная группа силана инертна {схема (40)}. Инертен также и метилхлорацетат. Аналогично были получены различные α-силилсложные эфиры, однако, по-видимому,

реакция ограничена монохлорсиланами. ω -Бромкислоты можно непосредственно превратить в алкилированные кислоты с помощью катализируемой медью реакции с реактивами Гриньяра [57] (схема (41)). Метод основан на том факте, что, поскольку при низких температурах реактивы Гриньяра очень медленно реагируют с карбоксилат-анионами, они будут легко вступать во взаимодействие с алкилбромидами в присутствии солей меди. Именно это различие в реакционной способности дает возможность получать алкилированные кислоты из реактивов Гриньяра, если доступны растворимые соли последних. Метод применим к большинству ω -бромкислот; бромуксусная кислота является очевидным исключением.



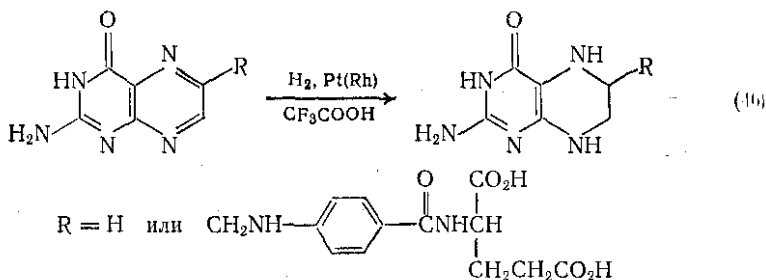
Формально синтезы по Дарзану включают образование промежуточного карбеноида и состоят в конденсации альдегидов или кетонов со сложными эфирами α -галогенокислот в присутствии сильных оснований, как этилат или амид натрия. Образуются сложные эфиры α,β -эпоксикислот (глицидные эфиры). В типичном примере эту реакцию используют для получения этил- β,β -пентаметиленглицидата (1) в результате реакции циклогексанона с этилхлорацетатом в присутствии *трет*-бутилата калия [58] (схема (2)). Сфера применения этой реакции рассмотрена в обзоре [59]; механизм, по-видимому, включает присоединение [60] енолятиона сложного эфира галогенокислоты по карбонильной группе кетона или альдегида с последующим нуклеофильным замещением



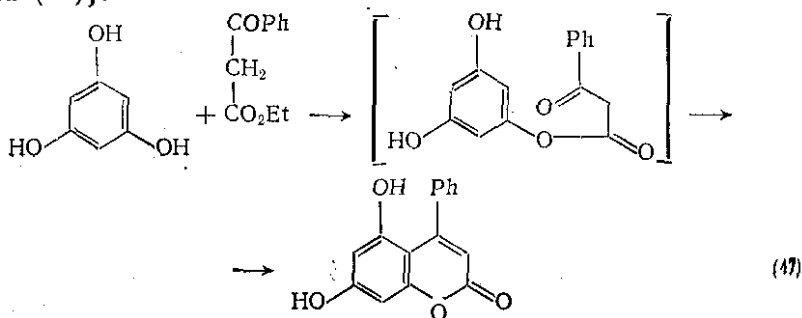
галогена {схема (43)}, а не образование промежуточного карбена. Гидролиз и декарбоксилирование глицидных эфиров позволяют получать карбонильные соединения, содержащие на один углеродный атом больше, чем исходные соединения [61] {схемы (44), (45)}.

9.3.3.4. Трифторуксусная кислота

Трифторуксусная кислота — важное соединение, нашедшее разнообразное применение в синтетической химии как в виде реагента, так и в качестве растворителя. Как растворитель она особенно ценна, например, при гидрировании кетонов над платиновыми катализаторами [62], а также при гидрировании птерицинов [63] {схема (46)}.

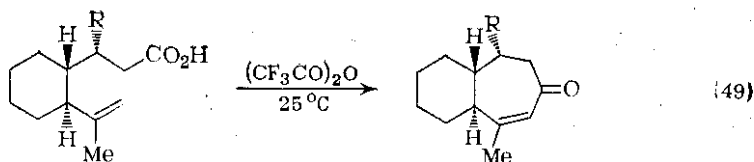
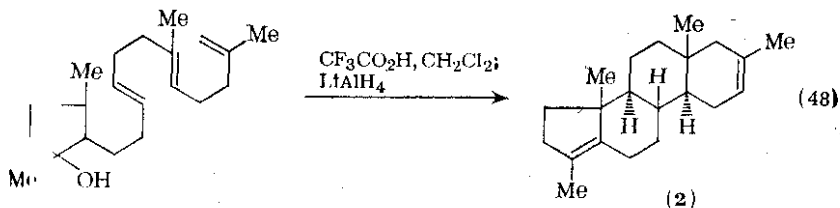


Трифторуксусную кислоту можно также использовать в качестве растворителя при превращении [64] оксиранов в тираны под действием сульфидов фосфора. По-видимому, необходимо брать определенные мольные количества кислоты, однако несмотря на это, кислота скорее всего выступает просто как катализатор. Она катализирует также конденсации кетонов, например [65] параформальдегидом, а также использована в синтезе кумаринов [66], где фенол конденсируют со сложным эфиром β-кетокислоты {схема (47)}.

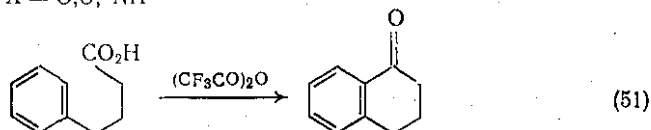
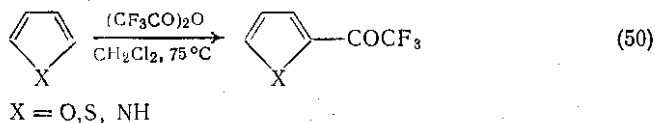


Особенно интересным примером кислотного катализа трифторуксусной кислотой является аналогичный биогенетическому полный синтез стероидов [67], включающий интересную цикли-

олесфинов, показанную на схеме (48). Циклизация наиболее
 при использовании $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ при -78°C , проте-
 в течение нескольких часов; после восстановления продукта
 алюминогидридом лития целевой полициклический углево-
 од (2) получают с выходом 30%.

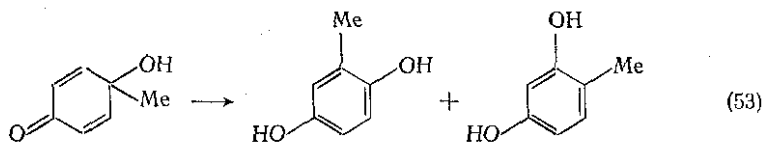
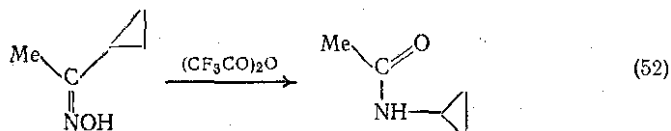


Химии другого важного реагента, трифторуксусного ангидрида,
 посвящен обзор [68]. Этот реагент с карбоновыми кислотами легко
 образует смешанные ангидриды [69] и, по-видимому, именно таким
 образом и действует при циклизации, показанной на схеме (49) и
 являющейся одной из стадий синтеза [70] бицикло[5.4.0]ундека-
 нов. Кроме того, трифторуксусный ангидрид — ценный ацили-
 рующий агент, способный ацилировать реакционноспособные аро-
 матические соединения в отсутствие катализатора Фриделя—
 Craftsа. Например, и фуран, и пиррол, и тиофен при действии
 трифторуксусного ангидрида превращаются [71] в 2-трифтораце-
 тные производные {схема (50)}. Активация кольца, по-види-
 му, не является необходимым условием, и в аналогичной реак-
 ции через смешанные ангидриды трифторуксусный ангидрид с хо-
 лым выходом превращает [72] 4-фенилбутановую кислоту в
 атралон {схема (51)}.



Трифторуксусный ангидрид может также индуцировать пере-
 группировки. Например, при нагревании метилциклопропилкеток-
 с этим реагентом [73] в подходящем растворителе происхо-
 дит перегруппировка Бекмана и образуется циклопропиламин

{схема (52)}. Под действием трифторуксусного ангидрида может также протекать диенон-фенольная перегруппировка [74] {схема (53)}.



ЛИТЕРАТУРА

1. M. S. Kharasch and O. Reinmuth, «Grignard Reactions of Nonmetallic Substances», Constable, London, 1954.
2. E. T. McBee and A. Truchan, J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 2910.
3. R. G. Jones, J. Amer. Chem. Soc., 1947, 69, 2346.
4. G. Kobrich and K. Flory, Tetrahedron Letters, 1964, 1137.
5. D. Y. Curtin, E. W. Flynn, and R. F. Nystrom, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 4599.
6. H. J. Harwood, Chem. Rev., 1962, 62, 99; see also H. B. Watson, ibid., 1930, 7, 180.
7. C. W. Smith and D. G. Norton, Org. Synth. Coll. Vol. 4, 1963, 348.
8. L. A. Carpino and L. V. McAdams, Org. Synth., 1970, 50, 31.
9. C. F. Allen and M. J. Kalm, Org. Synth. Coll. Vol. 4, 1963, 608.
10. H. Reinheckel, Chem. Ber., 1960, 93, 2222.
11. M. W. Rathke and A. Lindert, Tetrahedron Letters, 1971, 3995.
12. J. G. Gleason and D. N. Harpp, Tetrahedron Letters, 1970, 3431.
13. D. N. Harpp, L. Q. Bao, C. J. Black, J. G. Gleason, and R. A. Smith, J. Org. Chem., 1975, 40, 3420.
14. R. Louw, Chem. Comm., 1966, 544.
15. R. L. Rodin and H. Gershon, J. Org. Chem., 1973, 38, 3919.
16. J. C. Little, Y.-L. C. Tong, and J. P. Heeschen, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 7090.
17. F. H. Dean and F. L. M. Pattison, Canad. J. Chem., 1963, 41, 1833.
18. P. L. Stotter and K. A. Hill, Tetrahedron Letters, 1972, 4067.
19. W. S. Wadsworth and W. D. Emmons, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 1733.
20. J. B. Lee and I. M. Downie, Tetrahedron, 1967, 23, 359.
21. J. Lavety and G. R. Proctor, Org. Synth., 1965, 45, 42.
22. D. P. Goel and R. E. Seamans, Synthesis, 1973, 5, 538.
23. C. C. Price and J. M. Judge, Org. Synth. Coll. Vol. 5, 1973, 255.
24. N. C. Deno, W. E. Billups, R. Fishbein, C. Pierson, R. Whalen, and J. C. Choff, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 438.
25. G. M. Lampman and J. C. Aumiller, Org. Synth., 1971, 51, 73, 106.
26. E. J. Cragoe, Jr. and C. M. Robb, Org. Synth. Coll. Vol. 5, 1973, 635.
27. H. C. Brown and M. M. Rogie, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 2146.
28. H. C. Brown and H. Nambu, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 5790.
29. R. L. Buchanan, F. L. M. Pattison, and F. H. Dean, Canad. J. Chem., 1965, 43, 1700.
30. C. Moureu and R. Chaux, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1941, 166 [Ч. Мурэ, Р. Шау, Синтезы орг. препаратов, сб. 1. — Пер. с англ./Под ред. Б. А. Казанского. М., Издательство, 1949, с. 487].
31. D. C. England and L. R. Melby, Org. Synth., 1960, 40, 11.

- M. S. Raasch and J. E. Castle, *Org. Synth.*, 1962, 42, 44.
- H. C. Brown, D. H. McDaniel, and O. Häfjiger, in «Determination of Organic Structures by Physical Methods», ed. E. A. Braude and F. C. Nachod, Academic, New York, 1955, chapter 14.
- J. L. Kunz and J. M. Farrer, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1969, 91, 6057.
- F. W. Baker, R. C. Parish, and L. M. Stock, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1967, 89, 5677; C. L. Liotta, W. F. Fisher, G. H. Greene, and B. L. Joyner, *ibid.*, 1972, 94, 4891.
- I. M. Kolthoff and M. K. Chantooni, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1971, 93, 3843.
- L. J. Bellamy, «The IR Spectra of Complex Molecules», Methuen, London, 1966.
- M. St. C. Flett, *J. Chem. Soc.*, 1951, 962.
- J. B. Stothers, «¹³C-NMR Spectroscopy», Academic, New York, 1972.
- J. B. Stothers and P. C. Lauterbur, *Canad. J. Chem.*, 1964, 42, 1563.
- F. Korte and H. Barkemeyer, *Chem. Ber.*, 1957, 90, 392.
- F. C. Whitmore and M. G. Whitmore, *Org. Synth. Coll. Vol.* 1, 1941, 401 [Ф. К. Уитмор, М. Г. Уитмор, Синтезы орг. препаратов, сб. 1. — Пер. с англ. (Под ред. Б. А. Казанского. М., Издательство, 1949, с. 303)].
- N. Kornblum and R. K. Blackwood, *Org. Synth. Coll. Vol.* 4, 1963, 454.
- S. J. Cristol and W. P. Norris, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, 75, 632.
- F. Grovenstein and D. E. Lee, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, 75, 2639.
- B. C. L. Weedon, *Quant. Rev. Chem. Soc.*, 1952, 6, 380; B. C. L. Weedon, *Adv. Org. Chem.*, 1960, 1, 1.
- K. Maruyama and K. Murakami, *J. Chem. Soc. Japan*, 1968, 89, 1288.
- P. C. Arora and R. G. Woolford, *Canad. J. Chem.*, 1971, 49, 2681.
- R. N. Renaud and D. E. Sullivan, *Canad. J. Chem.*, 1972, 50, 3084.
- R. N. Renaud and D. E. Sullivan, *Canad. J. Chem.*, 1973, 51, 772.
- W. M. Wagner, *Proc. Chem. Soc.*, 1959, 229.
- S. A. Fuqua, W. G. Duncan, and R. M. Silverstein, *Tetrahedron Letters*, 1964, 1461.
- S. A. Fuqua, W. G. Duncan, and R. M. Silverstein, *Tetrahedron Letters*, 1965, 521.
- R. L. Shriner, *Org. Reactions*, 1942, 1, 1 [Р. Шрайнер. Орг. реакции, сб. 1. — Пер. с англ. (Под ред. А. Я. Берлина. М., Издательство, 1948, с. 9)].
- D. G. M. Diaper and A. Kuksis, *Chem. Rev.*, 1959, 59, 89.
- K. L. Rinehart, *Org. Synth. Coll. Vol.* 4, 1963, 120.
- H. Stamm and J. Hoenicke, *Annalen*, 1971, 749, 146.
- A. Horeau, *Tetrahedron Letters*, 1971, 3227.
- R. J. Fessenden and J. S. Fessenden, *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 3535.
- T. A. Baer and R. L. Carney, *Tetrahedron Letters*, 1976, 4697.
- R. H. Hunt, L. J. Chinn, and W. S. Johnson, *Org. Synth.*, 1954, 34, 54.
- M. S. Newman and B. J. Magerlein, *Org. Reactions*, 1949, 5, 413 [М. С. Ньюмен, Б. Дж. Мейджерлейн. Орг. реакции, сб. 5. — Пер. с англ. Издательство, 1951, с. 319].
- M. Ballester, *Chem. Rev.*, 1955, 55, 283.
- J. Scharp, H. Wynberg, and J. Strating, *Rec. Trav. chim.*, 1970, 89, 18.
- P. E. Peterson and C. Casey, *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 2325.
- A. Robst and M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta*, 1966, 49, 875.
- T. H. Chan and J. R. Finkenbine, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, 94, 2880.
- W. C. Lumma and O. H. Ma, *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 2391.
- L. I. Woods and J. Sapp, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 3703.
- W. S. Johnson, *Accounts Chem. Res.*, 1968, 1, 1.
- J. M. Tedder, *Chem. Ber.*, 1955, 55, 787.
- W. D. Emmons, K. S. McCallum, and A. F. Ferris, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, 75, 6047.
- J. A. Marshall, N. H. Andersen, and J. W. Schlicher, *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 858.
- S. Clementi, F. Genel, and G. Marino, *Chem. Comm.*, 1967, 498.
- R. J. Ferrier and J. M. Tedder, *J. Chem. Soc.*, 1957, 1435.
- W. D. Emmons, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, 79, 6522.
- E. Hecker and E. Meyer, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1964, 3, 299.

9.4. ГИДРОКСИ- И АЛКОКСИКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

С. М. Роберте (*University of Salford*)

9.4.1. ВВЕДЕНИЕ

В природе встречаются разнообразные гидроксиды и алкоксикарбоновые кислоты [1]. Гидроксиалкановые кислоты были выделены из ланолина, пчелиного воска, коры, корней, воскообразного слоя листьев, семян, бактерий и грибов. Наиболее широко встречаются α -гидроксиалкановые кислоты, а в комбинации со сфингозинами тканей животных или фитосфингозинами растений и микроорганизмов они, очевидно, входят в состав всего живого. Кроме того, α -гидроксикислоты были обнаружены в цереброзидах, выделенных из тканей мозга.

β -Гидроксикислоты играют важную роль в биосинтезе и в близости жирных кислот, а в процессе метаболизма воска на животных или растений синтезируются из ненасыщенных кислот.

Жирные кислоты с длинной цепью с одной или более гидроксильными группами обнаружены в жирах растительного и животного происхождения. Гидроксильные функции находятся на определенном расстоянии от карбоксильной группы. Например, 85% от суммы жирных кислот касторового масла составляет 12-гидроксиоктадецен-9-овая кислота (рицинолевая кислота) (1).

Эпоксиалкановые кислоты были найдены в маслах семян *castor*-12,13-Эпоксиоктадецен-9-овая кислота (верноловая кислота) (2) присутствует в различных семействах растений и составляет около 70% масла семян *vernonia anthelmintica*.

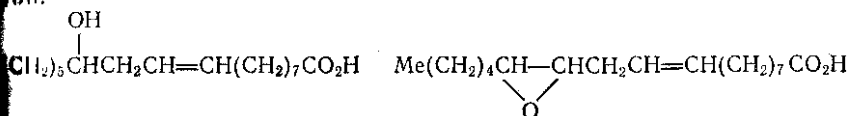
О-Гидроксibenзойная (салициловая) кислота (3) присутствует в виде метилового эфира во многих эфирных маслах и является основным компонентом масла гаулерии. Известное лекарственное средство аспирин — это О-ацетилпроизводное салициловой кислоты. Во многих растениях присутствуют в свободном состоянии 3,4-дигидрокси- и 3,4,5-тригидроксibenзойные и прочие гидроксibenзойные кислоты.

Гидроксibутандиовая (яблочная) (4) и 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоновая (лимонная) (5) кислоты находят во многих плодах. Кроме того, обе кислоты принимают участие в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса) катаболизма ацетата. 2,3-D-(+)-гидроксibутандиовая (винная) (6) кислота присутствует в виноградном соке.

Простагландины, сложные гидроксикислоты C_{20} широко распространены в тканях животных. То обстоятельство, что эти соединения проявляют широкий спектр биологической активности, стимулировало многочисленные химические и биохимические исследования [2].

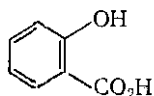
3,5-Дигидрокси-3-метилпентановая (меваляновая) (7) кислота — служит *in vivo* важным синтетическим строительным элементом. 2,4-Дигидрокси-3,3-диметилбутановая (пантовая) (8) кислота

интересна с точки зрения биологии, так как ее амид с β -аланином является важным ростовым веществом, пантотеновой кислотой.

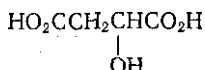


(1)

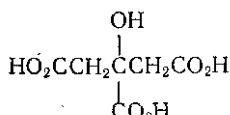
(2)



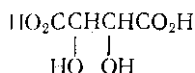
(3)



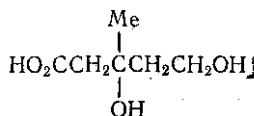
(4)



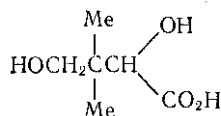
(5)



(6)



(7)



(8)

Большинство природных гидроксикислот оптически активны. Из этих соединений из симметричных или рацемических предшественников требует на подходящем этапе синтеза разделения изомеров с помощью стандартной техники. В природных соединениях нетерминальные двойные связи чаще всего имеют *Z* (*цис*)-конфигурацию.

В следующих разделах мы рассмотрим пути синтеза гидроксикарбоновых кислот, уделяя основное внимание работам по синтезу природных соединений. Стандартные методы, тщательно описанные в ранних монографиях [3], здесь будут рассмотрены вкратце; будет подчеркнута современная синтетическая методика. Мы не будем подробно описывать физические свойства природных гидрокси- и алкоксикислот, поскольку их детальное описание можно найти в обзорах [3].

Наконец, рассматриваются реакции гидрокси- и алкоксикарбоновых кислот, причем наиболее тщательно обсуждаются важные с точки зрения синтеза, реакции в сравнении с реакциями, которые сводятся к простым превращениям одной из функциональных групп и которые относятся к рассмотренным ранее реакциям функциональных соединений.

9.4.2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРОКСИ- И АЛКОКСИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

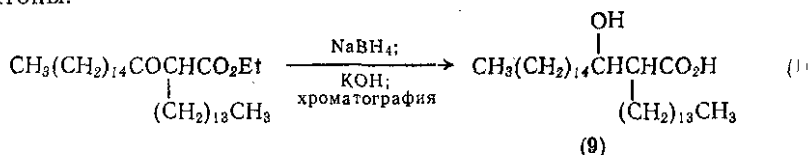
9.4.2.1. Общие методы получения гидроксипропановых кислот

Существует несколько методов синтеза простых гидроксипропановых кислот, не зависящих от расстояния между двумя функциональными группами в углеродной цепи. Тем не менее надо отметить, что выделение γ - и δ -гидроксикислот в чистом виде часто

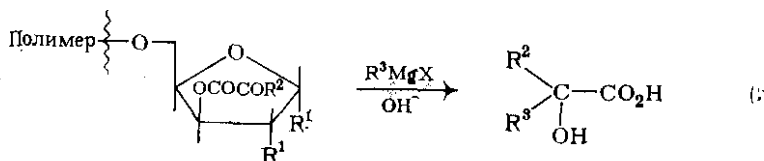
затруднено в силу склонности этих соединений к внутримолекулярной дегидратации и образованию лактонов. В некоторых случаях также трудно получить β -гидроксикислоты вследствие их тенденции к дегидратации до α,β -ненасыщенных кислот.

Гидроксикислоты получают при контролируемом окислении диолов, содержащих по меньшей мере одну первичную гидроксильную группу, или гидроксиальдегидов. Для этого успешно применяли следующие окислители: хромовую кислоту, бихромат натрия, хромит меди, перманганат калия, и (недавно) карбонат серебра на целите [4].

Этилоксоалканаты восстанавливали борогидридом натрия амальгамами натрия или алюминия до соответствующих этиловых эфиров гидроксиспиртовых кислот. Например, (\pm) -коринномикловую кислоту (9), найденную в дифтерийных бактериях, получают восстановлением соответствующего сложного эфира оксокислоты с последующим омылением и хроматографическим разделением двух рацематов [5] {схема (1)}. Аналогично при восстановлении по Меервейну — Пондорфу — Верлею γ -кетокислот образуются γ -лактоны.

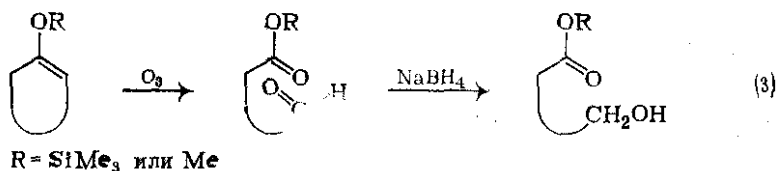


Реактивы Гриньяра реагируют со сложными эфирами кетокислот преимущественно по кетогруппе. Этот путь к сложным эфирам α -гидроксикислот интенсивно изучался, а способность хиральной спиртовой компоненты в сложноэфирной функции к введению асимметрии в α -положение была исследована и оптимизирована МакКензи и Прелогом. Позднее хиральные углеводные остатки, пришитые на полимер, широко применялись в качестве хиральной спиртовой компоненты [6] {схема (2)}.

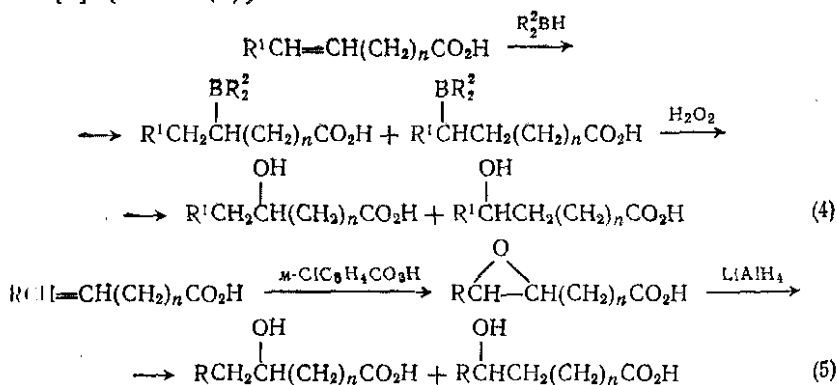


Гидроксикислоты с первичной гидроксильной группой получают из двухосновных кислот с помощью образования полуэфира или соответствующего полуэфира полухлорангидрида и их последующего восстановления (легкость восстановления функциональной группы распространенными гидридами убывает в ряду хлорангидрид > альдегид > сложный эфир > карбоновая кислота). Сложные эфиры альдегидокислот получают с помощью озонолиза простых эфиров циклических ϵ -нолов; восстановление борогидридом

рином натрия специфично для альдегидной функции [7] {схема (3)}

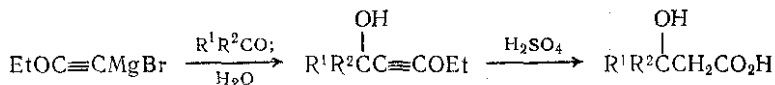


Олефиновая двойная связь в алкеновых кислотах гидратируется под действием водной кислоты или щелочи. Наиболее мягкие условия гидратации состоят в гидроборировании двойной связи с последующей обработкой борорганического соединения пероксидом водорода. В результате присоединение воды протекает против правила Марковникова; эта методика использована при синтезе ряда α-гидроксикислот с выходом к соответствующим δ-лактонам [8] {схема (4)}. Альтернативная методика заключается в превращении алкеновой кислоты в эпокси кислоту с последующим восстановительным расщеплением эпоксидного кольца алюмогидридом



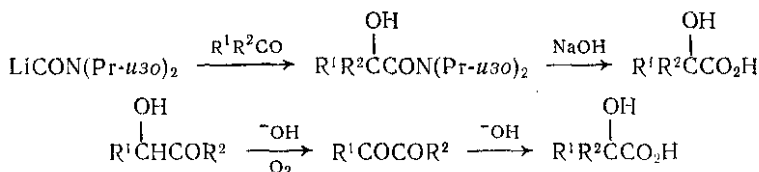
огенкарбоновые кислоты можно превратить в гидроксикислоты с помощью влажного оксида серебра или кипячением со щелочью. Этот метод наиболее подходит для получения α- и ω-гидроксикислот; β-галогенкарбоновые кислоты в этих условиях дают насыщенные кислоты. Обработка аминокислот азотистой кислотой приводит к гидроксикислотам. С помощью этого метода удобнее всего получать α-гидроксикислоты из природных α-аминокислот. Аналогично диазокарбоновые кислоты дают гидроксикислоты при взаимодействии с водой или водной кислотой. Окисление щелочным перманганатом калия карбоновых кислот, имеющих третичные атомы водорода в α- или γ-положении, приводит к α- и γ-гидроксикарбоновым кислотам.

1-Этоксисилкиновая функция превращается в карбоксильную группу в результате кислотного гидролиза, и поскольку различные 1-этоксигидроксисилкины легко синтезировать, соответствующие гидроксикислоты (или лактоны) вполне доступны [9]. Аналогичный реактив Гриньяра (10), полученный из этоксиацетилен, реагирует с альдегидами и кетонами с образованием продуктов, которые легко гидролизуются до β -гидроксикислот {схема (6)}.



9.4.2.2. Получение α -гидроксисилкановых кислот

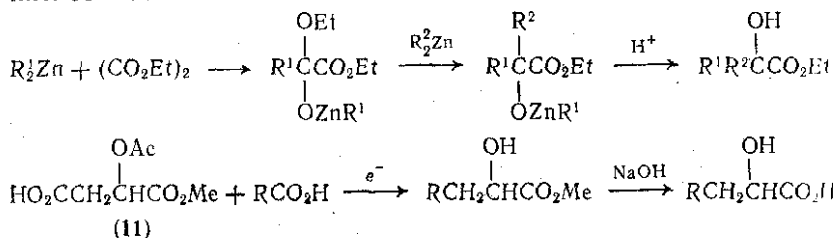
Широко применявшийся метод синтеза α -гидроксикарбоновых кислот включает превращение альдегида или кетона в соответствующий циангидрин с последующим кислотным гидролизом цианогруппы. Реакция литиевого производного N,N-дизопропилового формамида с кетонами дает полезный альтернативный подход к α -гидроксикислотам {схема (7)}, который особенно ценен в случаях, когда образование циангидрина затруднено [10].



α -Кетоны в присутствии воздуха и щелочи окисляются до α -дикетонов, которые претерпевают бензильную перегруппировку, превращаясь при этих условиях в α -гидроксикислоты [11] {схема (8)}.

Взаимодействие этилоксалата с легкодоступными динккорганическими соединениями показано на схеме (9). Поскольку вторые стадии этой реакции протекают медленнее первой, это и позволяет получать сложные эфиры несимметричных высокозамещенных α -гидроксикислот {см. схему (9)}.

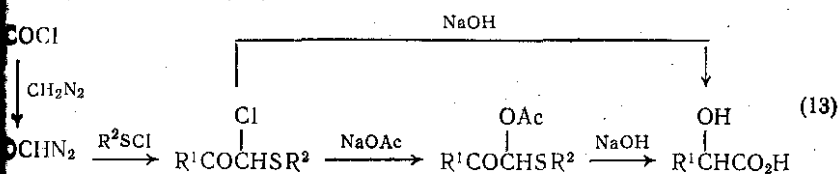
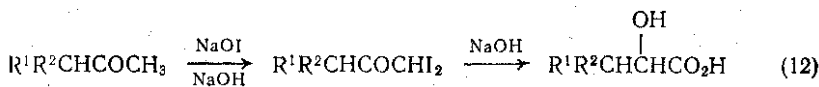
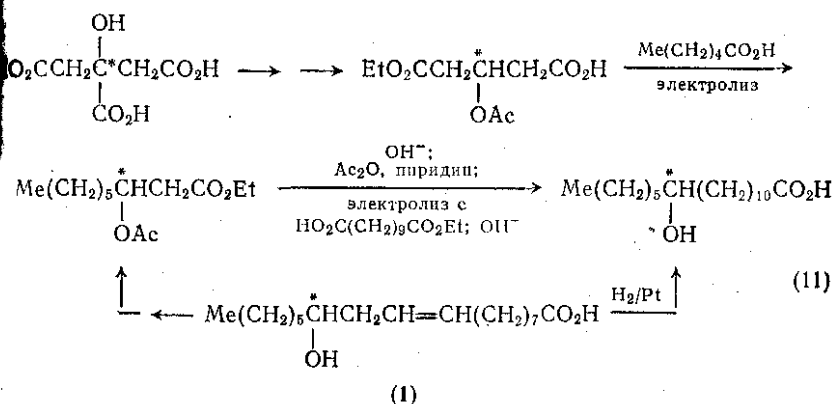
Показано, что монометилловый эфир ацетиляблочной кислоты (11) служит хорошим синтоном для получения α -гидроксикислот путем анодного взаимодействия (реакция Кольбе) с карбоновыми кислотами.



использованием доступной *L*-яблочной кислоты этот метод применялся для установления абсолютной конфигурации некоторых оптически активных природных α -гидроксикарбоновых кислот [10]} [12]. Аналогично, конфигурация рицинолевой кислоты при C-12 определена путем анодного сочетания оптически активной 3-ацетокси-4-этоксикарбонилбутановой кислоты (легко получаемой из лимонной кислоты) с гексановой кислотой {схема 1, искомым хиральный центр помечен звездочкой}.

Окисление метилкетонов до α -гидроксикислот гипоиодитом в избытке щелочи позволяет провести превращение без выделения промежуточных продуктов («превращение в одной ёмке») и служит альтернативой более старому методу, включавшему реакцию дигалогенметилкетонов с основанием [13] {схема 2}.

Зейланд с сотр. показали, что α -диазокетоны быстро реагируют с арилхлоридами. α -Тио- α -хлоркетоны, получаемые по этой реакции, превращаются в α -гидроксикислоты гидролизом в присутствии гидроксида натрия или последовательной обработки ацетом натрия и гидроксидом натрия {схема (13)}.



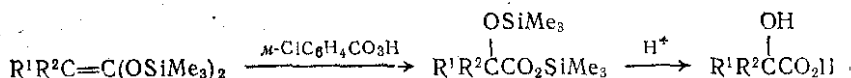
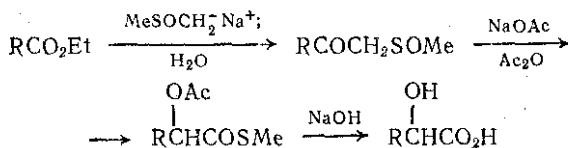
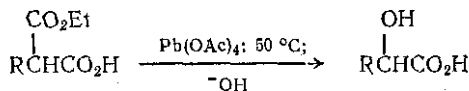
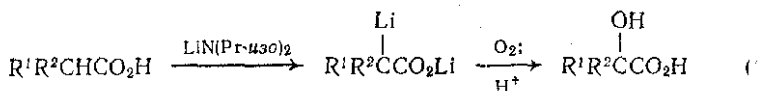
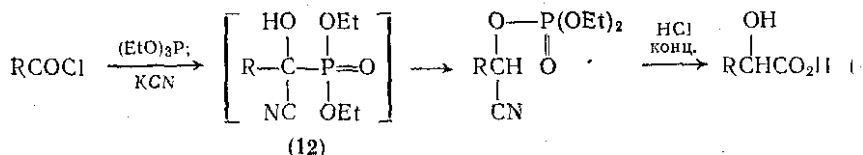
Алхлорид можно превратить в α -гидроксикислоту реакцией с этилфосфитом и цианидом калия с последующей перегруппировкой интермедиата (12) с образованием фосфата циангидрина {схема (14)}.

α -Ацилоксикарбоновые кислоты получают с высоким выходом обработкой исходной кислоты ацетатом таллия; последующий щелочной гидролиз приводит к соответствующей гидроксикислоте [15]. Гидроксильную группу можно ввести в α -положение к новой кислоты обработкой дилитиевого производного кислоты хлоридом с последующим гидролизом образующегося перолита [16] {схема (15)}.

Моноэтиловые эфиры замещенных малоновых кислот реагируют с тетраацетатом свинца; получающиеся сложные эфиры после щелочной обработки превращаются в α -гидроксикислоты {схема (16)}.

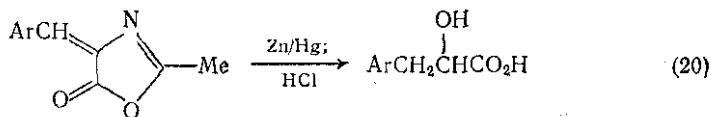
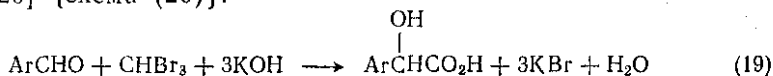
Синтез α -гидроксикислот из сложных эфиров карбоновых кислот, содержащих на один атом углерода меньше [$\text{RCO} \rightarrow \text{RCH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$], возможен через промежуточное образование β -кетосульфоксидов [17] {схема (17)}.

Показано, что бис(триметилсилил)ацетали кетенов могут служить многоцелевыми интермедиатами в органическом синтезе. Например, окисление этих соединений *m*-хлорпербензойной кислотой приводит к бис(триметилсилильным) производным α -гидроксикислот, гидролиз которых дает α -гидроксикислоты [18] {схема (18)}:



α -Гидроксиарилуксусные кислоты получают при реакции арилальдегидов с бромформом в присутствии гидроксида калия в качестве катализатора — хлорида лития [19] {схема (19)}. Различные β -арил- α -гидроксипропионовые кислоты можно синтезировать из соответствующих арилальдегидов через образование α -

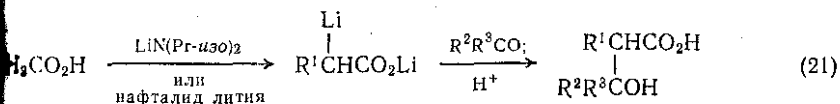
понов с последующим восстановительным расщеплением гетеро-
кла [20] {схема (20)}.



9.4.2.3. Получение β-гидроксиалкановых кислот

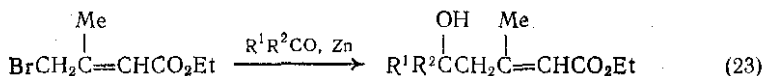
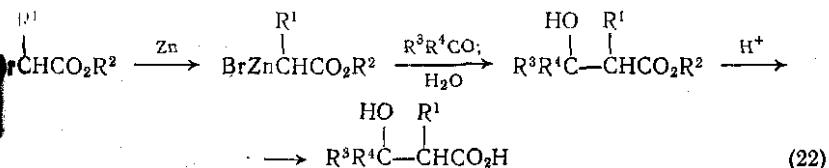
Галогеногидрины можно превратить в β-гидроксикислоты реак-
цией с цианидом калия с последующим кислотным гидролизом
образующегося β-гидроксинитрила.

Литиевые производные карбоновых кислот получают при
реакции на кислоту диизопропиламида лития или нафталида ли-
тния {ср. схему (15)}. Эти дианнионы реагируют с альдегидом или
кетонем с образованием солей, которые легко гидролизуются до
β-гидроксикислот [21] {схема (21)}. Кроме того, хорошо известен



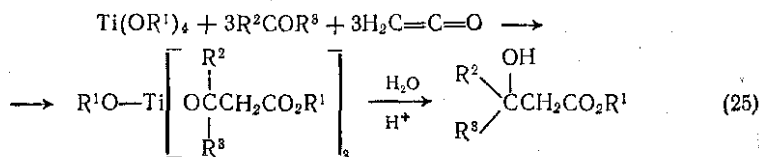
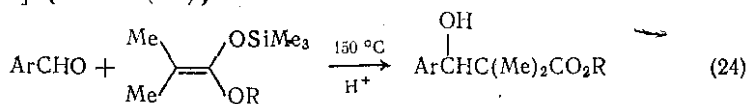
аналогичный подход к сложным эфирам β-гидроксикислот пу-
ре реакции литиевых, натриевых или магниевых енолятов слож-
ных эфиров с кетоном. Этот подход дополнительно ценен тем, что
введение хирального спирта в сложноэфирной функции позво-
ляет вводить асимметрический центр [22].

Бесспорно, что наиболее известный и в большинстве случаев
самый эффективный метод синтеза β-гидроксикислот — это реак-
ция Реформатского [23]. Метод включает превращение сложного
эфира α-бромкислоты *in situ* в цинковый енолят, который далее
реактирует с альдегидом или кетоном. В реакцию вступают простые
алкил-, арил-, α,β-олефиновые, α,β-ацетиленовые и полиненасыщен-
ные альдегиды и кетоны, а также циклические кетоны {схема
(22)}. Известен, внутримолекулярный вариант реакции Реформат-
ского, ряд функциональных групп, например алкокси- и ацилокси-
группы, выдерживают условия реакции. Сложные эфиры

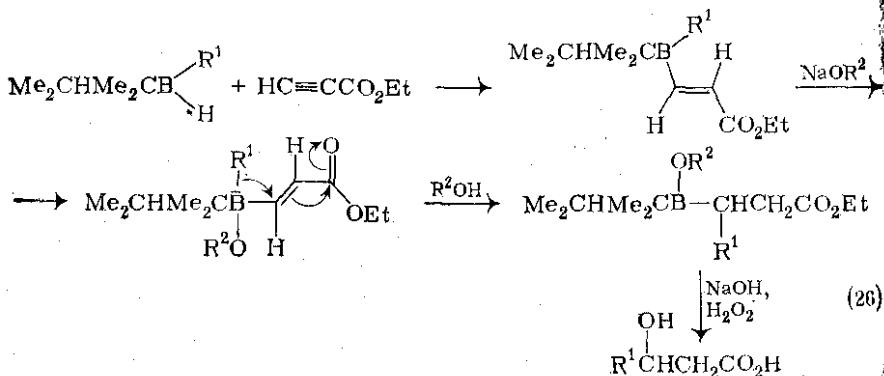


γ -бром- α,β -ненасыщенных кислот как винилоли применяют в реакции Реформатского {схема (23)}, которая использовалась в синтезах витамина А и других каротиноидов. Основное ограничение получения β -гидроксикислот этим методом связано с легкостью, с какой промежуточные сложные эфиры β -гидроксикислот дегидратируются или претерпевают ретроальдовый распад в условиях гидролиза сложного эфира. Поэтому наиболее подходящими являются те методики получения гидроксикислот, в которых используются *трет*-бутиловые или триметилсилиловые сложные эфиры {схема (22), $R^2 = \text{CMe}_3$ или SiMe_3 }, поскольку расщепление этих сложных эфиров проходит при очень мягкой кислотной обработке [24]. Другим вариантом является применение цинковых солей α -бромкислот [25] {схема (22), $R^2 = \text{ZnBr}$ }. Применение енолятов, полученных из хиральных сложных эфиров галогенкарбоновых кислот, приводит к частичному асимметрическому синтезу β -гидроксикислот. Реакция ахирального енолята и карбонильного соединения в присутствии (—)-спартеина может приводить к введению асимметрии в продукт реакции [26].

β -Арил- β -гидроксикарбоновые кислоты и их сложные эфиры можно синтезировать, исходя из ароматических альдегидов и О-силилполуацеталей и О-силил-О-алкилацеталей кетена соответственно [27] {схема (24)}.



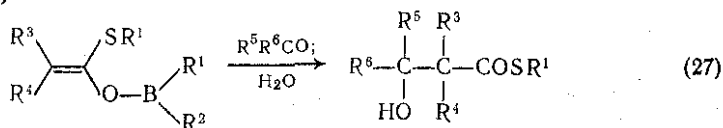
Тетраалкоксиды титана индуцируют реакцию кетена с различными кетонами (алициклическими, циклическими, алифатическими)



или ароматическими), приводящую к сложным эфирам β -гидроксикислот [28] {схема (25)}.

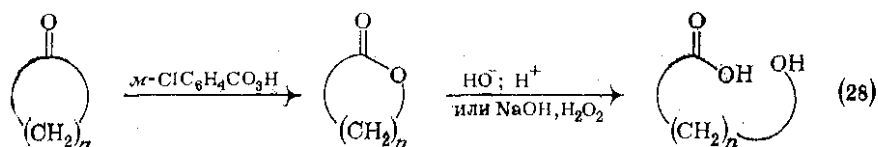
Недавно β -гидроксикислоты были получены с помощью новой внутримолекулярной реакции Михаэля боратного комплекса [29] {схема (26)}.

Винилоксибораны служат важными интермедиатами в синтезе сложных тиоэфиров и других производных β -гидроксикислот [30] {схема (27)}.



9.4.2.4. Получение γ -, δ и других гидроксикарбоновых кислот

Общий метод получения этих кислот состоит в окислении циклических кетонов до лактонов с последующим катализируемым щелочью раскрытием лактонного цикла и осторожным подкислением. Стадию окисления (реакция Байера — Виллигера) наиболее часто проводят с использованием персульфата или пероксикислоты, например *m*-хлорпербензойной кислоты. Применение щелочного пероксида водорода приводит непосредственно к образованию соли гидроксикарбоновой кислоты, это наилучший реагент, если хотя бы свести к минимуму конкурентное эпоксицирование двойных связей {схема (28)}. Окисление несимметрично замещенных по α - и α' -положениям кетонов по Байеру — Виллигеру приводит к внедрению атома кислорода между карбонильной группой и более электроотрицательным атомом углерода [31].



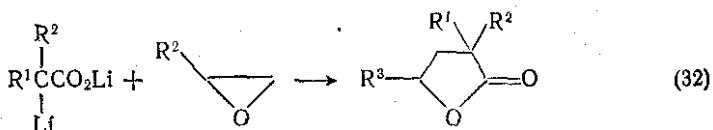
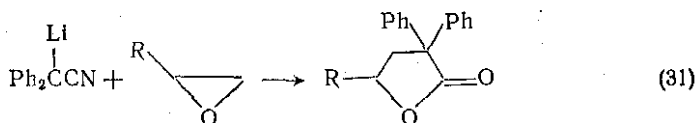
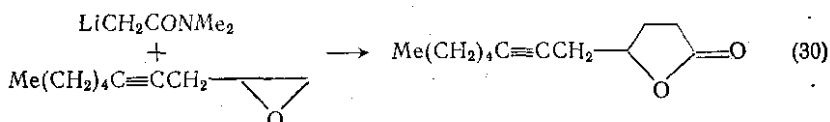
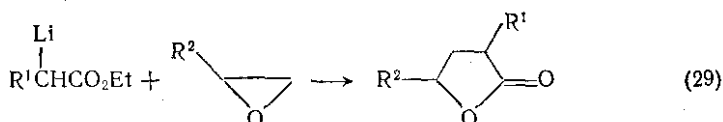
Циклобутаноны и циклопентаноны претерпевают расширение цикла, давая γ - и δ -лактоны соответственно. Соответствующие гидроксикислоты получаются при очень осторожном подкислении соответствующих гидроксикарбоновых кислот, однако эти кислоты часто самопроизвольно дегидратируют и вновь превращаются в лактоны. Более удаленные гидроксикарбоновые кислоты более стабильны, и их можно получать со значительно меньшими трудностями из лактонов с размером цикла более семичленного.

Заслуживают внимания несколько других подходов к γ - и δ -лактам (и соответственно к γ - и δ -гидроксикарбоновым кислотам). Например, при электролизе алкилалкен-2-оатов и кетоны дают γ -лактоны; замещенные γ -лактоны получают при фотохимическом

присоединении алканолов к сложным эфирам α,β -ненасыщенных кислот [32]. γ -Лактоны получают также при окислении циклических простых эфиров бромом при pH 5, тетроксидом рутения(VIII) или хромовым ангидридом [33]. С другой стороны, ангидриды карбоновых кислот можно частично гидрировать до лактонов с помощью трис (трифенилфосфин) рутений(II) хлорида [34].

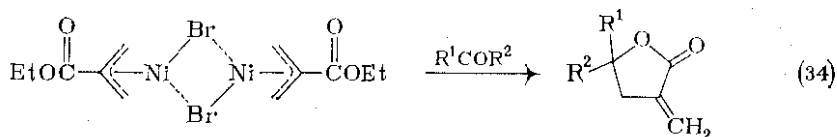
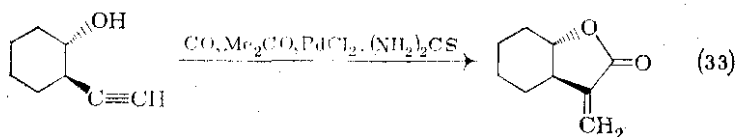
α -Металлированные сложные эфиры, амиды, нитрилы и соли карбоновых кислот реагируют с эпоксидами, давая γ -лактоны. Некоторые примеры из многих описанных реакций этого типа приведены на схемах (29) — (32) [35].

Широко применяемым методом получения лактонов является подлактонизация алкеновых кислот или алкеноатов. γ,δ -Ненасыщенные кислоты дают δ -галоген- γ -лактоны. Однако если образование γ -лактона сопровождается появлением значительного напряжения, то образуются γ -галоген- δ -лактоны. В случае β,γ -ненасыщенных кислот в соответствии с условиями реакции могут образовываться γ - или β -лактоны. Рекомендовано использование алкеноатов таллия(I), особенно в тех случаях, когда образующиеся подлактоны неустойчивы [36]. Помимо того, лактоны можно получить из алкеновых кислот по методике оксимеркурирования-демеркурирования [37].

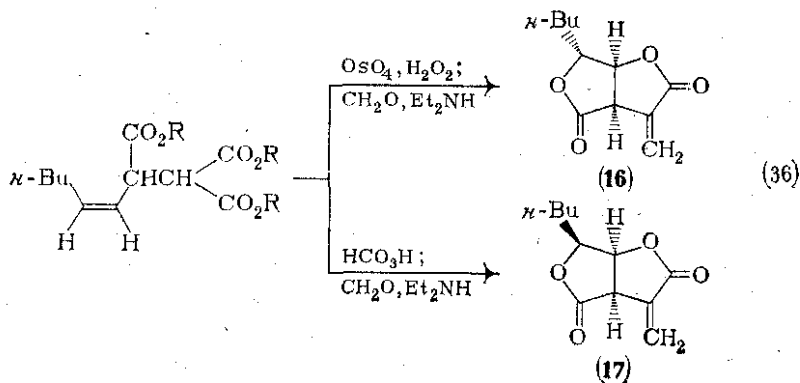
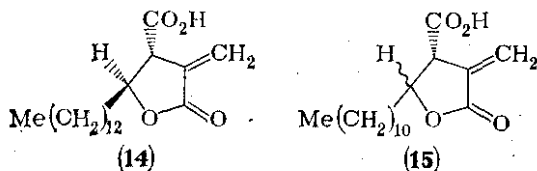
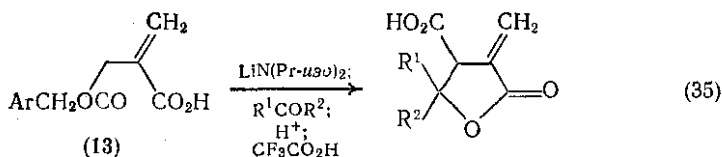


В последние годы широко исследовались пути синтеза α -метилен- γ -лактонов и α -метилен- δ -лактонов, ибо такие блоки, по-видимому, служат основными ключевыми фрагментами некоторых природных соединений, обладающих противоопухолевой активностью. Обзоры [38] дают сводку общих методов построения таких лактонов; недавние достижения в этой области включают синтез бициклических α -метилен- γ -лактонов из моноциклических алкино-

лов {схема (33)} и реакцию π-(2-этоксикарбонилаллил)никельбро-
мида с альдегидами и кетонами [39] {схема (34)}.



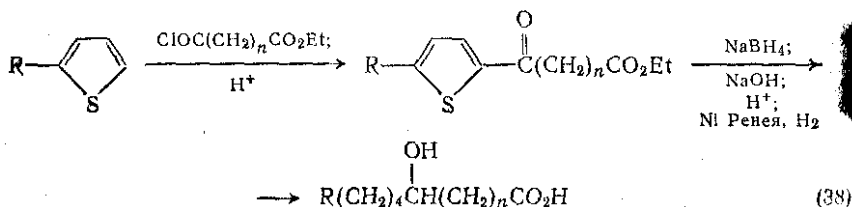
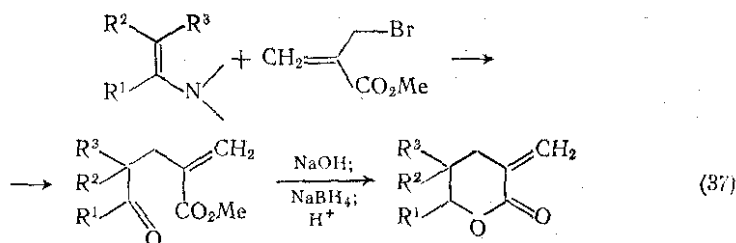
Обработка литийпроизводным полуэфира итаконовой кислоты
(13), последующие реакции с кетонами и подкисление приводят
к α-метилен-γ-лактонам {схема (35)}. Этот метод был применен
при синтезе протоличестериновой (14), нефростериновой (15) кис-
лот и родственных α-метилен-γ-бутиролактонов [40].



Замечательный своей простотой синтез (+)-канаденсолида (16) и (+)-изоканаденсолида (17) недавно был выполнен Йошикоши [41] {схема (36)}.

Реакция енаминов кетонов с метил-2-(бромметил)акрилатом открывает общий путь к α -метилен- δ -лактонам [42] {схема (37)}. Описан также пятистадийный метод расширения цикла γ -лактонов до α -метилен- δ -лактонов [43]. Длинноцепочечные ω -гидроксикарбоновые кислоты можно получить с использованием тиофена для наращивания цепи. Соответствующие 2,5-дизамещенные тиофены получают обычным способом; на последних стадиях синтеза серный мостик удаляют восстановлением {схема (38)}. Таким путем получены аналоги миколовой кислоты [44].

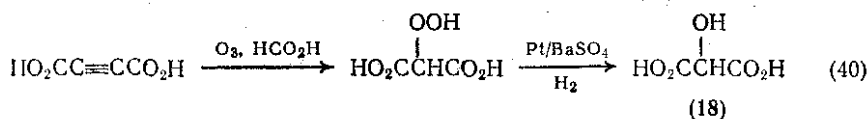
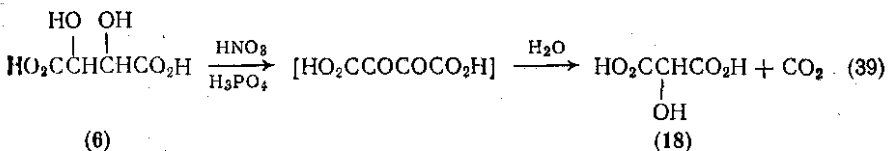
ω -Гидроксикислоты можно синтезировать из дигалогеналканов путем образования двойного реактива Гриньяра с последующей реакцией с карбонильным соединением и диоксидом углерода.



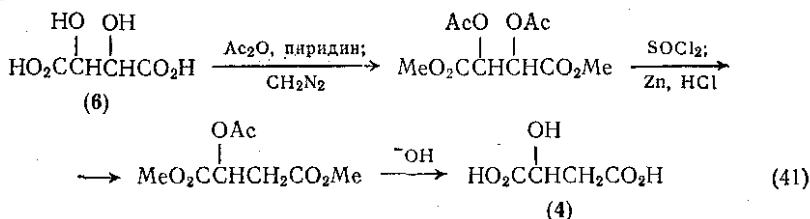
9.4.2.5. Получение гидроксиполикарбоновых кислот

Существующие методы получения этих кислот многочисленны и разнообразны; часто они аналогичны методам, применяемым для синтеза гидроксимонокарбоновых кислот, которые были описаны выше. Однако для синтеза наиболее важных гидроксиполикарбоновых кислот разработаны специальные методы.

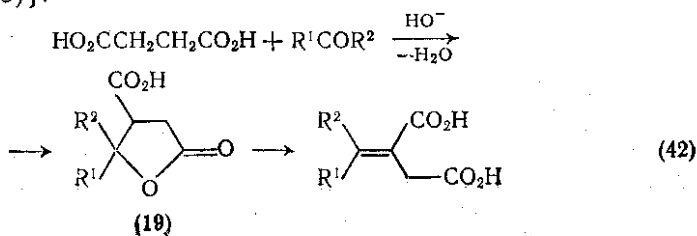
Гидроксималоновую (тартроновую) кислоту (18) получают окислением винной кислоты (6) смесью дымящей азотной и фосфорной кислот. Реакция, по-видимому, протекает через образование дикетодикарбоновой кислоты, которая претерпевает бензильную перегруппировку {схема (39)}. Другой путь синтеза — окисление ацетилендикарбоновой кислоты в муравьиной кислоте последующим мягким гидрированием промежуточного пероксида {схема (40)}.

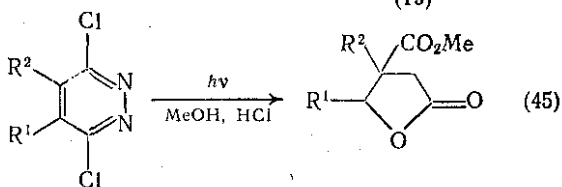
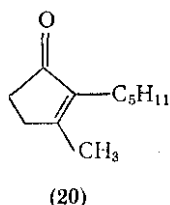
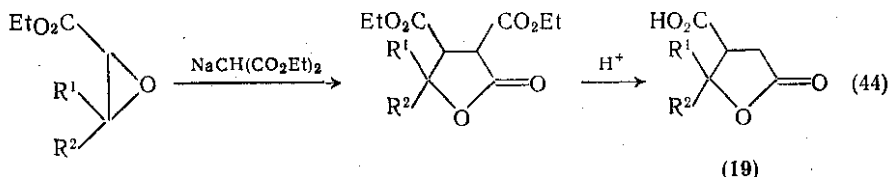
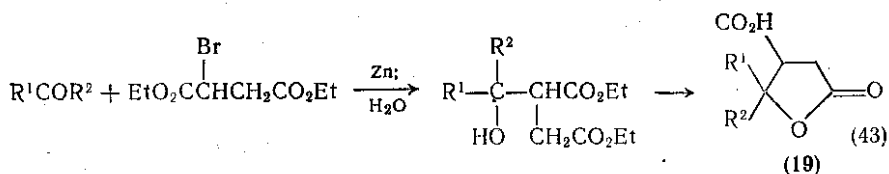


Гидроксиянтарную (яблочную) кислоту (4) получают из винной кислоты (6) последовательностью стандартных процедур по схеме (41). Альтернативно, яблочную кислоту можно получить при нагревании маленной или фумаровой кислот с водой под давлением в присутствии металлических катализаторов первой или второй групп.

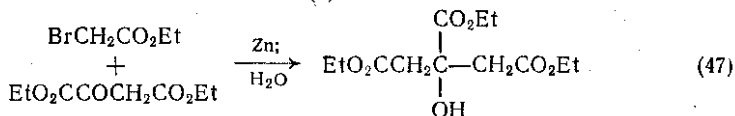
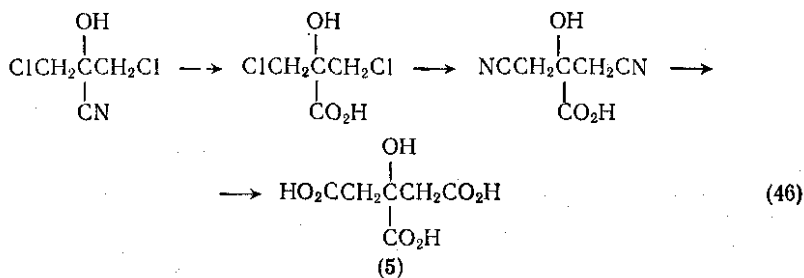


Параконовые (γ-лактоновые) кислоты (19), производные α-(гидроксиалкил)янтарных кислот, использовались в синтезе протоли-честериновой кислоты (14) и дигидрожасмона (20) [45]. Один из синтезов параконовой кислоты включает реакцию янтарной кислоты с альдегидом или кетоном в присутствии основания. Следует отметить, что длительность реакции приводит к распаду сложных эфиров параконовой кислоты в результате необратимого β-элиминирования с образованием сложных эфиров α-алкилиденянтарных кислот {схема (42)}. В качестве другого пути может быть использована реакция Реформатского между сложным эфиром бромянтарной кислоты и альдегидом или кетоном {схема (43)}. Другие привлекательные пути синтеза параконовых кислот состоят в раскрытии эпоксидного кольца сложных эфиров α,β-эпоксикислот под действием енолятов, полученных из диэтилмалоната {схема (44)} или в продолжительном УФ-облучении 2,6-дихлорпиридазинов {схема (45)}.





Наиболее важную гидрокситрикарбоновую кислоту 2-гидрокси-пропан-1,2,3-трикарбоновую (лимонную) кислоту (5) можно получить гидролизом цианогидрина дихлорацетона с последующим замещением атомов хлора на цианогруппы и дальнейшим гидролизом {схема (46)}. Альтернативно, триэтилцитрат получают по реакции Реформатского из этилбромацетата и этилоксалоацетата {схема (47)}.



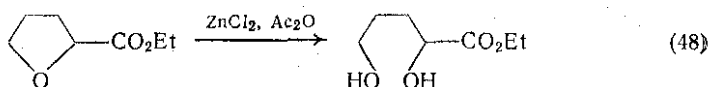
9.4.2.6. Получение полигидроксиалкановых кислот

Для синтеза этих соединений часто можно использовать методы, аналогичные применяемым для синтеза моногидроксикарбоновых кислот.

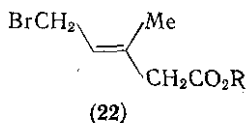
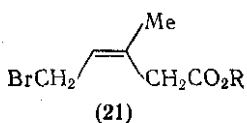
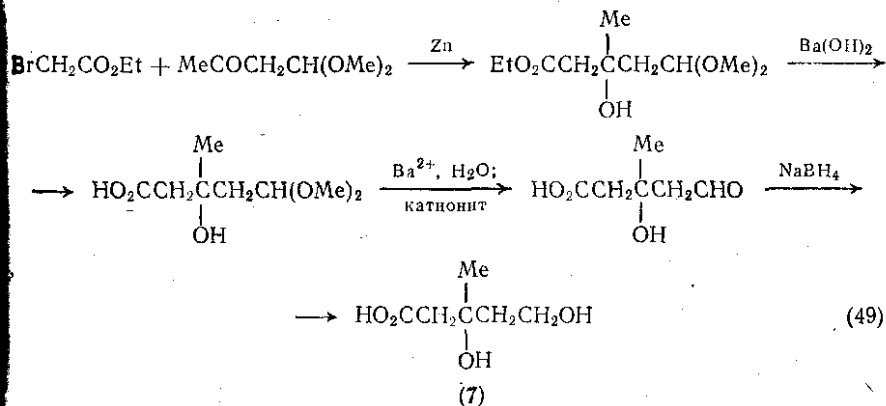
Присоединение пероксида водорода (непосредственно или с использованием пероксикислот) к алкеновой кислоте приводит к

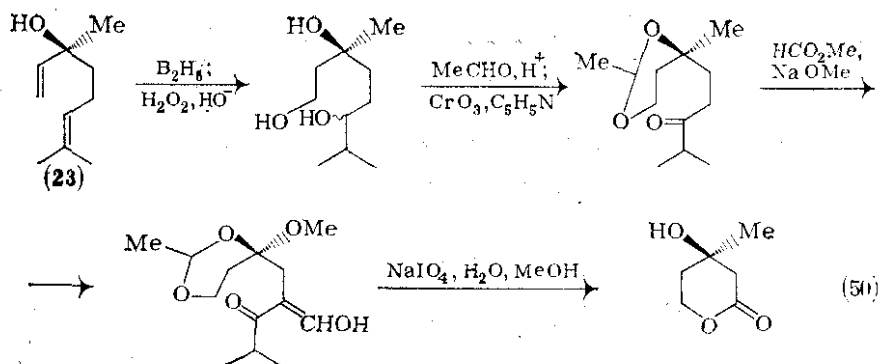
дигидроксикарбоновой кислоте, в которой гидроксильные группы связаны с соседними углеродными атомами. Этот метод особенно ценен в случае алкениновых кислот, так как тройная связь относительно устойчива к действию пероксида или пероксикислоты [46]. Аналогичное превращение можно осуществить и другими способами: действием высших оксидов металлов, например Os(VIII), V(V), Cr(VI) или Mn(VII) на алкеновые кислоты в *трет*-бутаноле; эпексидированием алкеновой кислоты и гидролизом эпоксида; обработкой разбавленным щелочным раствором перманганата калия на холоду; присоединением галогена или гипогалогенной кислоты к алкеновой кислоте с последующей реакцией с водной щелочью или оксидом серебра; обработкой кислоты иодбензоатом серебра (реакция Прево) с последующим гидролизом.

Раскрытие цикла в 2-этоксикарбонилтетрагидрофуранах под действием хлорида цинка в уксусном ангидриде приводит к сложным эфирам 2,5-дигидроксикарбоновой кислоты {схема (48)}.

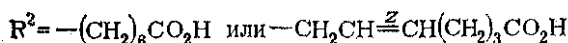
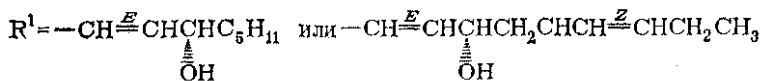
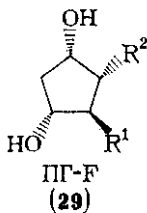
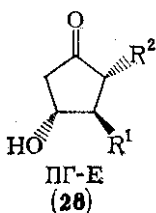
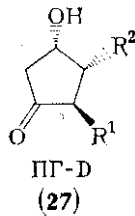
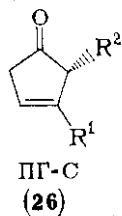
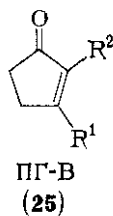
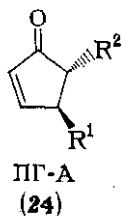


При изучении многих биосинтетических процессов, в том числе биосинтеза стероидов, широкое применение нашла меченая мевалоновая кислота. Меченую ^{14}C по любому положению мевалоновую кислоту можно получать по схеме (49). Меченую тритием мевалоновую кислоту можно получить при использовании (Z)- и (E)-5-бром-3-метилпентеноатов (21) и (22) соответственно. Описан также удобный метод получения оптически активной (R)-мевалоновой кислоты (в виде соответствующего лактона) из природного терпенового спирта, (S)-линалоола (23) [47] {схема (50)}.





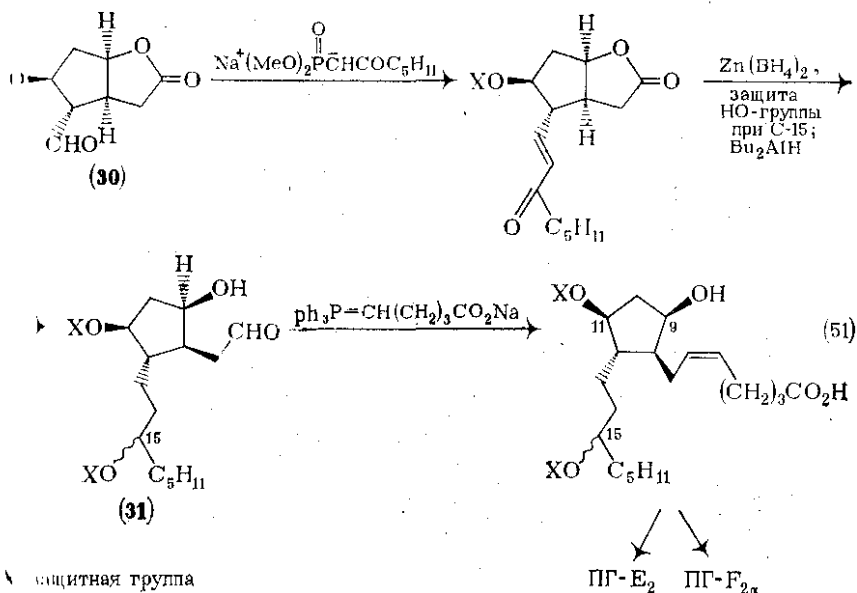
Интенсивные попытки синтеза различных представителей класса простагландинов (ПГ) были вызваны разнообразной и ярко выраженной биологической активностью этих соединений [2]. Наиболее важными группами простагландинов являются простагландины А, В, С, D, Е и F (24—29). Отметим, что число двойных связей в боковых цепях обозначают добавлением соответствующего индекса к основному названию, например: ПГ-А₁, ПГ-С₂, ПГ-Е₃ и т. д.



Поскольку синтетические подходы ко всем простагладинам хорошо описаны, видно, что количество подходов к группам Е и F превосходит число подходов к другим группам. Действительно, ПГ-А₂ и ПГ-С₂ были получены с помощью небольших изменений в

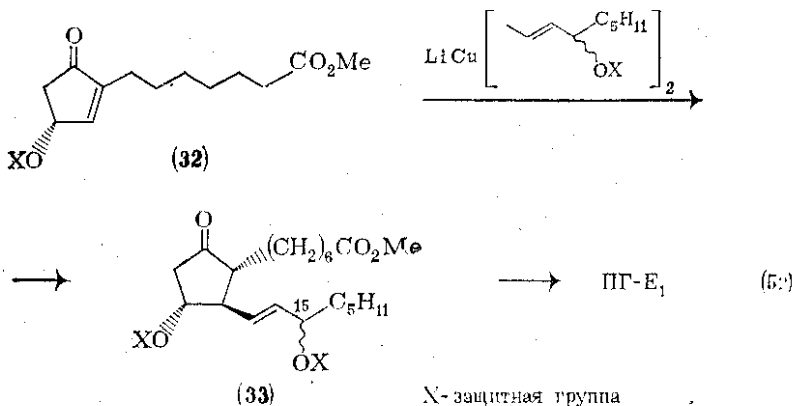
подробно изученных подходах к ПГ-Е₂ и ПГ-Е₂ [48]. Развитие методов синтеза группы ПГ-В было заторможено, так как казалось, что биологическая активность этих соединений значительно ниже активности других групп [49]. Простагландин-Е₂ был получен из гидроксиальдегида (31) непрямой синтезом, включающим биогенные изменения защитных групп при трех гидроксильных функциях [50].

Особенно интересны две стратегии синтеза соединений серий Е и F. Первая стратегия {схема (51)} состоит в синтезе альдегида (30), который для введения боковой цепочки С₈ реагирует с соответствующим реагентом Виттига. Дальнейшие превращения приводят к лактолу (31) (с защищенной гидроксильной группой при С-15), который вступает во вторую «бессолеую» реакцию Виттига, для введения карбоксильной функции на последней стадии синтеза. Удаление защитных гидроксильных групп приводит к ПГ-Е₂, тогда как окисление гидроксильной группы при С-9 перед удалением защитных гидроксильных групп при С-15 и С-11 дает ПГ-Е₂ [51] {схема (51)}.



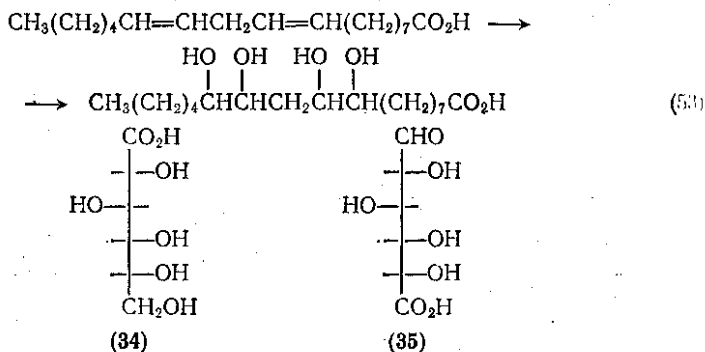
Второй распространенный подход включает построение 4-гидроциклопентен-2-она (32) {схема (52)}. Сопреженное присоединение реактанта к циклопентенону позволяет ввести боковую цепь с защищенной соответствующим образом гидроксильной функцией при С-15, что приводит к кетону (33). Ориентация боковых цепей и защищенной гидроксильной группы контролируется кинетически и термодинамически, что

приводит с очень высокой селективностью к (33), и таким путем ПГ-Е₁ может быть получен относительно просто [52].



Получено также очень много аналогов простагландинов в предположении, что модифицированные соединения могут обладать более высокой и/или более избирательной биологической активностью, чем их природные аналоги.

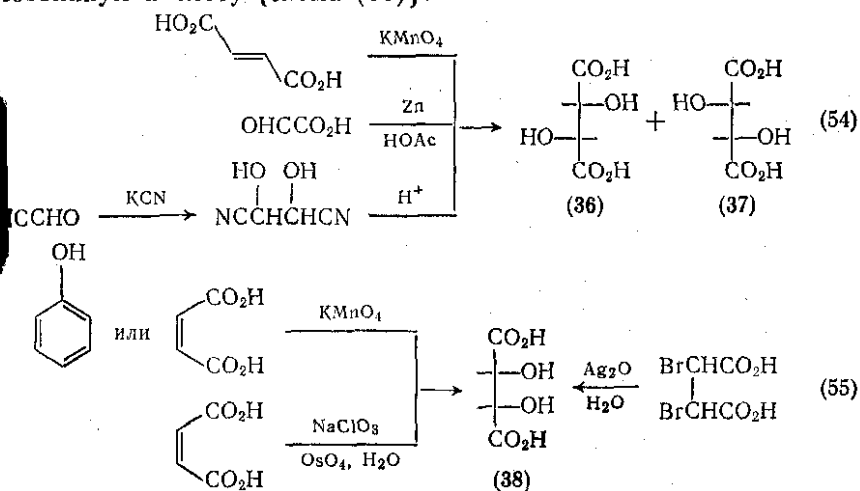
В общем случае алкановые кислоты, содержащие более двух спиртовых групп, можно получать гидроксилированием жирных кислот с более чем одной алкеновой группировкой. Например, гидроксилирование октадекадиен-9,12-овой кислоты приводит к 9,10,12,13-тетрагидроксиоктадекановой кислоте [схема (53)]. Однако наиболее богатыми источниками полигидроксикислот являются углеводы. Мягкое окисление сахаров галогеном в щелочной среде превращает альдегидную группу в карбоксильную, например глюкоза дает глюконовую кислоту (34) [53]. Такие кислоты (их называют альдоновыми кислотами) трудно выделить в силу их склонности к дегидратации с образованием γ - или δ -лактонов, особенно в кислой среде. Второй путь к таким кислотам включает образование циангидринного производного сахара с последующим гидролизом цианогруппы (метод Килиани).



Окислением соответствующим образом защищенного производного сахара можно получить уруновые кислоты, например *D*-глюкуроновую кислоту (35). Хотя большинство методов окисления частично защищенных молекул углеводов приводит лишь к незначительным успехам, окисление воздухом или кислородом в присутствии катализаторов из редких металлов [54] проходит довольно удовлетворительно. Например, *D*-глюкуроновую кислоту можно получить окислением *D*-глюкозы воздухом в присутствии платины или палладия.

9.4.2.7. Получение дигидроксидикарбоновых кислот

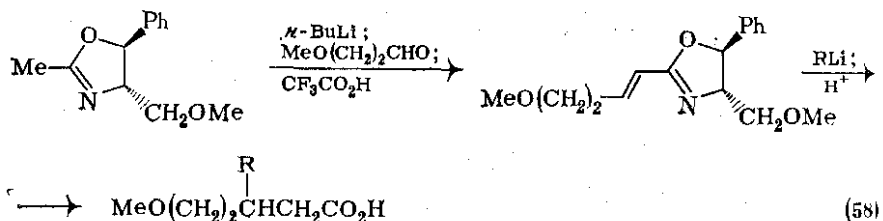
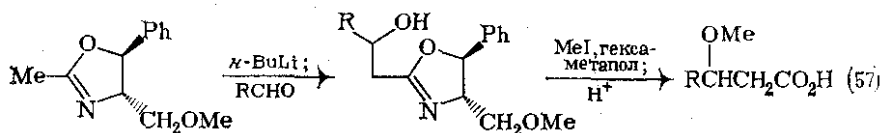
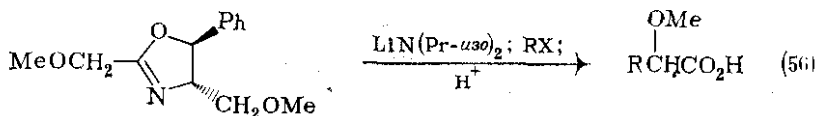
Наиболее подробно изученным представителем этого класса соединений является 2,3-дигидроксипутандиовая (винная) кислота (36). Эта кислота может присутствовать в виде любого из двух оптически активных энантиомеров (36) или (37), рацемата или в виде оптически неактивной *мезо*-формы (38). Рацемат получают при окислении фумаровой, сорбиновой или пипериновой кислоты перманганатом калия. Восстановление глиоксильной кислоты цинком в уксусной кислоте или гидролиз цианогидрина, полученного из глиоксала, приводят к рацемической смеси, из которой оптически активные кислоты можно выделить в индивидуальном виде с помощью стандартных методик {схема (54)}. Мезовинную кислоту (38) получают при нагревании малеиновой кислоты или аннола с перманганатом калия или из малеиновой кислоты с помощью хлората натрия и тетраоксида осмия в воде. Реакция плажного оксида серебра с дибромантарной кислотой также дает мезовинную кислоту {схема (55)}.



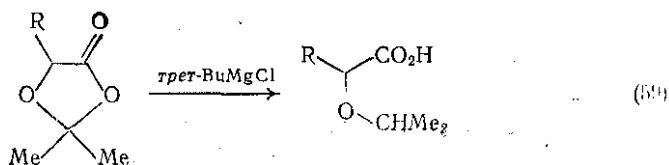
Другие члены этого класса кислот можно получать с помощью гидроксирования соответствующих алкендикарбоновых кислот, или в результате образования и последующего гидролиза бисцианогидрина дикетона, или щелочного гидролиза дигалогеналкандикарбоновой кислоты.

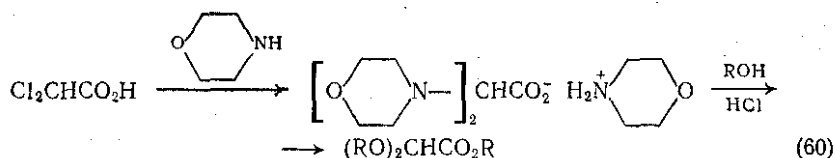
9.4.2.8. Получение алкоксиалкановых кислот

2-Метоксиалкановые кислоты можно получать из оксазолинов методами, представленными на схеме (56) [55]. Оптически активные 2-метоксиалкановые кислоты получают с высоким оптическим выходом из легкодоступных хиральных оксазолинов. Применяя аналогичные циклические оксазолины, Мейерс и сотр. открыли важные подходы к 3-метоксиалкановым [56] {схема (57)} и к 5-метокси-3-замещенным алкановым кислотам [57] {схема (58)}

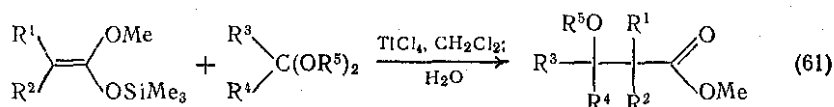


α -Алкокси-(или арилокси-)кислоты можно также получать взаимодействием алкоксида (или арилоксида) натрия с α -галогенкарбоновыми кислотами восстановлением 1,3-диоксолан-4-онов {схема (59)} [58] или реакцией спиртов, содержащих α -трихлорметильную группировку, с основаниями в присутствии соответствующего спирта [59]. α -Алкокси- α -арилкарбоновые кислоты получают реакцией ариальдегидов и галоформов в спирте [60]. Превращение α,α -дигалогенкарбоновых кислот в α,α -диалкоксикислоты лучше всего проходит в две стадии: взаимодействие галогенкарбоновой кислоты с морфолином, и далее — со спиртом и кислотой {схема (60)} [61].

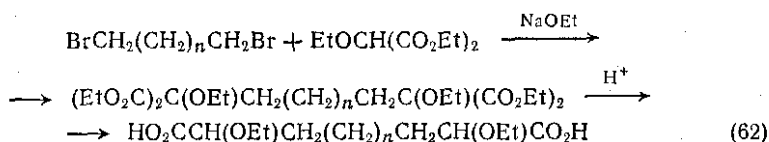




β -Алкоксикислоты получают при 1,4-присоединении спирта или алкоксида к сложному эфиру α,β -ненасыщенной кислоты или по реакции Реформатского сложного эфира α -галогенкарбоновой кислоты и ацетала. Эти традиционные методы недавно дополнены реакцией О-алкил-О-триалкилсилилацеталей кетена с ацеталами или ортоформиатами, катализируемой тетрахлоридом титана и приводящей к сложным эфирам β -алкокси- и β,β -диалкоксикарбоновых кислот соответственно [62] {схема (61)}. Реакция алкоксида натрия с β -лактонами дает β -алкоксикислоты [63].

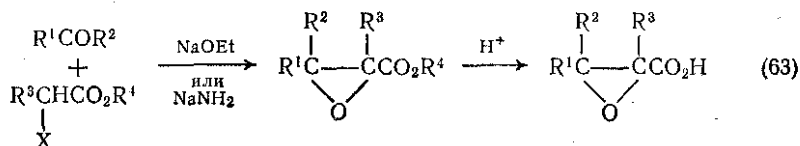


Обработка сложного эфира гидроксикарбоновой кислоты алкилиодидом в присутствии оксида серебра приводит к соответствующему сложному эфиру алкоксикислоты. Общий метод получения α,ω -диэтоксидикарбоновых кислот состоит в конденсации дибромалкана с диэтилэтоксималонатом в присутствии этилата натрия с последующим гидролизом и декарбоксилированием {схема (62)}.



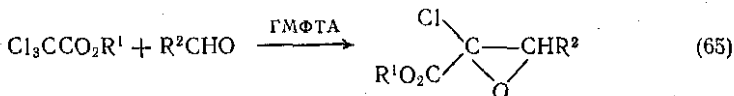
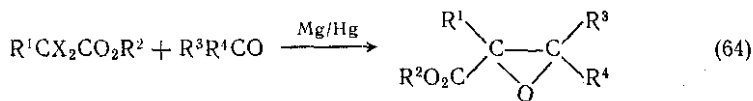
9.4.2.9. Получение эпоксикарбоновых кислот

Эпоксикарбоновые кислоты часто можно получать из соответствующих алкеновых кислот обработкой пероксикислотой или присоединением хлорноватистой кислоты с последующим щелочным дегидрогалогенированием.



Реакция Дарзана открывает метод получения α,β -эпокси кислот и их сложных эфиров [64]. Она состоит во взаимодействии альдегида или кетона со сложным эфиром α -галогенкарбоновой кислоты

в присутствии амида или этилата натрия {схема (63)}. Сложные эфиры α,α -дигалогенкарбоновых кислот в присутствии амальгамы магния реагируют с карбонильными соединениями аналогичным образом, давая сложные эфиры α,β -эпоксикарбоновых кислот {схема (64)}. Сложные эфиры и амиды трихлоруксусной кислоты реагируют в гексаметилфосфотриамиде (ГМФТА) с альдегидом, давая α -хлор- α,β -эпоксикислоты [65] {схема (65)}.



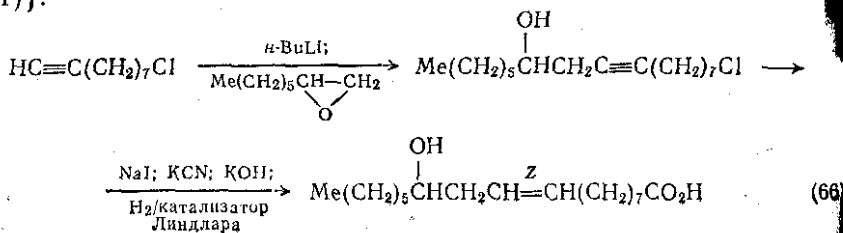
Диазометан реагирует со сложными эфирами α -оксокарбоновых кислот, присоединяясь по кетонной карбонильной группе с образованием соответствующих сложных эфиров эпоксикислот.

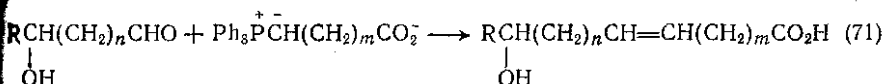
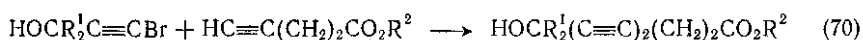
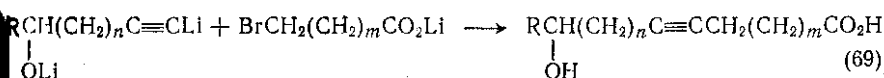
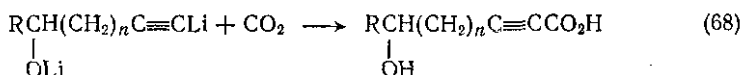
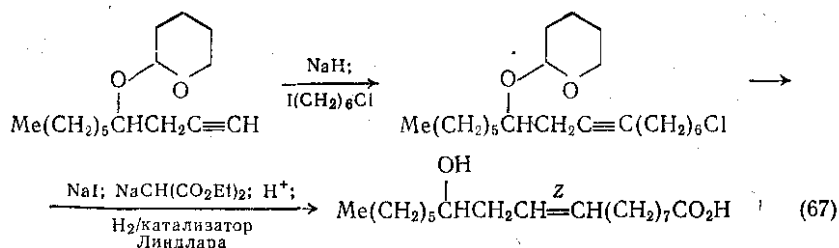
9.4.2.10. Получение ненасыщенных гидроксикарбоновых кислот

В общем случае синтез алкеновых и алкиновых кислот данного класса не представляет особых трудностей. Действительно, наличие ненасыщенного фрагмента может быть использовано в синтезе тех ω -гидроксикислот, в которых двойная или тройная связи присутствуют между гидроксильной и карбоксильной группами. Два синтеза рицинолевой кислоты (1) {схемы (66, 67)} демонстрируют, как можно использовать центральный ненасыщенный фрагмент для введения гидроксил- или карбоксилсодержащей части молекулы [66].

Дилитиевая соль гидроксилалкинов реагирует с диоксидом углерода, давая гидроксилалкин-2-овые кислоты {схема (68)}; взаимодействие этих солей с бромалкановыми кислотами приводит к гидроксилалкиновым кислотам с длинной цепью [67] {схема (69)}.

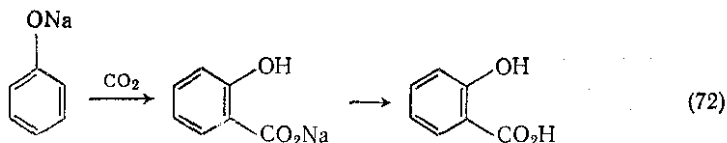
Гидроксидиинные кислоты получают реакцией 1-бромгидроксилалкина-1 с алкиноатом {схема (70)} (68). Гидроксильный альдегид и карбоксилалкилфосфонийгалогениды реагируют в условиях реакции Виттига с образованием ω -гидроксилалкеновых кислот {схема (71)}.





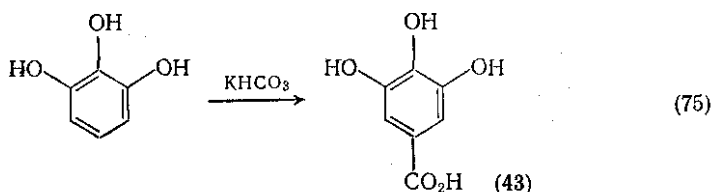
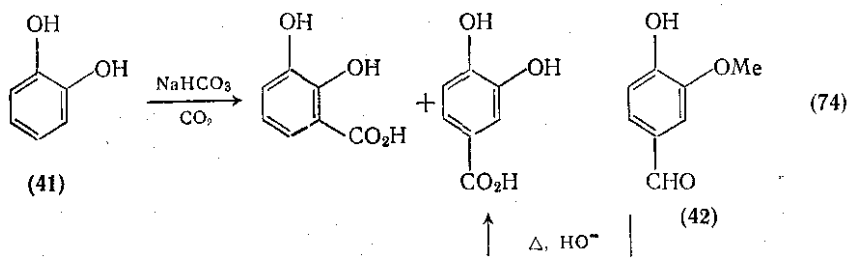
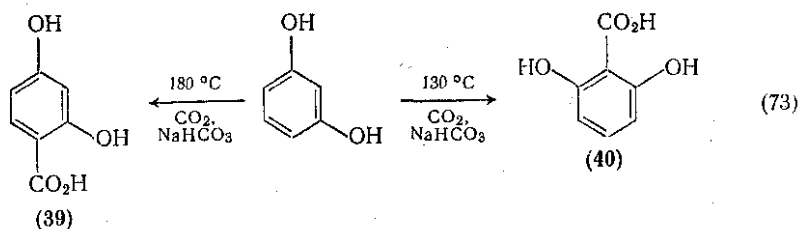
9.4.2.11. Получение алкокси- и гидроксиарилкарбоновых кислот

Наиболее важным представителем этой группы соединений является *o*-гидроксibenзойная (салициловая) кислота в силу значимости ее *O*-ацетильного производного (аспирин). Салициловую кислоту и ее гомологи получают карбоксилированием фенолятов (реакция Кольбе—Шмитта) [69]. При повышенном давлении и температуре (130—140 °C) фенолят натрия реагирует с диоксидом углерода, давая салицилат натрия {схема (72)}. Щелочные соли гомологов фенола ведут себя аналогично в отношении диоксида углерода, причем электронодонорные заместители облегчают реакцию. Щелочные соли 2-нафтола в зависимости от условий реакции могут образовывать 1-, 3- или 6-карбоксилаты.



Карбоксильную группу в мягких условиях можно ввести в ди- и тригидробензолы, например нагреванием концентрированных водных растворов с бикарбонатом щелочного металла при $\approx 130^\circ\text{C}$, или нагреванием полигидроксibenзола в глицерине при 130—210 °C с бикарбонатом в токе диоксида углерода. Температура реакции влияет на строение конечного продукта. Например, реакция резорцина при 180 °C приводит к β -резорциловой кислоте

(39), в то время как при 130 °С образуется исключительно γ-резорциловая кислота (40) {схема (73)}. Аналогично, пирокатехин (41) дает 2,3- и 3,4-дигидроксibenзойные кислоты; последнее соединение получают также сплавлением ванилина со щелочью (42) {схема (74)} [70]. 3,4,5-Тригидроксibenзойная (галловая) кислота (43) образуется при нагревании пирогаллола с бикарбонатом калия {схема (75)} [71].



Основной бензоат меди при слабом нагревании в инертном растворителе дает салициловую кислоту [72].

Гидроксibenзойные кислоты получают также при реакции фенола и тетрахлорида углерода в присутствии медного катализатора (реакция Раймера — Тимана) [73]. В этой реакции из фенола получают салициловую (25%) и 4-гидроксibenзойную (35%) кислоты. Другие способы получения салициловой кислоты — сплавление *o*-сульфобензойной кислоты с гидроксидом натрия или образование diaзониевой соли из *o*-аминобензойной кислоты и превращение ее в салициловую кислоту обычным образом.

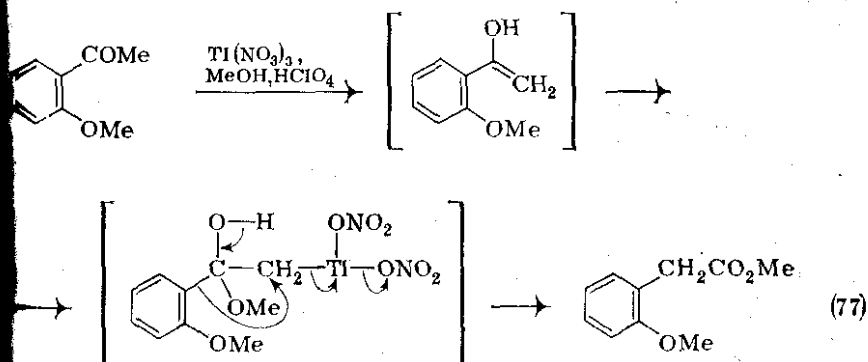
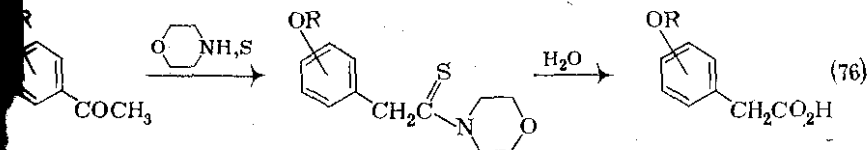
Крезолы окисляются до соответствующих гидроксibenзойных кислот при простом сплавлении со щелочью или в присутствии оксидов металлов или при нагревании с хлоратом калия.

Простые ариловые эфиры с алкильными заместителями в ароматическом ядре окисляют перманганатом калия до соответствующей

их алкоксибензойных кислот. Гидроксиацетофеноны окисляют до гидроксибензойных кислот обработкой иодом в пиридине с последующей реакцией со щелочью. Алкоксибензойные кислоты удобнее всего получать действием диоксида углерода на алкоксинарилмагнийгалогениды или литийалкоксинарилы. Избирательное металлизирование фенольного кольца *n*-бутиллитием в *орто*-положение к алкоксильной группе используется для получения некоторых алкоксибензойных кислот [74].

9.4.2.12. Получение алкокси- и гидроксифенилалкановых кислот

Алкокси- и гидроксифенилуксусные кислоты получают по реакции Вильгеродта. Реакция состоит в нагревании соответствующего ацетофенона с серой и морфолином с последующим гидролизом образующегося фенилтиоацетоморфолида [75] {схема (76)}. Альтернативно, ацетофенон можно превратить в метиловый эфир соответствующей фенилуксусной кислоты с помощью нитрата таллия(III) в метаноле {схема (77)} [76].



Метоксифенилуксусные кислоты можно получить конденсацией соответствующего метоксибензальдегида с гиппуровой кислотой. образуется азлактон, гидролиз которого приводит к арилпропировградной кислоте; последняя при окислении щелочным пероксидом водорода дает искомого арилуксусную кислоту.

Гидроксифенилпропионовую и высшие кислоты обычно получают восстановлением предшественников, несущих кетонные или кеновые фрагменты в кислотной боковой цепи.

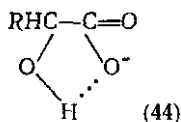
9.4.3. СВОЙСТВА ГИДРОКСИ- И АЛКОКСИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ*

Как свойственно соединениям с двумя функциональными группами, способными образовывать водородные связи, гидроксикарбоновые кислоты в основном растворимы в воде. Однако наличие гидрофобных боковых цепей и циклов в молекуле снижает растворимость таких кислот.

Инфракрасные, ЯМР- и (в меньшей степени) масс-спектры многих синтетических и природных гидрокси- и алкоксикислот описаны в связи с установлением строения этих соединений. ЯМР-спектры трихлорацетилизацианатных производных гидроксикислот применялись для локализации положения гидроксильной группы относительно карбоксильной функции (α -, β - или далее) путем оценки сдвига сигналов водородных атомов, находящихся в α -положении к гидроксильной группе, в сторону слабых полей [78]. Изучение инфракрасных спектров α -гидрокси-, α -алкокси- и α -арилоксикислот было предпринято для количественной оценки внутримолекулярной водородной связи, присутствующей в этих молекулах [79].

Для некоторых α - и β -гидроксикислот измерены круговые дихроизм и описаны спектры дисперсии оптического вращения [80].

Гидроксильная группа оказывает заметное влияние на диссоциацию соседней с ней карбоксильной группы. Для 2-гидроксикарбоновых кислот отмечено возрастание кислотности карбоксильных групп. Этот эффект вызывается двумя факторами: во-первых, индуктивный эффект гидроксильной группы стремится понизить pK примерно на 0,45 единицы pK [81], и, во-вторых, происходит стабилизация карбоксилатного иона с помощью внутримолекулярной водородной связи с гидроксильной группой при соседнем углеродном атоме (44). Показано, что последний эффект зависит от взаимной ориентации гидроксильной и карбоксильной групп, (предполагается, что индуктивный эффект не зависит от стереохимии этих групп) [82].



Чем дальше отстоит гидроксильная группа от карбоксильной, тем меньше ее влияние на константу диссоциации. Тот факт, что салициловая кислота сильнее бензойной и n -гидроксibenзойной кислот объясняется образованием внутримолекулярной водородной связи между карбоксилат-анионом и соседней гидроксильной группой [83].

Соседние алкокси- и арилоксигруппы также оказывают влияние на диссоциацию алкановых кислот. Это происходит в связи

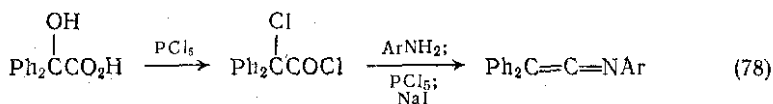
* См. [77].

индуктивного эффекта (только), и, как и ожидалось, арилокси-группа в большей степени способствует диссоциации карбоксильной функции, чем алкоксигруппа. *n*-Алкокси- и *n*-арилоксибензойные кислоты немного слабее, чем бензойная кислота (в силу мезомерной стабилизации кислоты заместителями), однако *мета*- и *орто*-изомеры несколько более сильные кислоты (благодаря индуктивному эффекту заместителей) [84].

9.4.4. РЕАКЦИИ ГИДРОКСИ- И АЛКОКСИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

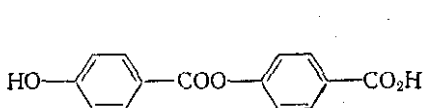
9.4.4.1. Общие реакции

Гидроксиалкановые кислоты ведут себя и как спирты, и как кислоты. Во многих реакциях гидроксильная и карбоксильная функции не влияют друг на друга, особенно если эти две группы удалены друг от друга. Карбоксильную группу можно превратить в сложноэфирную, амидную, цианогруппу или превратить в хлоргидрид, используя обычные условия реакции. Этерификацию гидроксикарбонových кислот, чувствительных к кислым воздействиям, проводят с помощью триалкоксиборана. Обычно гидроксильную группу модифицируют после того, как карбоксильная группа превращена в сложноэфирную. Например, хлоркислоты обычно получают из гидроксикислот через промежуточное получение сложного эфира гидроксикислоты [85]. В других случаях предварительная этерификация не требуется: так, ацетилирование гидроксильной группы можно проводить на свободной кислоте. Реакция гидроксикислоты с пентахлоридом фосфора приводит к соответствующему хлорацилхлориду, который можно превратить в кетенил {схема (78)} [86].

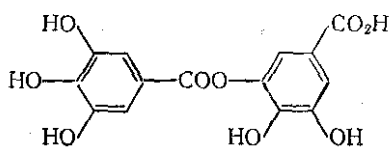


Аналогично, гидроксильную группу фенольных кислот можно алкилировать и ацилировать обычными способами. Часто, но не всегда, зеленое окрашивание, возникающее при добавлении хлорида железа, типично для фенольной группы. Салициловую кислоту можно непосредственно этерифицировать. Сложные эфиры ароматических гидроксикислот с теми же или с другими ароматическими гидроксикислотами известны как ди-депсиды, три-депсиды, и т. д., в соответствии с числом остатков гидроксикислот в данном эфире. Например, простой дидепсид (45) получается при конденсации двух молекул *n*-гидроксibenзойной кислоты. Первым тщательно исследованным депсидом была дигалловая кислота

(46), которая присутствует как компонент галлотанина [87]. Большинство природных депсидов найдено в лишайниках.



(45)



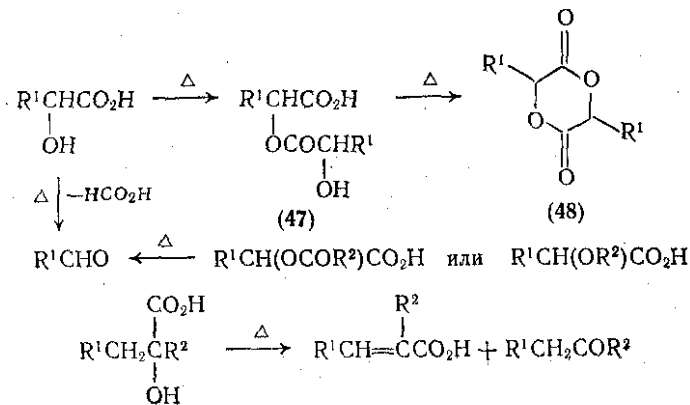
(46)

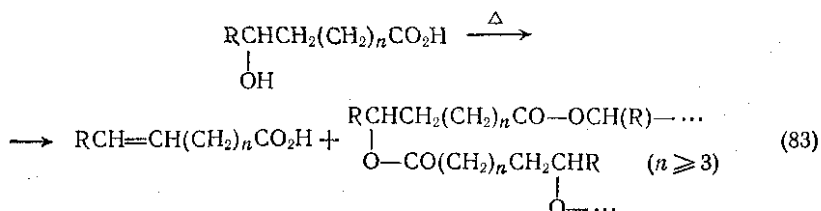
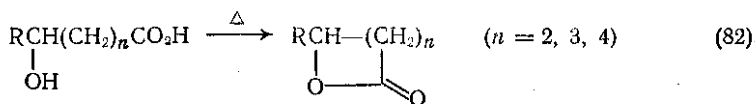
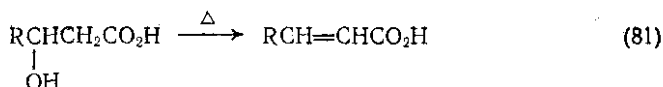
9.4.4.2. Реакции при нагревании

α -Гидроксикислоты дегидратируют с образованием полулактонов (47) или лактидов (48). Может также проходить конкурентный распад до альдегида и муравьиной кислоты. Наилучшие выходы альдегидов получаются при пиролизе α -ацилокси- или α -алкоксикарбоновых кислот. Перегонка α -алкоксикислот в присутствии меди приводит к высоким выходам альдегидов {схема (79)}.

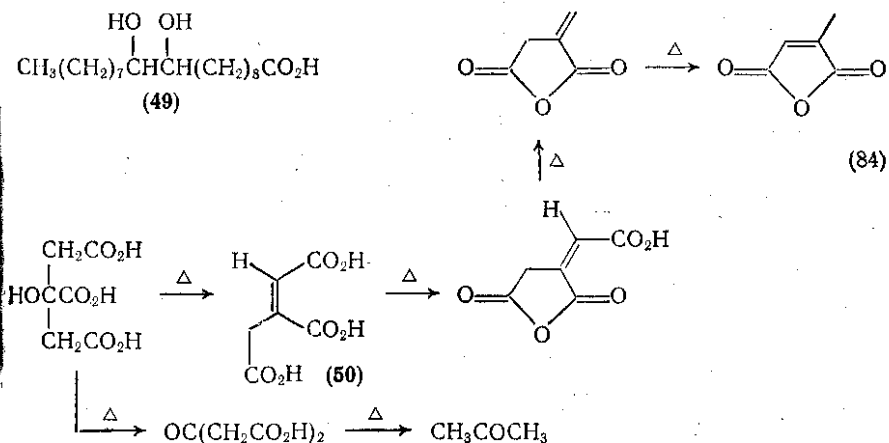
При нагревании карбоновых кислот с третичной гидроксильной группой в α -положении получают кетоны и α,β -ненасыщенные кислоты. При увеличении длины алкильных цепей R^1 и R^2 количество ненасыщенной кислоты растет {схема (80)}.

α,β -Ненасыщенные кислоты получают также при нагревании β -гидроксикислот. γ - и δ -Гидроксикислоты при нагревании дегидратируют с образованием циклических лактонов. В некоторых случаях ε -гидроксикислоты при нагревании также дают лактоны, однако обычно они отщепляют воду с образованием алкеновых кислот или линейных сложноэфирных полимеров. Аналогично, гидроксикислоты с гидроксильной группой, еще более удаленной от карбоксильной группы, элиминируют воду с образованием ненасыщенных кислот или линейных сложных эфиров {схемы (81) (83)}.





При нагревании дигидроксикислот, в которых гидроксильные группы расположены у соседних атомов, в зависимости от времени реакции, температуры и природы катализатора, могут образовываться разнообразные продукты. Например, 9,10-дигидроксистеариновая кислота (49) при кратковременном нагревании в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты образует смесь сопряженных диеновых кислот (43—47%), несопряженных диеновых кислот (31—36%), кетокислот (5—11%), эпоксикислот (7—8%) и гидроксикарбоновых кислот (4—7%).



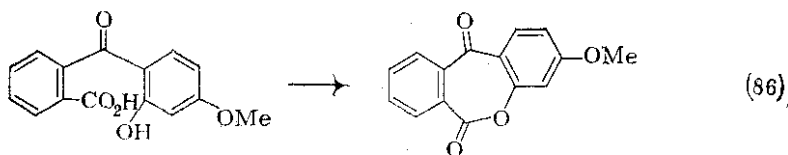
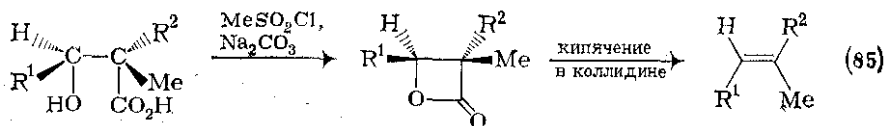
Гидроксиполикарбоновые кислоты распадаются аналогичным образом до более простых соединений. Например, лимонная кислота при нагревании около 175°C дегидратирует до аконитовой кислоты (50), однако при быстром нагревании до более высоких температур протекают два процесса распада, приводящие к ацетону и метилмаленовому ангидриду {схема (84)}.

Фенольные кислоты при нагревании декарбоксилируются; легкость декарбоксилирования возрастает с увеличением числа *орто*- и *пара*- (по отношению к карбоксилу) гидроксильных групп. Добавлением натронной извести декарбоксилирование можно ускорить.

9.4.4.3. Образование лактонов

β -Гидроксикислоты можно превратить в β -лактоны действием дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) или через промежуточное образование смешанного ангидрида при реакции с метан- или бензолсульфохлоридом с последующим внутримолекулярным нуклеофильным замещением под действием пиридина или карбоната натрия [88]. Альтернативно, β -лактоны получают встряхиванием водного раствора натриевой соли β -хлоркарбоновой кислоты с хлороформом. Изучено мягкое стереоспецифическое декарбоксилирование β -лактонов, приводящее к алкенам с предсказуемой конфигурацией [89] {схема (85)}. Обработка β -гидроксикислоты пероксидом водорода в серной кислоте приводит к β -пероксилактону [90].

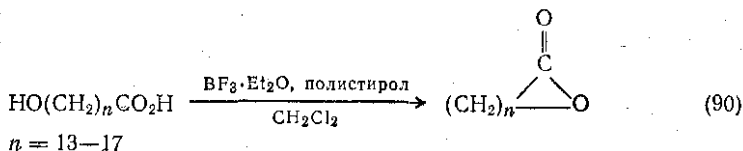
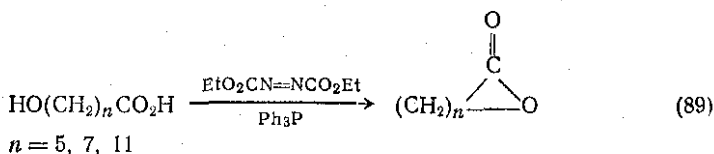
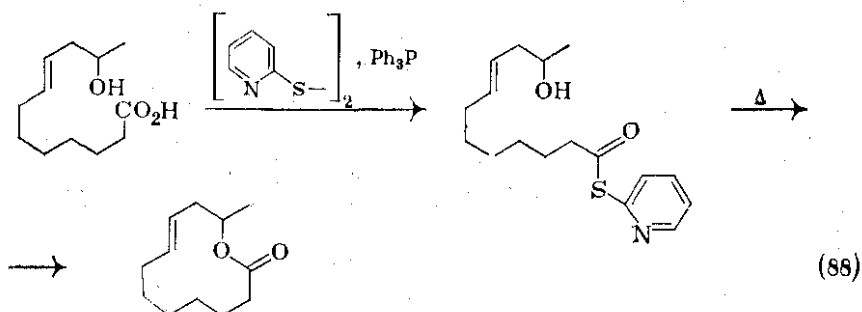
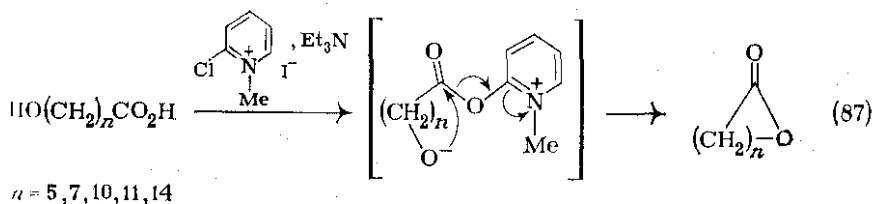
Как отмечалось выше, γ - и δ -гидроксикислоты имеют заметную тенденцию к образованию пяти- и шестичленных лактонов соответственно. Изучение равновесия этих гидроксикислот с соответствующими лактонами показало, что доля лактона в равновесной смеси очень велика. В тех случаях, когда стерическое напряжение несколько затрудняет замыкание цикла, укусный ангидрид или ДЦК в пиридине ускоряют процесс лактонизации [91]. С другой стороны, степень лактонизации заметно растет, если гидроксильная и карбоксильная группы жестко сближены [92].



Известно лишь несколько ε -лактонов; они легко образуются только тогда, когда геометрические факторы благоприятствуют замыканию цикла {схема (86)}. Синтез макроциклических лактонов из ω -гидроксикислот весьма затруднен. Ранние исследования показали, что лактоны можно получать с высоким выходом при нагревании гидроксикислоты в сильно разбавленном растворе. Так,

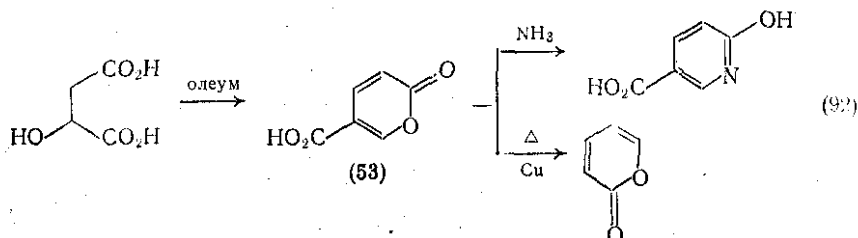
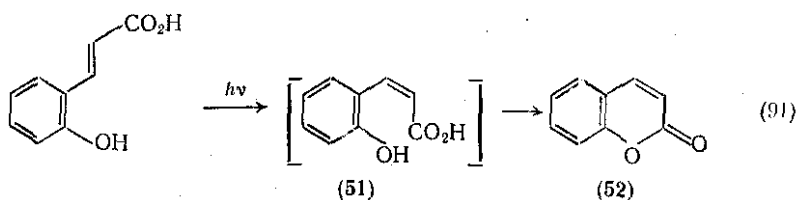
Хунсдикер с сотр. циклизовали ω -бромалкановые кислоты при кипячении разбавленных растворов с карбонатом калия.

Позднее синтезам макроциклических лактонов из гидроксикислот было уделено значительное внимание, так как это превращение было последней стадией в синтезе некоторых макролидных антибиотиков [93]. Успешно развитые методы циклизации включают активирование карбоксильной {схемы (87), (88)}, или гидроксильной группы {схемы (89)} или применение [94] специальных реагентов {схема (90)}.



Полигидроксикислоты, гидроксиполикарбоновые кислоты и фенольные кислоты образуют лактоны, если при этом возникают пяти- или шестичленные циклы. Например, фотолиз кумаровой кислоты приводит к нестабильной кумариновой кислоте (51), которая самопроизвольно циклизуется с образованием кумарина (52) {схема (91)}. Яблочная кислота в присутствии дымящей серной кислоты циклизуется с образованием кумалевой кислоты (53),

которую действием аммиака можно превратить в 6-гидроксиникотиновую кислоту или после декарбоксилирования — в 2Н-пиранон-2 {схема (92)}.



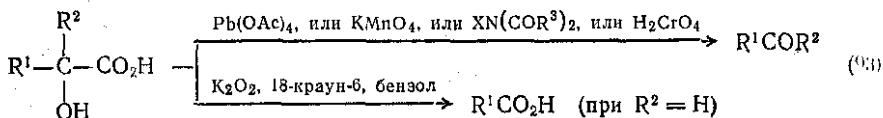
9.4.4.4. Окисление

Строение продуктов окисления гидроксикислот зависит от природы гидроксильной группы. Первичные гидроксикислоты дают альдегидокислоты и/или дикарбоновые кислоты; вторичные гидроксикислоты вначале образуют кетокислоты, которые могут вступать в дальнейшие превращения: третичные гидроксикислоты претерпевают расщепление углеродной цепи.

α -Гидроксикислоты под действием реагента Фентона или при окислении соответствующего сложного эфира перманганатом калия превращаются в α -оксокислоты. Прямое окисление нейтральных водных растворов α -гидроксикислот перманганатом в некоторых случаях протекает успешно, однако этот метод не нашел общего применения.

Окислительное расщепление α -гидроксикислот до альдегидов или кетонов с потерей одного атома углерода можно осуществить под действием висмутата натрия, *трет*-бутилгипохлорита, тетраацетата свинца, перманганата калия в кислой среде, иодата натрия, галогенимидов или хромовой кислоты [95].

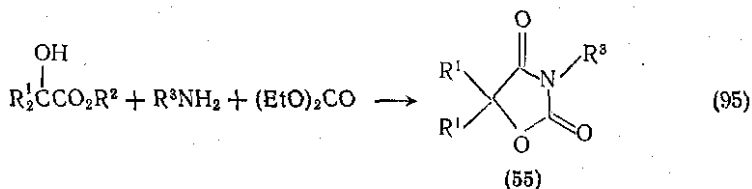
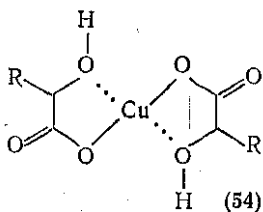
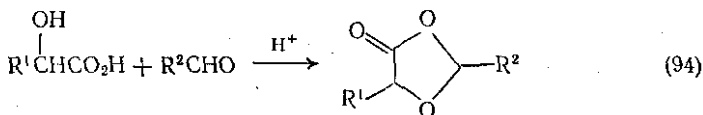
Пероксид калия в бензоле, содержащем 18-краун-6, окислительно расщепляет α -гидроксикислоты до карбоновых кислот по реакции, напоминающей действие некоторых диоксигеназ (ферментов) {схема (93)} [96].



Дигидроксикислоты, имеющие гидроксильные группы у соседних атомов углерода, легко расщепляются обычным способом до альдегидов под действием тетраацетата свинца, периодной кислоты, висмутата натрия и ацетата марганца.

9.4.4.5. Реакции α -гидроксиалкановых кислот

В силу близости двух функциональных групп эти кислоты обладают рядом характерных реакций. При нагревании с альдегидами в результате катализируемой кислотой дегидратации образуются 1,3-диоксоланоны-4 {схема (94)} [97]. α -Гидроксикислоты легко образуют комплексы с металлами, например с медью (54), включающие обе функциональные группы. Бор, там где возможно, легко образует хелатные циклы с α -гидроксикислотами. Именно это и было использовано как метод определения конфигурации алициклических гидроксикислот, таких, как 2-гидроксициклопентанкарбоновая кислота [98].

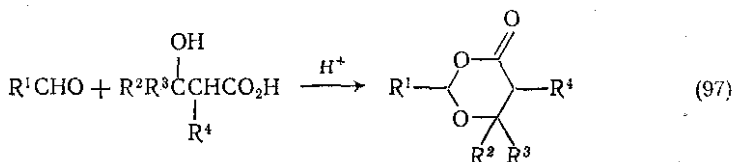
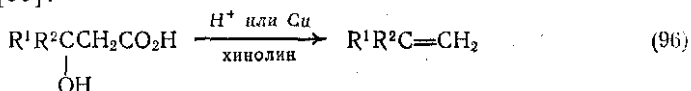


α -Гидроксикислоты реагируют с первичными аминами и диэтилкарбонатом с образованием 2,4-оксазолидинонов (55) {схема (95)}.

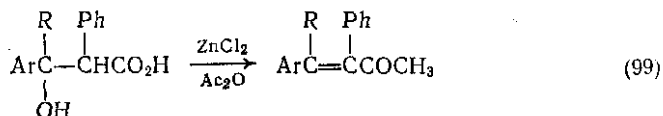
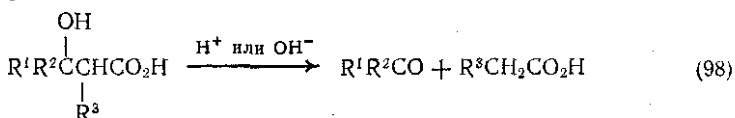
9.4.4.6. Реакции β -гидроксиалкановых кислот

В подходящих условиях большинство гидроксикислот теряет воду с образованием алкеновых кислот, однако β -гидроксикислоты особенно склонны к дегидратации, так как при этом получаются α,β -ненасыщенные кислоты. В некоторых случаях

отмечено сопровождающее дегидратацию декарбоксилирование {схема (96)} [99].



β -Гидроксикислоты реагируют с альдегидами, образуя 4-оксо-1,3-диоксаны {схема (97)} [100]. Ретроальдольная реакция β -гидроксикислот, катализируемая кислотой или щелочью, приводит к кетонам и простым карбоновым кислотам {схема (98)}. Область применения этой реакции, ее условия и ограничения описаны в работе [101].



Некоторые 3-арил-3-гидроксикислоты при нагревании с хлоридом цинка в уксусном ангидриде превращаются в α,β -ненасыщенные метилкетоны {схема (99)} [102].

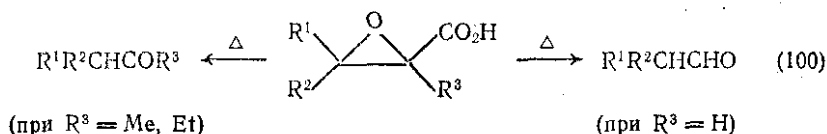
9.4.4.7. Реакции алкоксиалкановых кислот

α -Алкоксикислоты при облучении в присутствии брома превращаются в α -кетокислоты [103], а под действием борогидрида натрия и иода — в гидроксикислоты [104].

Эпоксикислоты чувствительны к реагентам, расщепляющим оксирановые циклы. Гидрогенолиз над палладием в уксусной кислоте приводит к изомерным гидроксикислотам; отмечена небольшая избирательность в направлении раскрытия оксиранового кольца [105]. Кислотный гидролиз эпоксикислот приводит к расщеплению эпоксидного кольца с образованием дигидроксиалкановых кислот, кислый алкоголиз дает алкоксигидроксикислоты, взаимодействие с аминами приводит к аминогидроксикислотам, реакция с алкановыми кислотами дает ацилоксигидроксикислоты. Последние реакции, в основном, не обладают селективностью.

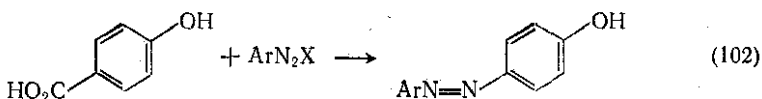
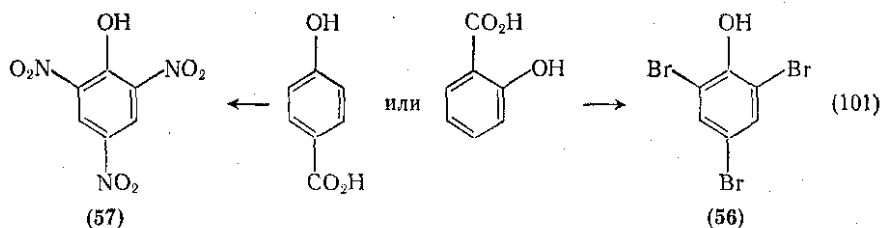
Декарбоксилирование α,β -эпоксикарбоновых кислот в зависимости от природы заместителя приводит к альдегидам или кетонам

{схема (100)}. Изомеризацию сложных эфиров эпоксикислот в сложные эфиры кетокислот можно осуществить с помощью эфира трифторида бора в диоксане [106].



9.4.4.8. Реакции гидроксиарилкарбоновых кислот

Электрофильное замещение протекает по отношению к гидроксильной группе (группам) в *орто*- и *пара*-положения. Карбоксильные группы в *орто*- и *пара*-положении могут быть замещены вступающим заместителем. Например, энергичное бромирование 2- или 4-гидроксibenзойной кислот приводит к 2,4,6-трибромфенолу (56), жесткое нитрование дает пикриновую кислоту (57) {схема (101)}. 4-Гидроксibenзойная кислота сочетается с солями арендиазония с замещением карбоксильной группы, а не с замещением по свободным *орто*-положениям {схема (102)}.



Дегидратация салициловой кислоты и ее гомологов под действием пентоксида фосфора и хлороксида фосфора приводит к макроциклическим полиэфирам.

ЛИТЕРАТУРА

1. D. T. Downing, Rev. Pure Appl. Chem. (Australia), 1961, 196; N. S. Radin, J. Amer. Oil Chemists' Soc., 1965, 42, 569; R. C. Badami and S. M. Kudari, J. Oil Technologists Association of India, 1973, 71; K. S. Markley, «Fatty Acids», Interscience, New York, 1960, vol. 1, pp. 65—88 and 183—192; 1968, vol. 5, pp. 3138—3140, 3210—3227.
2. W. Bartmann, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, 14, 337; N. S. Crossley, Chem. and Ind. (London), 1976, 334; E. Horton, New Scientist, 1976, 9.
3. W. J. Hickinbottom, «Reactions of Organic Compounds», Longmans, London, 1957, «Rodd's Chemistry of Carbon Compounds», ed. S. Coffey, vol. 1, parts D (1965), E (1976), and G (1976); vol. 3, parts D (1976) and E (1974), Elsevier, Amsterdam; D. Swern, Prog. Chem. Fats and Lipids, 1955, 3, 213; A. W. Ralston, «Fatty Acids and Their Derivatives», Wiley, London, 1948.

4. M. Fetizon, M. Golfier, and J.-M. Louis, *Tetrahedron*, 1975, 31, 171.
5. J. Polonsky and E. Lederer, *Bull. Soc. chim. France*, 1954, 504.
6. M. Kawana and S. Emoto, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1974, 47, 160.
7. R. D. Clark and C. H. Heathcock, *Tetrahedron Letters*, 1974, 1713; R. T. Dahill, *J. Chem. and Eng. Data*, 1972, 17, 399.
8. K. Kurata, S. Tanaka, and K. Takahashi, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, 1976, 24, 538.
9. G. Vollema and J. F. Arens, *Rec. Trav. chim.*, 1963, 82, 305.
10. R. R. Fraser and P. R. Hubert, *Canad. J. Chem.*, 1974, 52, 185.
11. H. R. Nace and M. Inaba, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 4024.
12. D. H. S. Horn and Y. Y. Pretorius, *J. Chem. Soc.*, 1954, 1460.
13. M. Charpentier and A. Skrobek, *Compt. rend.*, 1960, 251, 1391; J. G. Aston, J. D. Newkirk, D. M. Jenkins, and J. Dorsky, *Org. Synth. Coll. Vol. 3*, 1955, 538.
14. Y. Okamoto, T. Nitta, and H. Sukurai, *Kogyo Kagaku Zasshi*, 1968, 71, 187 (*Chem. Abs.*, 1968, 69, 35342).
15. E. C. Taylor, H. W. Altland, G. McGillivray, and A. McKillop, *Tetrahedron Letters*, 1970, 5285.
16. D. A. Konen, L. S. Sibert, and P. E. Pfeffer, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 3253.
17. S. Iriuchijima, K. Maniwa, and G. Tsuchihashi, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, 97, 596.
18. G. M. Rubottom and R. Marrero, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 3783.
19. E. L. Compere, *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 2565.
20. E. C. Bubl and J. S. Butts, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1951, 73, 4972.
21. S. Watanabe, K. Suga, T. Fujita, and K. Fujiyoshi, *Israel J. Chem.*, 1970, 8, 731; B. Angelo, *Bull. Soc. chim. France*, 1970, 1848; G. W. Moersch and A. R. Burkett, *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 1149.
22. E. B. Dongala, D. L. Dull, C. Miuskowski, and G. Solladie, *Tetrahedron Letters*, 1973, 4983; S. Brandänge, S. Josephson, and S. Vallen, *Acta Chem. Scand.*, 1973, 27, 1084.
23. M. Gaudemar, *Organometallic Chem. Rev. (A)*, 1972, 8, 183.
24. D. A. Cornforth, A. E. Opara, and G. Read, *J. Chem. Soc. (C)*, 1969, 2799; Y. Maroni-Barnaud, G. Gilard, A. Montalla, M. Perry, and J. E. Dubois, *Bull. Soc. chim. France*, 1966, 3243; A. Horeau, *Tetrahedron Letters*, 1971, 3227.
25. M. Bellassoud, R. Couffignal, and M. Gaudemar, *J. Organometallic Chem.*, 1973, 61, 9.
26. J. D. Morrison and H. S. Mosher, «Asymmetric Organic Reactions», Prentice Hall, New Jersey, 1971, p. 142 [Дж. Д. Моррисон, Г. С. Мошер. Асимметрические органические реакции. — Пер. с англ. М., Мир, 1973, гл. 3]; M. Guette, J. Capillon, and J.-P. Guette, *Tetrahedron*, 1973, 29, 3659.
27. P. L. Creger, *Tetrahedron Letters*, 1972, 79.
28. L. Vuitel and A. Jicot-Guillarmod, *Synthesis*, 1972, 608.
29. E. Negishi and T. Yoshida, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 95, 6837.
30. T. Mukaiyama, K. Inomata, and M. Muraki, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 95, 967; *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1973, 46, 1807.
31. C. H. Hassall, *Org. Reactions*, 1957, 9, 73; J. B. Lee and B. C. Uff, *Q. Rev.*, 1967, 21, 429 [Ч. Х. Хассел. Орг. реакции, сб. 9. — Пер. с англ. ред. И. Ф. Луценко. М., Издательств, 1959, с. 83].
32. M. Htoh, T. Taguchi, V. V. Chung, M. Tokuda, and A. Suzuki, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 2357; M. Tokuda, Y. Yokoyama, T. Taguchi, A. Suzuki, and M. Htoh, *ibid.*, 1972, 37, 1859.
33. L. M. Berkowitz and P. N. Rylander, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, 80, 60; N. C. Deno and N. H. Potter, *ibid.*, 1967, 89, 3550.
34. L. M. Berkowitz and P. N. Rylander, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, 80, 60; N. C. Deno and N. H. Potter, *ibid.*, 1967, 89, 3550; J. E. Lyons, *J. C. S. C. Comm.*, 1975, 412.
35. R. M. Adams and C. A. VanderWerf, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, 72, 40; K. Mori, *Tetrahedron*, 1976, 32, 1101; W. Sucrow and U. Klein, *Chem. Ber.*, 1975, 108, 3518; J. Attenburrow, J. Etkin, B. A. Hems, and K. N. Speyer, *Chem. Soc.*, 1949, 510; K. Iwai, H. Kosugi, and H. Uda, *Chem. Letters*, 1976, 5, 100.

- 1237; P. A. Grieco, C. L. J. Wang, and S. D. Burke, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1975, 537; P. L. Creger, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 1907; see also A. I. Meyers, E. D. Mihelich, and R. L. Nolen, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 2783.
36. R. C. Cambie, R. C. Hayward, J. L. Roberts, and P. S. Rutledge, *J. C. S. Perkin I*, 1974, 1864
37. R. C. Cambie, R. C. Hayward, J. L. Roberts, and P. S. Rutledge, *J. C. S. Perkin I*, 1974, 1864; H. Christol, F. Plenat, and J. Revel, *Bull. Soc. chim. France*, 1971, 4537.
38. P. A. Grieco, *Synthesis*, 1975, 67; R. B. Gammill, C. A. Wilson, and T. A. Bryson, *Synth. Comm.*, 1975, 5, 245.
39. J. R. Norton, K. E. Shenton, and J. Schwartz, *Tetrahedron Letters*, 1975, 51, L. S. Hegedus, S. D. Wagner, E. L. Waterman, and K. Strala-Hansen, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 593.
40. R. M. Carlson and A. R. Oyler, *Tetrahedron Letters*, 1975, 4099.
41. M. Kato, M. Kageyama, R. Tanaka, K. Kuwahara, and A. Yoshikoshi, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 1932.
42. H. Marshall, F. Vogel, and P. Weyerstahl, *Chem. Ber.*, 1974, 107, 2852.
43. H. Marshall, F. Vogel, and P. Weyerstahl, *Chem. Ber.*, 1974, 107, 2852; B. M. Trost and C. H. Miller, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, 97, 7182.
44. K. E. Miller, C. R. Haymaker, and H. Gilman, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 5217; C. Malani, D. E. Minnikin, and N. Polgar, *J. Chem. Soc.*, 1965, 5562.
45. E. E. van Tamelen and S. R. Bach, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, 80, 3079; K. Sisido, S. Torii, and M. Kawanisi, *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 904.
46. J. Grigor, D. M. MacInnes, J. McLean, and A. J. P. Hogg, *J. Chem. Soc.*, 1955, 1069; F. D. Gunstone and W. C. Russell, *ibid.*, 3782.
47. J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, G. Popjak, and L. Yengoyan, *J. Biol. Chem.*, 1966, 241, 3970; R. H. Cornforth, J. W. Cornforth, and G. Popjak, *Tetrahedron*, 1962, 18, 1351; J. W. Cornforth, F. P. Ross, and C. Wakselman, *J. C. S. Perkin I*, 1975, 429; J. A. Lawson, W. T. Colwelt, J. I. DeGraw, R. H. Peter, R. L. Dehn, and M. Tanabe, *Synthesis*, 1975, 729.
48. E. J. Corey and G. Moinet, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 95, 6831; E. J. Corey and J. Mann, *ibid.*, 1973, 95, 6832; See also J. B. Wiel and F. Rouessac, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1976, 446; R. E. Ireland, R. H. Mueller, and A. K. Willard, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 986; P. Crabbe, A. Guzman, and M. Vera, *Tetrahedron Letters*, 1973, 4730; E. J. Corey and G. Moinet, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 95, 7185; E. J. Corey and C. R. Cyr, *Tetrahedron Letters*, 1974, 1761.
49. P. Collins, C. J. Jung, and R. Pappo, *Israel J. Chem.*, 1968, 6, 839; J. Katsube and M. Matsui, *Agric. and Biol. Chem. (Japan)*, 1969, 33, 1078; Y. Yura and I. Ide, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, 1969, 17, 408.
50. M. Hayashi and T. Tanouchi, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 2115; E. F. Jenny, P. Schäublin, H. Fritz, and H. Fuhrer, *Tetrahedron Letters*, 1974, 2235.
51. E. J. Corey, T. K. Schaal, W. Huber, U. Koelliker, and N. M. Weinshenker, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1970, 92, 397; E. J. Corey, Z. Arnold, and J. Hutton, *Tetrahedron Letters*, 1970, 307; see also E. J. Corey and R. Noyori, *Tetrahedron Letters*, 1970, 311; F. Kienzle, G. W. Holland, J. L. Jernow, S. Kwoh, and P. Rosen, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 3440; E. D. Brown, R. Clarkson, T. J. Leeney, and G. E. Robinson, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1974, 642; G. Jones, R. A. Raphael, and S. Wright, *J. C. S. Perkin I*, 1974, 1683; S. Ranganathan, D. Ranganathan, and A. K. Mehrotra, *Tetrahedron Letters*, 1975, 1215; I. Tömösközi, L. Gruber, G. Kovács, I. Székely, and V. Stimonidesz, *ibid.*, 1976, 4639; K. G. Paul, F. Johnson, and D. Favara, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1976, 98, 1285.
52. C. J. Sih, J. B. Heather, G. P. Peruzzotti, P. Price, R. Sood, and L.-F. H. Lee, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 95, 1676; G. Stork and T. Takahashi, *ibid.*, 1977, 99, 1275; G. Piancatelli and A. Scettri, *Tetrahedron Letters*, 1977, 1131.
53. H. G. J. de Wilt, *Ind. and Eng. Chem. (Product Res. and Development)*, 1972, 11, 370, 374.
54. K. Heyns and H. Paulsen, *Adv. Carbohydrate Chem.*, 1962, 17, 169.
55. A. I. Meyers, G. Knaus, and P. M. Kendall, *Tetrahedron Letters*, 1974, 3495.
56. A. I. Meyers and G. Knaus, *Tetrahedron Letters*, 1974, 1333.

57. A. I. Meyers and C. E. Whitten, *Tetrahedron Letters*, 1976, 1947.
58. N. G. Gaylord and J. R. Benzinger, *J. Org. Chem.*, 1954, 19, 1991.
59. E. D. Bergmann and A. Becker, *J. Org. Chem.*, 1958, 23, 1553.
60. W. Reeve and C. W. Woods, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1960, 82, 4062; W. Reeve and E. L. Compere, *ibid.*, 1961, 83, 2755.
61. M. Kerjanto and D. Jegou, *Compt. rend.*, 1965, 261, 2232.
62. K. Saigo, M. Osaki, and T. Mukaiyama, *Chem. Letters*, 1976, 769.
63. P. D. Bartlett and P. N. Rylander, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1951, 73, 4273.
64. M. S. Newman and B. J. Magerlein, *Org. Reactions*, 1949, 5, 413 [*М. С. Ньюмен, Б. Дж. Мейджерлейн. Орг. реакции, сб. 5. — Пер. с англ. М., Издательн-лит, 1951, с. 318*].
65. J. Villieras, G. Lavielle, R. Burgada, and B. Castro, *Compt. rend. (c)*, 1969, 268, 1164.
66. W. J. Gensler and C. B. Abrahams, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, 80, 4593; L. Crombie and A. J. Jacklin, *J. Chem. Soc.*, 1955, 1740; E. Crundwell, M. A. Pinnegar, and W. Templeton, *J. Medicin. Chem.*, 1965, 8, 41.
67. В. Ф. Кучеров, А. И. Кузнецова, М. В. Мавров, Е. Ф. Алексеева. — *Изв. АН СССР, сер. хим.*, 1962, 484.
68. А. Р. Держинский, М. В. Мавров, В. Ф. Кучеров. — *Изв. АН СССР, сер. хим.*, 1965, 1265.
69. A. S. Lindsey and H. Jeskey, *Chem. Rev.*, 1957, 57, 583.
70. I. A. Pearl, *Org. Synth. Coll. Vol. 3*, 1955, 745.
71. A. Critchlow, R. D. Haworth, and P. L. Pauson, *J. Chem. Soc.*, 1951, 1318.
72. W. Kaeding and A. T. Shulgin, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 3551.
73. H. Wynberg, *Chem. Ber.*, 1960, 60, 169.
74. H. Gilman and J. W. Morton, *Org. Reactions*, 1954, 8, 258 [*Г. Гилман. Орг. реакции, сб. 8. — Пер. с англ./Под ред. Ю. А. Арбузова. М., Издательнлит, 1956, с. 333*].
75. M. Carmack and M. A. Spielman, *Org. Reactions*, 1946, 3, 83 [*М. Кармак, М. А. Шпильман. Орг. реакции, сб. 3. — Пер. с англ./Под ред. К. А. Кочешкова. М., Издательнлит, 1951, с. 88*].
76. См. сс. 75; A. McKillop, B. P. Swann, and E. C. Taylor, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1971, 93, 4919.
77. R. T. O'Connor, in «Fatty Acids», ed. K. S. Markley, Interscience, New York, 1968, vol. 5, p. 3315.
78. F. Will and C. Varsel, *Analyt. Chim. Acta*, 1969, 44, 233.
79. M. Oki and M. Hirota, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1961, 34, 374, 378; W. O. George, J. H. S. Green, and D. Pailthorpe, *J. Mol. Structure*, 1971, 10, 297.
80. B. Sjöberg, B. Hansson, and R. Dahlbom, *Acta Chem. Scand.*, 1962, 16, 1057; L. I. Katzin and E. Gulyas, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, 90, 247.
81. G. Kortüm, W. Vogel, and K. Andrussow, «Dissociation Constants of Organic Acids in Aqueous Solutions», Butterworths, London, 1961.
82. J. Sicher, M. Tichý, F. Sipos, M. Svoboda, and J. Jonás, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 1964, 29, 1561.
83. L. Ebersson, in «The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1969, p. 284; J. Hermans, S. J. Leach, and H. A. Scheraga, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1963, 85, 1390.
84. G. Kohnstam and V. L. H. Williams, in «The Chemistry of the Ether Linkage», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1967, p. 81.
85. E. L. Eliel, M. T. Fisk, and T. Prosser, *Org. Synth. Coll. Vol. 4*, 1963, 169.
86. C. L. Stevens and J. C. French, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, 77, 657.
87. H. G. C. King and T. White, *J. Chem. Soc.*, 1961, 3231.
88. W. Adam, J. Baeza, and J.-C. Liu, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, 94, 2000.
89. S. Magaswaren and M. U. S. Sultanbawa, *J. C. S. Perkin I*, 1976, 884.
90. F. D. Greene, W. Adam, and G. A. Knudsen, *J. Org. Chem.*, 1966, 30, 2087.
91. L. Novak, J. O. Jilek, B. Kukac, I. Ernest, and M. Protiva, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 1960, 25, 2196; R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, and R. W. Kierstead, *Tetrahedron*, 1958, 2, 1.
92. D. R. Storm and D. E. Koshland, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, 94, 5805, 5815; B. Capon, *J. Chem. Soc. (B)*, 1971, 1207.

93. W. D. Celmer, *Pure Appl. Chem.*, 1971, 28, 413; W. Keller-Schierlein, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe*, 1973, 30, 313; R. K. Boeckman, J. Fayos, and J. Clardy, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, 96, 5954.
94. L. T. Scott and J. O. Naples, *Synthesis*, 1976, 738; T. Kurihara, Y. Nakajima, and O. Mitsunobu, *Tetrahedron Letters*, 1976, 2455.
95. Y. Yanuka, R. Katz, S. Sarel, S. Sundaram, and N. Venkatasubramanian, *Indian J. Chem.*, 1971, 9, 1102; J. M. Bachhawat and N. K. Mathur, *ibid.*, 1971, 9, 1335; K. K. Sen Gupta, A. K. Chatterjee, T. Sarkar, Sen Gupta, *ibid.*, 1975, 13, 1024; K. K. Sen Gupta, D. K. Khemrui, and D. C. Mukherjee, *J. Indian Chem. Soc.*, 1975, 52, 467; Y. Pocker and B. C. Davis, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 95, 6216.
96. J. San Filippo, C.-I. Chern, and J. S. Valentine, *J. Org. Chem.*, 1976, 40, 1077.
97. J. Soulier and M. Farines, *Compt. rend. (c)*, 1969, 268, 1546.
98. J. Zemlicka, R. Gasser, J. V. Freisler, and J. P. Hortmitz, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, 94, 3213; D. S. Noyse, P. A. King, and G. L. Woo, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 632; N. Campbell and R. S. MacPherson, *J. C. S. Perkin I*, 1974, 42; M. Vilkas, N. A. Abraham, and J. Candehore, *Bull. Soc. chim. France*, 1960, 1196.
99. P. Ayräs and K. Pihlaja, *Tetrahedron Letters*, 1970, 4095.
100. R. L. Shriner, *Org. Reactions*, 1942, 1, 14; F. F. Blicke and R. H. Cox, *J. Org. Chem.*, 1957, 22, 1741.
101. C. P. Ivanov and D. M. Mondeshka, *Tetrahedron*, 1973, 29, 1745.
102. H. Gross and J. Freiberg, *Chem. Ber.*, 1967, 100, 3777.
103. G. Odham and B. Samuelsen, *Acta Chem. Scand.*, 1970, 24, 468.
104. F. J. Julietti, J. F. McGhie, B. L. Rao, and W. A. Ross, *Chem. and Ind. (London)*, 1960, 874; D. R. Howton and R. W. Kaiser, *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 2420.
105. H. A. Walens, R. P. Koob, W. C. Ault, and G. Maerker, *J. Amer. Oil Chemists' Soc.*, 1965, 42, 126.
106. W. Baker, J. B. Harborne, A. J. Price, and A. Rutt, *J. Chem. Soc.*, 1954, 2042.

9.5. ОКСОКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Дж. М. Браун (*University of Oxford*)

Химия оксокарбонových кислот имеет удобную классификацию, связанную с взаимным расположением двух карбонильных групп оксо- и карбоксильной функции. В разд. 9.5.1 по 9.5.5 будут рассмотрены отдельно именно те аспекты синтеза и реакций оксокарбонových кислот, которые зависят от этого расположения. Некоторые общие аспекты химии оксокарбонových кислот, и особенно физико-химические аспекты все типов оксокарбонových кислот и сложных эфиров, будут обсуждены в разд. 9.5.6.

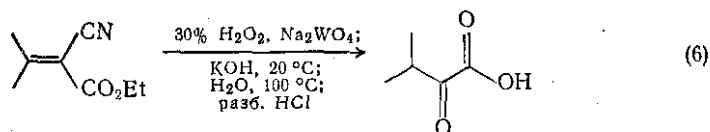
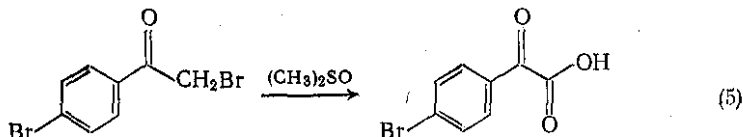
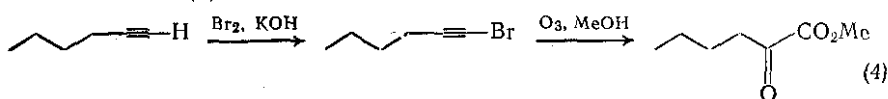
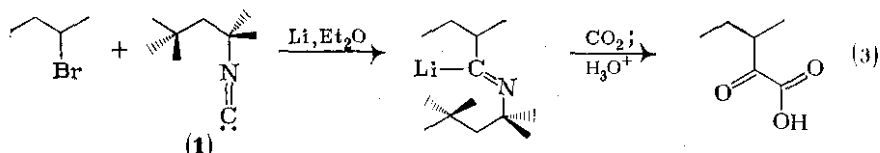
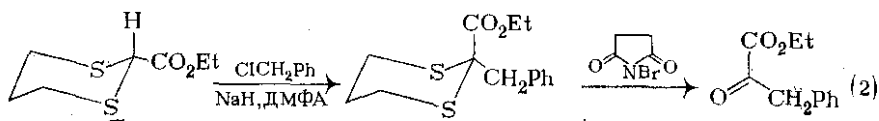
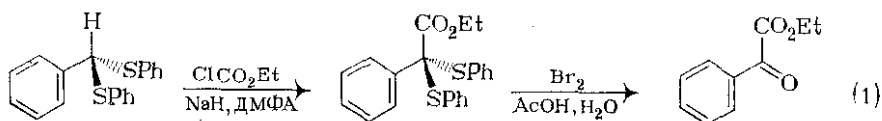
9.5.1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ХИМИЯ α -ОКСОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ЭФИРОВ

9.5.1.1. Методы получения *

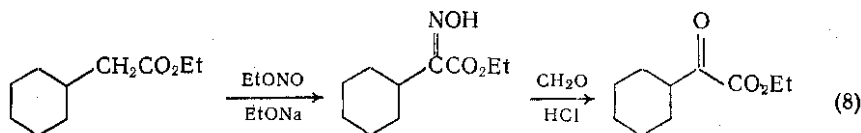
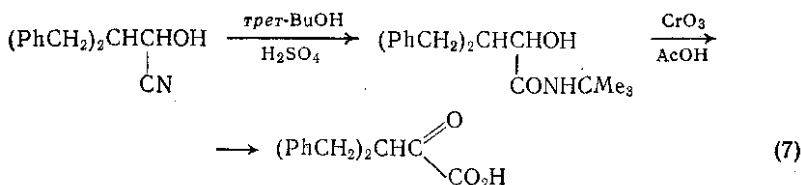
Современные методы синтеза α -оксокарбонových кислот представлены на схемах (1)–(11). Реактив Кори-Зеебаха — наиболее универсальный ациланионный эквивалент {схемы (1), (2)} [2, 3].

См. [1].

который можно алкилировать; можно также для введения карбоксильной группы на удобной стадии синтеза обрабатывать сопряженный анион интермедиата этилхлорформиатом. Для разложения конечных дизамещенных дитианов удобно применять обработку *N*-бромсукцинимидом в водном ацетоне. Альтернативный подход, общность которого еще точно не известна, заключается в использовании изооктилизоцианида (1), который реагирует с алкиллитиевыми соединениями, приводя к α -иминолитиевому производному [4]. Это производное можно затем карбоксилить и получающийся изооктилимин гидролизовать разбавленной кислотой {схема (3)}. Недавние исследования ациланионных эквивалентов [5] позволяют предположить, что станут доступными и другие синтетические подходы этого типа.

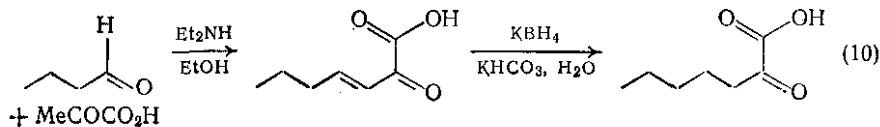
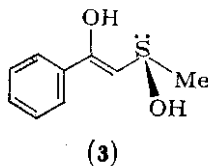
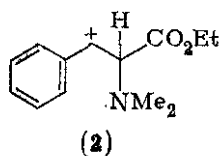
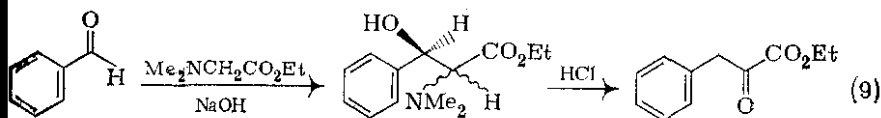


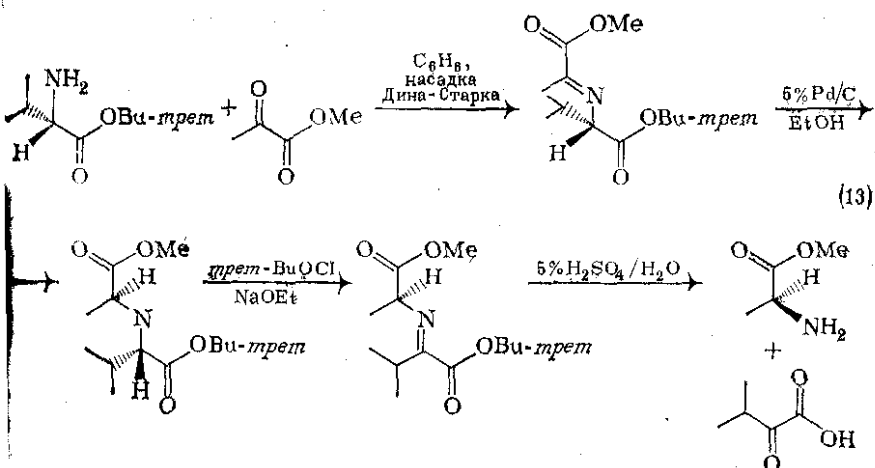
Среди окислительных методов получения {схемы (4)—(6)} [6—8] особенно интересны основанные на реакции Риттера для пианогибринов {схема (7)}, так как здесь удается избежать кон-



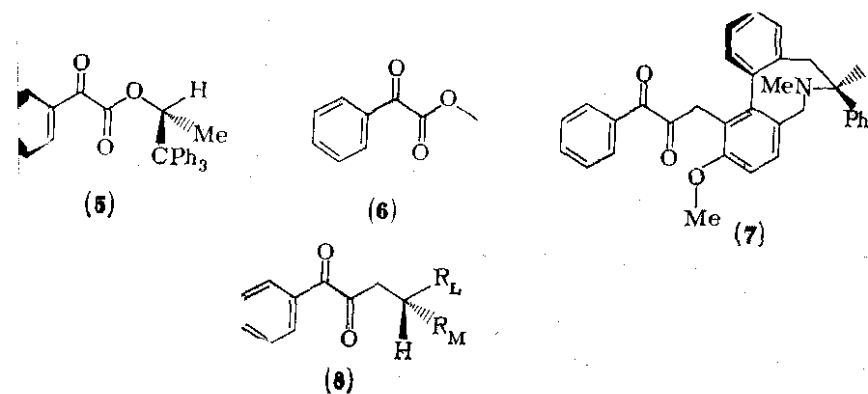
курентного отщепления воды или цианида водорода [9]. Первоначально образующийся трет-бутиламид далее окисляется и гидролизуется с высоким выходом. Енолятные анионы сложных эфиров могут реагировать с этилнитритом [10], давая соответствующие оксимы, которые после обработки формальдегидом в присутствии HCl можно превратить в сложные эфиры α -оксокислот {схема (8)}.

При конденсации этилового эфира *N,N*-диметилглицина с бензальдегидом получается аддукт, который перегруппировывается с гидридным переносом, давая сложный эфир α -оксокислоты {схема (9)}, по-видимому через промежуточный карбениевый ион (2) [11]. Дианион пировиноградной кислоты можно генерировать *in situ* в растворе и связывать его с подходящим альдегидом [12] {схема (10)}. β,γ -Ненасыщенную α -оксокислоту, которая получается в результате этой реакции, можно избирательно восстановить борогидридом калия. Конденсация сложных эфиров с диметилсульфинил-анионом по Кори приводит к β -оксосульфоксиду, который при обработке кислотой перегруппировывается, возможно через (3), с образованием промежуточного продукта; последний в присутствии каталитических количеств ацетата меди(II) легко окисляется до α -оксокислоты [13] {схема (11)}.

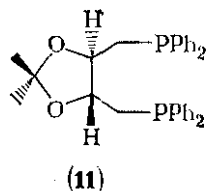
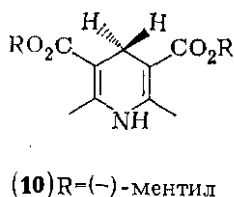
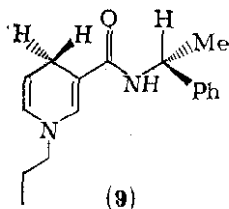




Присоединение реактивов Гриньяра к сложным эфирам α -оксо-кислот протекает избирательно по карбонильной группе. Сравнительно селективность демонстрируют и гидридные восстановители. Если боковая цепь сложного эфира хиральна, эти реакции могут протекать с индуцированием асимметрии; механизм процесса интенсивно изучался [17]. Реакции сложных эфиров (5), (6) и (7) метилмагниййодидом типичны и приводят соответственно к выходу 48% *S*-, 23% *R*- и 71% *R*-энантиомера в образующемся пролактиновом сложном эфире. Эти и другие результаты объясняют с использованием модели (8), которая предполагает вытянутую трансондную геометрию реагирующего сложного эфира. В большинстве изученных систем асимметрическая индукция довольно мала, однако достаточный набор примеров превращения изоилформиат \rightarrow атролактат позволяет использовать эту реакцию для определения абсолютной конфигурации хиральных центров.



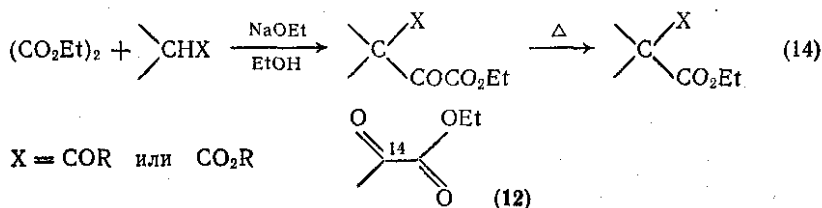
Сложные эфиры α -оксокислот могут восстанавливаться N-алкилникотинамидами в присутствии перхлората магния [18] с образованием соответствующих сложных эфиров α -гидроксикислот. И хотя асимметрический центр достаточно удален от места реакции, тем не менее при восстановлении этилбензоилформиата амидом (9) получается 19% преобладания R-энантиомера этилового эфира миндальной кислоты. Механизм введения асимметрии точно не установлен, однако он может включать координацию иона магния двумя карбонильными группами в переходном состоянии, необходимом для гидридного переноса. Сходным образом эфир Ганча (10) [19] подходит для введения асимметрии при катализируемом ионами цинка восстановлении этилпирувата или бензоилформиата (в виде аддукта реакции Реформатского из метилбромацетата и цинка). Весьма многообещающим альтернативным методом восстановления сложных эфиров α -оксокислот является каталитическое асимметрическое гидроксирование кетонов в присутствии лиганда (11) и циклоокта-1,5-диенродий(I) хлорида. С помощью этого метода пропилпируват превращали в пропил-(S)-лактат с оптической чистотой 75% [20].



Гидратация метилпирувата и производных пировиноградной кислоты по сравнению с превращением простых карбонильных соединений термодинамически более предпочтительна. Равновесие исследовано методом ^{17}O -ЯМР и показано, что константа диссоциации K для гидратов составляет 0,32 для метилпирувата, 0,4 для пировиноградной кислоты и 18,5 для пируват-аниона [21]. Эти значения можно сравнить со значениями K , равными 500 для ацетона и 0,7 для ацетальдегида. Гидратация катализируется H_2O основаниями и бычьей карбоангидразой [22].

Термолиз метилпирувата в газовой фазе при 440°C дает 90% метилацетата [23], хотя термолиз аллил- и бензилпируватов приводят к продуктам, образующимся при рекомбинации радикалов. В одном из классических примеров [24] применения метки ^{14}C для выяснения механизма реакций Калвин и Леммон показано, что (12) декарбонируется при высоких температурах с выбросом немеченого оксида углерода и с образованием ^{14}C -меченого этилацетата. Декарбонирование катализируется в кипящем толуоле комплексами родия(I) [25]. Использование этой реакции декарбонирования в синтезе сложных эфиров производных м.

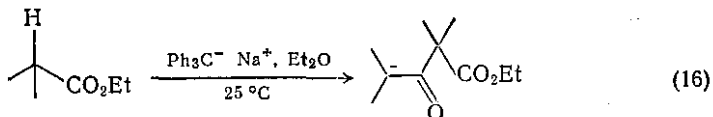
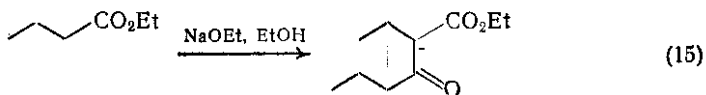
оновой кислоты и β -оксокислот с помощью последовательности реакций, изображенных на схеме (14), описано в другом месте.



9.5.2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ХИМИЯ β -ОКСОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ЭФИРОВ

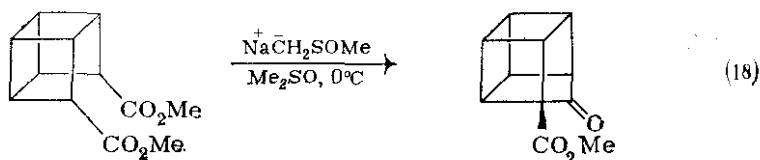
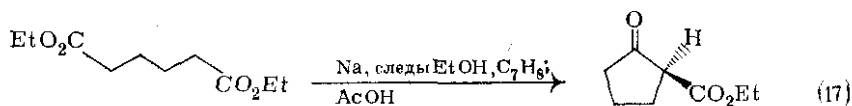
9.5.2.1. Методы получения [1]

Классическим методом получения сложных эфиров β -оксокарбонновых кислот является сложноэфирная конденсация Кляйзена; в простейшем случае для этиловых эфиров неразветвленных кислот примененные условия мало отличались от условий, опубликованных Гейтером в 1863 г. [26]. При использовании эквивалентных количеств натрия реакция по существу необратима [27], так как pK_a эфира β -оксокислоты около 10; для этанола pK_a равно 16 [схема (15)]. α,α -Дизамещенные сложные эфиры в присутствии тилата натрия в этаноле не вступают в конденсацию Кляйзена, так как в продукте реакции нет кислых атомов водорода в α -положении по отношению к сложноэфирной группе. Однако поскольку кетоны на 4—5 единиц pK сильнее как кислоты, чем сложные эфиры, то необратимую реакцию можно провести [28], применив достаточно сильное основание {схема (16)} с тем, чтобы начальный продукт превращался в енолят-ион, понижая таким образом свою свободную энергию.



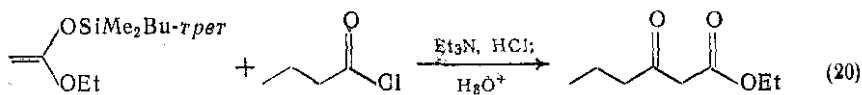
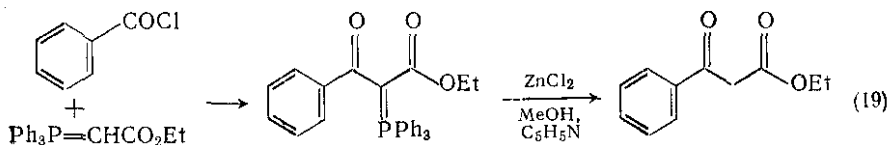
Циклизация α,ω -сложных диэфиров по Дикману [29] — важный метод получения сложных эфиров пяти- и шестичленных циклических оксокислот {схема (17)}, однако в других случаях эта реакция редко применима. Подобная циклизация может быть серьезной конкурентной реакцией ацилоиноной конденсации диэфиров адипиновой и пировальной кислот в том случае, если не

удалять этилат-анионы, образующиеся в ходе реакции связыванием с триметилхлорсиланом [30]. Безрезультатным оказалось применение алкоксидных реагентов в синтезе гомокубанона {схема (18)}, однако использование диметилсульфинилнатрия в диметилсульфоксиде решило проблему [31].



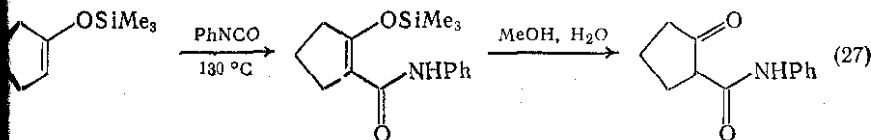
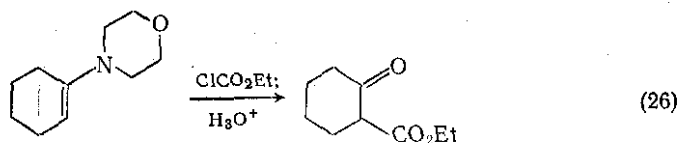
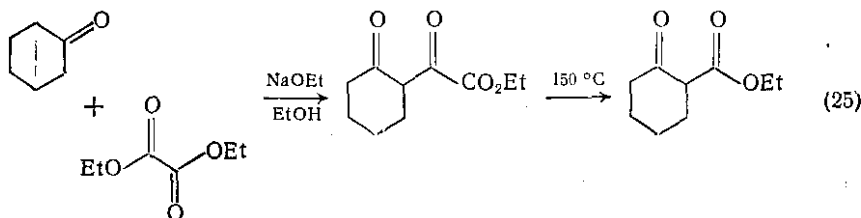
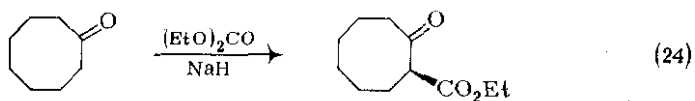
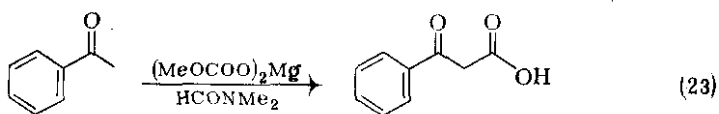
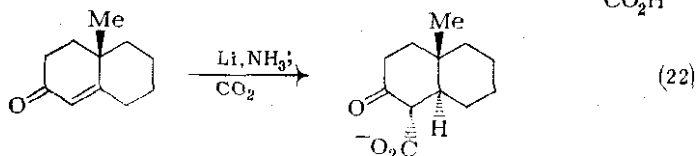
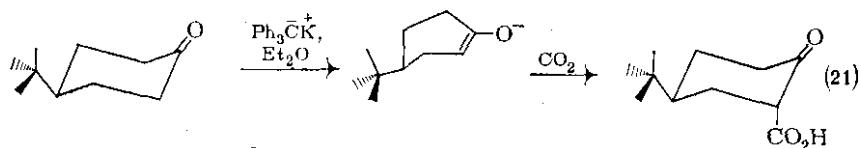
Несимметричные сложные эфиры β-оксокислот можно получать перекрестной реакцией Кляйзена, или, что более эффективно, по аналогичным реакциям различной реакционной способности двух компонент. Схема (19) иллюстрирует использование фосфорани [32] для синтеза эфиров оксокислот; применение силиловых эфиров енолов сложных эфиров представлено [33] на схеме (20). Последний метод, по-видимому, особенно пригоден для получения с высоким выходом несимметричных соединений.

Карбоксилирование енолятов кетонов [34] {схема (21)}, а также работы [35], в которых енолят-анион генерировали восстановлением α,β-ненасыщенного кетона металлом в жидком аммиаке {схема (22)}, могут быть эффективными путями синтеза β-оксокислот.



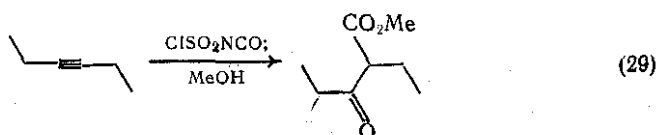
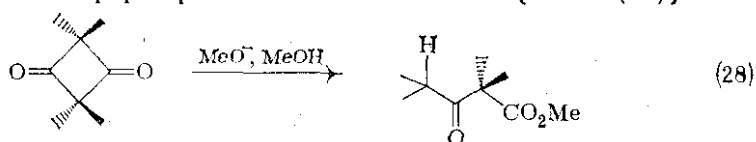
Диметилкарбонат магния (реагент Стайлса), получаемый при карбонизации метилата магния в диметилформамиде, служит мягким и эффективным реагентом для карбоксилирования кетонов {схема (23)}. Реакционную смесь нагревают до 120°C, метанол удаляют перегонкой [36]. Обратимо генерируемые еноляты кетонов в присутствии диэтилкарбоната {схема (24)} [37] или диэтил-оксалата {схема (25)} [38] с высоким выходом образуют продукты конденсации. В последнем случае термическое декарбонилирование приводит к сложному эфиру β-оксокислоты (см. разд. 9.5.1.2).

Енамины легко реагируют с этилхлорформатом {схема (26)} [39]. Хотя эфиры енолов по отношению к слабым углеродным электрофилам не реакционноспособны, их триметилсилильные аналоги [40] в жестких условиях конденсируются с фенилизоцианатом, открывая путь к β -оксо-N-фениламидам {схема (27)}.



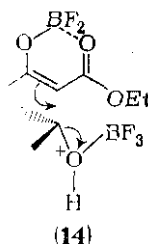
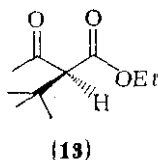
Димеры кетенов гидролизом или алкоголизом можно превратить в β -оксокислоты или их сложные эфиры. Например, напряженное производное циклобутандиона, полученное из димера дистилкетена, в мягких условиях расщепляется по Галлеру —

Бауэру {схема (28)} [41]. Хлорсульфонилозианат можно присоединять к ацетиленам с образованием эффективного источника электрофила $O=C^+-X$, что служит прямым методом получения [42] сложных эфиров β -оксокислот в метаноле {схема (29)}.



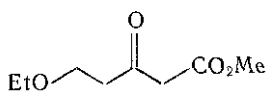
9.5.2.2. Реакции

Количественные аспекты амбидентной реакционной способности сложных эфиров β -оксокислот будут обсуждены в конце этой главы (см. разд. 9.5.6.2). В то время как S -алкилированные продукты с хорошим выходом обычно получают из незатрудненных первичных галогенидов, реакции вторичных галогенидов могут сопровождаться элиминированием, а в случае третичных галогенидов элиминирование становится основной реакцией. В подобных случаях предпочтительным становится взаимодействие енола (скорее, чем енолят-аниона) с карбениевым ионом, или с соединениями, аналогичными карбениевым ионам. Обработка этилацетоацетата трет-бутилбромидом и перхлоратом серебра в нитрометане дает производное (13) с выходом 68% [43]. Этот же сложный эфир реагирует с изопропанолом в присутствии BF_3 с образованием S -изопропильного производного с выходом 67%; возможный механизм показан в (14).

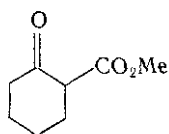


В достаточно жестких условиях из метилацетоацетата можно получить α,α' -дианион [44]. При использовании одного эквивалента алкилирующего агента происходит селективное α' -алкилирование, например использование в качестве алкилирующего агента хлорметилэтилового эфира дает (15). Заметное α -алкилирование происходит лишь в случае бифункциональных алкилирующих

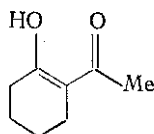
щих агентов. Например, 1,3-дибромпропан реагирует с дианионом, образуя производное циклогексанона (16). Моноанионы сложных эфиров β-оксокислот реагируют с углеродными нуклеофилами селективно по сложноэфирной группе [45]. Так, при последовательной обработке сложного эфира оксокислоты (16) гидридом натрия в тетрагидрофуране и двумя эквивалентами метиллития, получается дион (17).



(15)

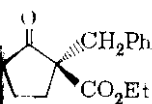


(16)

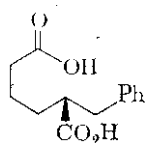


(17)

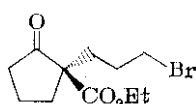
Гидролиз α-алкилированного сложного эфира β-оксокислоты может приводить к замещенному кетону или к замещенной кислоте. Первый получают при гидролизе сложного эфира и декарбоксилировании, а вторую — в результате первоначальной нуклеофильной атаки на кетонную карбонильную группу и последующей фрагментации. Классическая методика получения кетонов состоит в обработке холодной разбавленной щелочью и декарбоксилировании *in situ* в результате нагрева или последующего подкисления. Производные кислоты получают реакцией с горячей концентрированной щелочью в спиртовом растворе. Оптимальные условия варьируются в зависимости от конкретного соединения. Так (18) дает при реакции с NaOH при 100 °C производное адипиновой кислоты (19) с выходом 90%; обработка 48% HBr [46] соединения (20) ведет к циклопентанону (21), выход 80%.



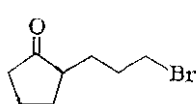
(18)



(19)



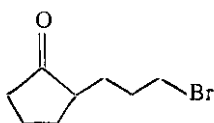
(20)



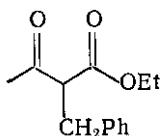
(21)

Эти реакции довольно капризны, поэтому предпринято много попыток проконтролировать направление расщепления более точно. Расщепление по Майервейну [47] состоит в нагревании сложного эфира с водой под давлением, или в случае более реакционноспособных соединений — в перегонке с паром. Сложные эфиры оксокислот (22), (23) и (24) дают соответственно при 240; 130 и 100 °C кетоны в результате гидролиза и декарбоксилирования. Бензильные сложные эфиры можно получать путем Perez-терификации [48]; их далее можно расщеплять гидрогенолизом над палладием в кипящем этилацетате. В этих условиях сложный эфир (25) дает непосредственно кетон (26), так как декарбоксилирование промежуточного продукта происходит достаточно быстро. трет-Бутиловые сложные эфиры, такие как (27), можно расщеплять в весьма

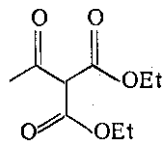
мягких кислых условиях [49]. В этом случае последовательность реакций включает получение *трет*-бутилацетоацетата, его алкилирование и расщепление кислотой.



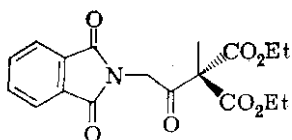
(21)



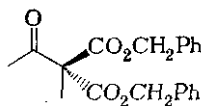
(22)



(23)



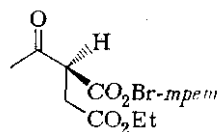
(24)



(25)

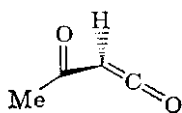


(26)

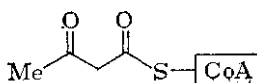


(27)

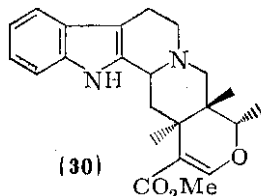
Реакционноспособные сложные эфиры, такие как *n*-нитрофенилацетоацетат [50] могут гидролизаться по механизму *E1cb*, что определено по отсутствию зависимости скорости реакции от концентрации анилина при образовании ацетоацетанилида в водном буферном растворе. Ацилкетеновый интермедиат (28), вовлеченный в этот процесс, образуется при гидролизе *S*-ацетоацетилкофермента А (29); этим может объясняться его биологическая значимость [51].



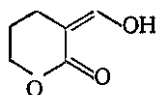
(28)



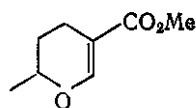
(29)



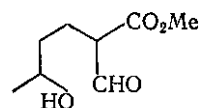
(30)



(31)



(32)

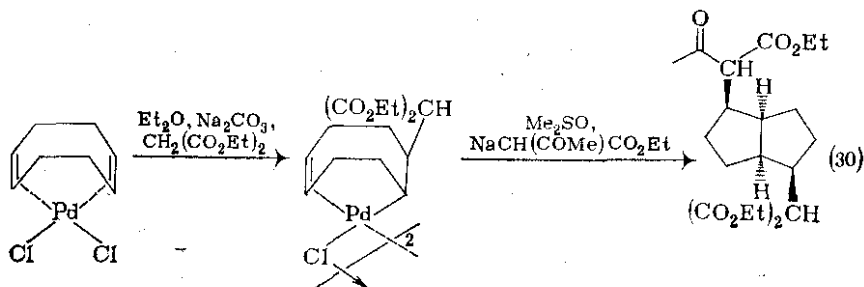


(33)

β -Альдолактоны претерпевают катализируемую кислотой перегруппировку [52], приводя, например в случае (31), после обработки HCl в метаноле к (32) через образование ациклического интермедиата (33). Эта последовательность реакций использована в элегантном синтезе индольного алкалоида аймалицина (30) [53].

Енолят-анионы сложных эфиров β -оксокислот взаимодействуют с координированными олефинами, давая таким образом альтерна-

тивный тип образования углерод-углеродной связи при использовании стабилизированных карбанионов. Так, циклооктадиен-1,5-палладийдихлорид превращается в функциональное циклооктеное производное {схема (30)}.

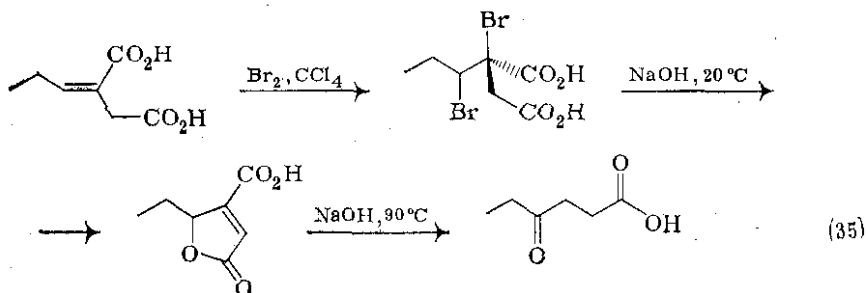
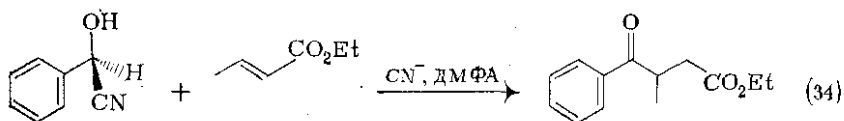
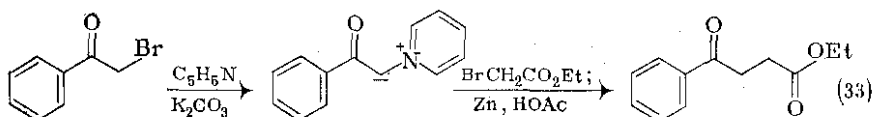
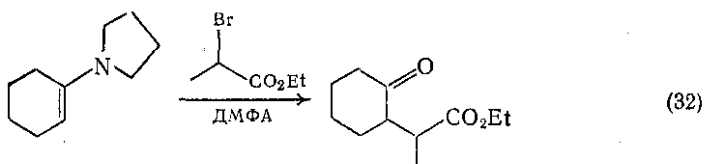
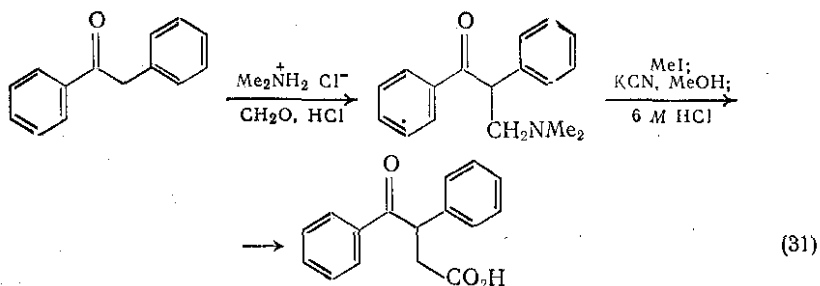


9.5.3. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ХИМИЯ γ-ОКСОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ЭФИРОВ

9.5.3.1. Методы получения *

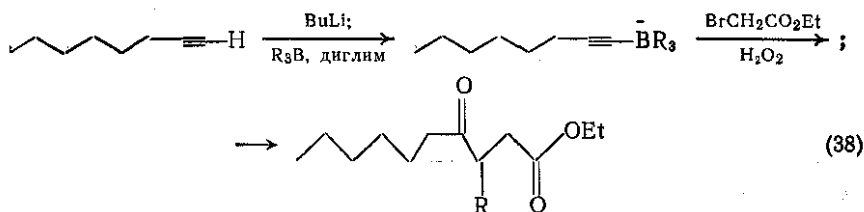
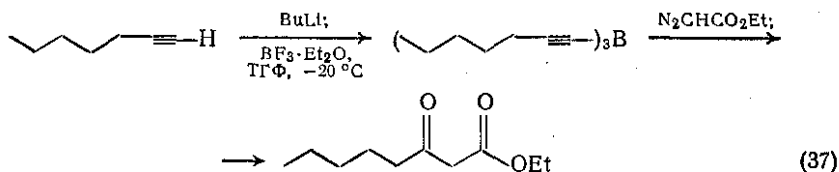
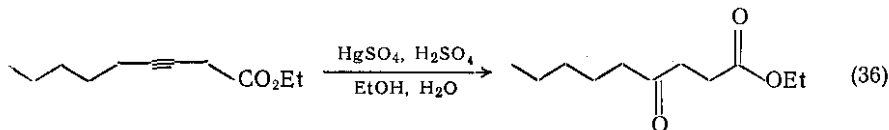
Вообще говоря, 1,4-дикарбонильные соединения труднее получить, чем 1,3- (прямая конденсация) или 1,5- (присоединение по Михаэлю) дикарбонильные соединения; это видно из относительно небольшого числа разработанных синтетических подходов к производным γ-оксокислот. Кислотная функция может быть введена реакцией Манниха [55] с последующим получением четвертичного амина, замещением цианогруппой и гидролизом {схема (31)}. Енамины реагируют со сложными эфирами α-бромкислот, образуя соответствующий замещенный енамин, который можно избирательно гидролизовать [56] с сохранением сложноэфирной функции {схема (32)}. Аналогична по своему принципу реакция ильда α-оксопиридиния со сложным эфиром α-бромкарбоновой кислоты. В этом случае [57] получающаяся пиридиниевую соль восстанавливают цинком в уксусной кислоте {схема (33)}. Эквиваленты ацил-анионов сопряженно присоединяются к сложным эфирам α,β-ненасыщенных кислот. В качестве примера на схеме (34) приведена реакция, где карбонильная группа активирована и представлена в виде цианогидрина [58]. Альтернативно, ионы цианида и тиазолия можно применять в качестве катализаторов реакции альдегидов (ароматических) со сложными эфирами ненасыщенных кислот; таким путем осуществлено значительное число превращений. На схеме (35) показано применение алкилиденантарной кислоты для синтеза γ-оксокислот [59]

* См. [1].

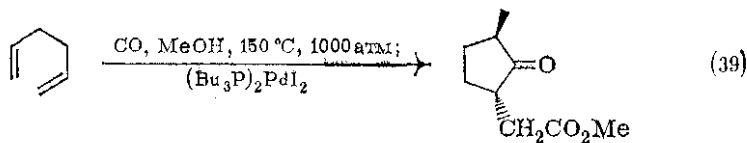


Хорошими предшественниками сложных эфиров γ -оксокислот являются ацетилены. Присоединение терминального ацетиленида к этилбромацетату приводит к β,γ -иноатному сложному эфиру, который можно гидратировать до сложного эфира γ -оксокислоты {схема (36)} [60]. Последняя реакция региоспецифична и приводит к сложным эфирам γ -оксокислот, большей частью в силу эффекта дестабилизации карбенивого иона сложноэфирной группой, который способствует протонированию ацетиленовой связи с ближайшей к сложноэфирной группе стороны. Взаимодействие триалкилборанов [61] с этилдиазоацетатом приводит к илиду, который

без дополнительной очистки перегруппировывается с миграцией одной алкинильной группы. Протонолиз образующегося борана проводят обычным образом, и полученный иноатный сложный эфир гидратируют {схема (37)} аналогично описанному выше методу {см. схему (36)}. Более сложный подход гидроборирования Пелгера и сотр. [62] {схема (38)} включает реакцию аниона алкилбороната с бромуксусным эфиром. Превуалирующим путем является нуклеофильная атака по β -углероду; промежуточный ирид претерпевает алкильную миграцию, как показано на схеме. Окисление образующегося винилборана пероксидом водорода дает целевой сложный эфир оксокислоты с высоким суммарным выходом.



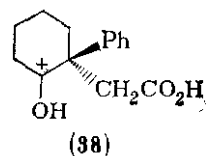
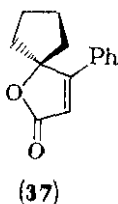
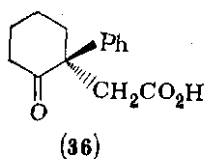
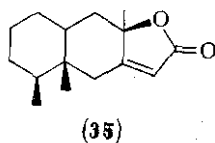
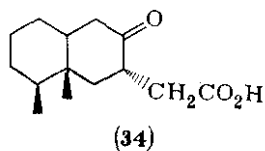
Катализируемое металлами карбонилирование иногда дает удобный путь синтеза циклических γ -оксокислот {схема (39)} путем последовательного внедрения и гидролиза ацилметаллического промежуточного продукта [63].



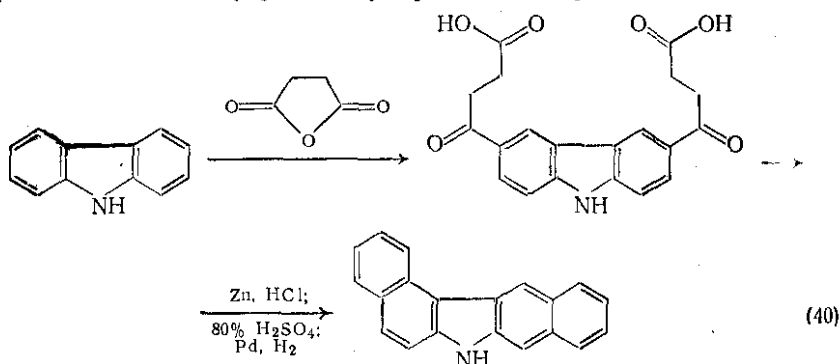
9.5.3.2. Реакции

При дегидратации γ -оксокислот образуются ненасыщенные лактоны [64]. Реакция может протекать без добавляемого катализатора, и, например, кипячение оксокислоты (34) в толуоле с водяным сепаратором Дина—Старка приводит с высоким выходом к (35). В присутствии кислого катализатора могут происходить

перегруппировки. Например, оксокислота (36) в присутствии полифосфорной кислоты перегруппировывается в продукт (37) через стадию алкильной миграции промежуточного катиона (38).



Ароматические γ -оксокислоты получают реакцией Фриделя-Крафтса янтарного ангидрида или его производных с ароматами [65]. Получающиеся соединения служат важными интермедиатами в реакциях аннелирования {например, по схеме (40)}. Карбазол избирательно ацилируется в положение 3 [66]; диацилирование приводит к 3,6-производному. Восстановление по Клеменсену и последующей циклизацией в 80%-ной серной кислоте и ароматизацией дает лишь одно дибензопроизводное, вероятно в силу стерических затруднений, препятствующих образованию 3,4; 5,6-изомера и на стадии внутримолекулярного ацилирования.



9.5.4. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ХИМИЯ 8-ОКСОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ЭФИРОВ

9.5.4.1. Методы получения *

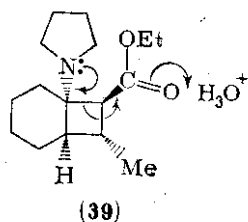
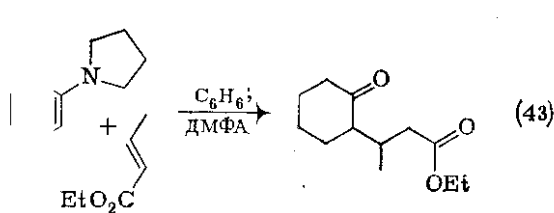
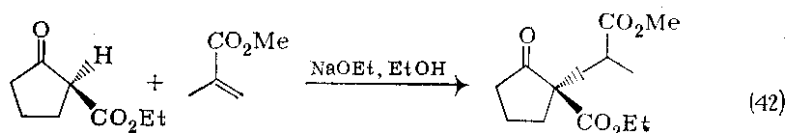
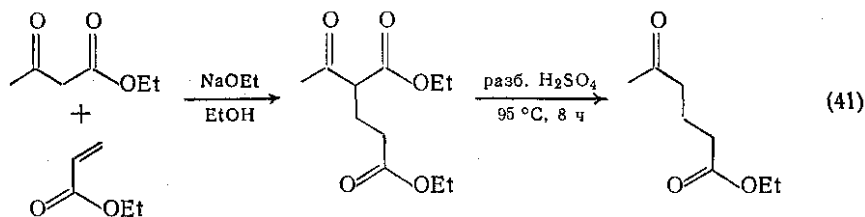
Сопряженное присоединение стабилизированных енолят-анионов к сложным эфирам непредельных кислот протекает в мягких усло-

* См. [1].

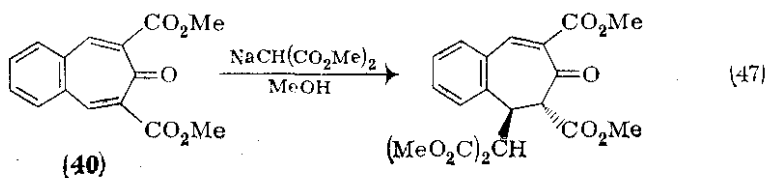
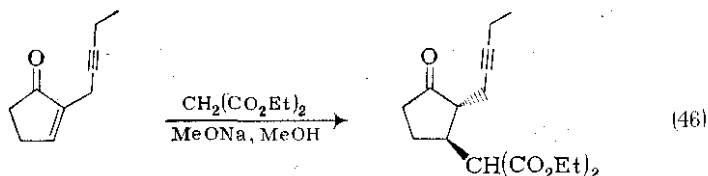
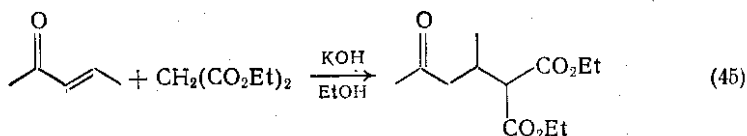
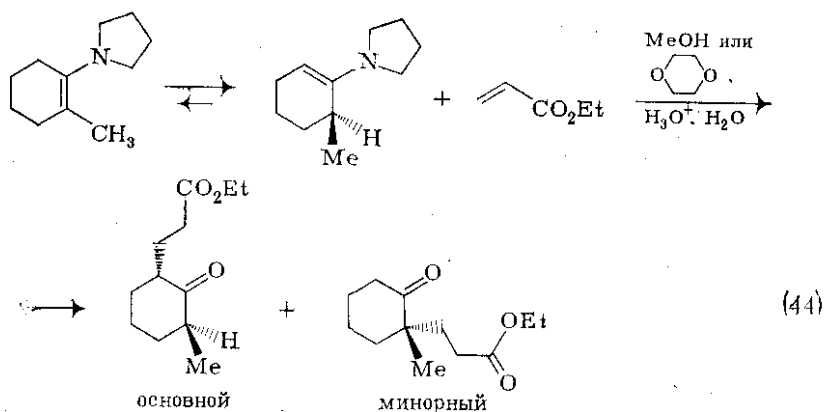
ниях необратимо, как показано на схемах (41) [67] и (42) [68]. При использовании в качестве карбанионной компоненты сложного эфира оксокислоты α -сложноэфирную группировку можно избирательно отщепить кислотным гидролизом. Аналогично взаимодействуют со сложными эфирами непредельных кислот енамины [69] {схема (43)}. Вначале образуется напряженный дизамещенный циклобутан, который при кислотном гидролизе претерпевает раскрытие цикла в результате фрагментации, как показано в (39). Региоселективность этой реакции в случае енаминов, полученных из α -замещенных кетонов, зависит от растворителя. По-видимому, два замещенных енамина находятся в быстром, по сравнению со скоростью реакции конденсации, равновесии, и пропорции конечных веществ отражают их индивидуальные концентрации и константы скорости реакции с этилакрилатом. Четвертичное соединение образуется в значительной степени лишь в диоксане, когда оно составляет 35% продукта {схема (44)} [70].

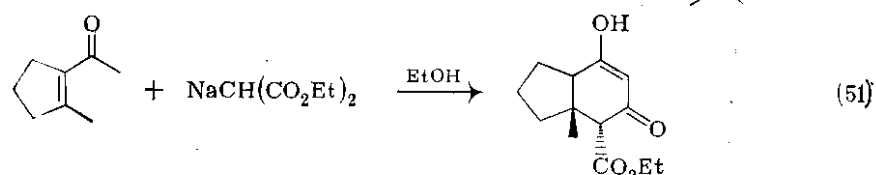
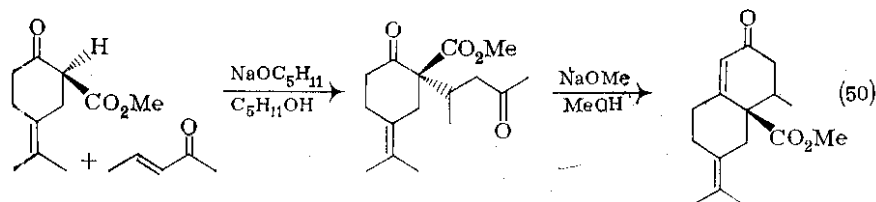
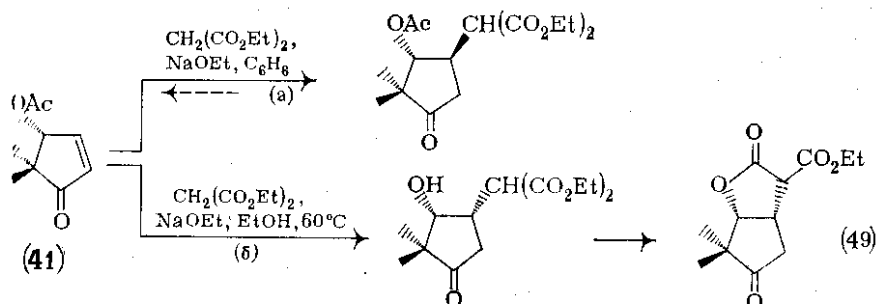
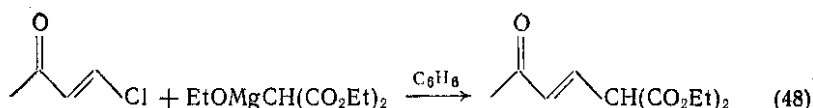
Часто используют присоединение стабилизированных анионов, полученных из эфиров малоновой кислоты, к ненасыщенным альдегидам и кетонам [71, 72] {схемы (45), (46)}. В последнем примере продукт был далее использован в полном синтезе метилжасмоната [72].

Стабилизированный бензотропон (40) требует более жестких условий для присоединения аниона диэтилмалоната, однако реакция может проходить [73] с хорошим выходом {схема (47)}. Ненасыщенные сложные эфиры δ -оксокислот можно получать сопряженным присоединением малонат-аниона к β -галоген- α,β -ненасыщенным кетонам [74] {схема (48)}



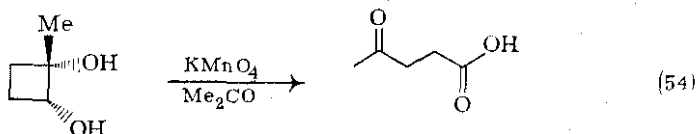
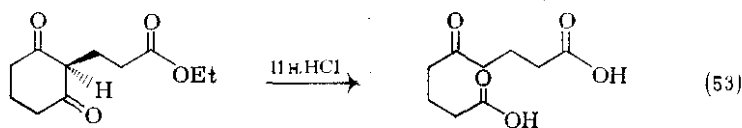
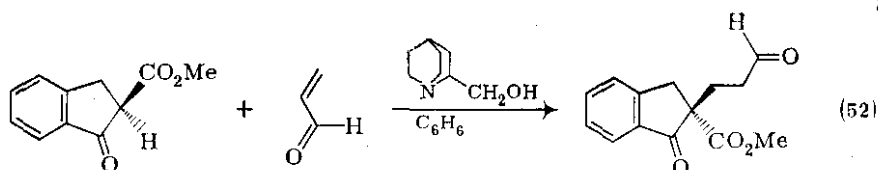
Циклизация продукта первоначального присоединения может происходить, как показано на схеме (49). Простой адденд Михаэля можно получить из 4-гидроксициклопентен-2-она (41), поскольку кинетически контролируемый продукт присоединения имеет *транс*-расположенные гидроксильный и алкильный заместители, и поэтому образование лактона стереохимически невыгодно (*транс*-раскрытие пятичленных колец) {путь (а) на схеме (49)}. В более жестких условиях реакции присоединение обратимо, и поэтому образуется небольшая часть *цис*-изомера, который образует лактон, давая в конечном счете основной продукт {путь (б) на схеме (49)}. Циклизация продукта начального сопряженного присоединения может также проходить при альдольной реакции [76] {схема (50)} или при конденсации Кляйзена {схема (51)} [77].



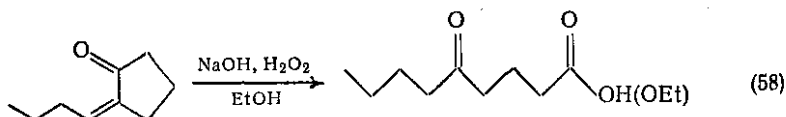
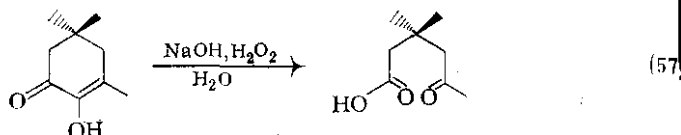
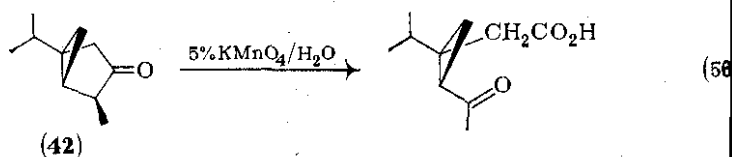
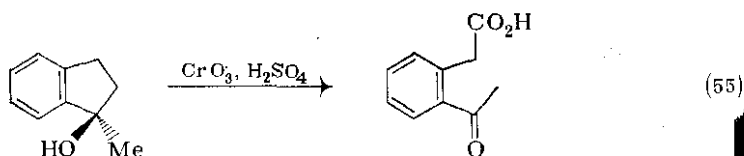


Если в присоединении по Михаэлю применять оптически активное основание, то получается оптически активный продукт. Это может быть результатом стереоселективного депротонирования хирального сложного эфира оксокислоты или проистекать в силу предпочтительного ионного взаимодействия (взаимодействие ионных пар) аммониевого иона и одной диастереотопной стороны иона сложного эфира оксокислоты. Пример [78] такого асимметрического присоединения приведен на схеме (52).

Гидролитическое раскрытие цикла циклогександионов-1,3 приводит к δ -оксокислотам {схема (53)} [79]. Существует и много других путей, ведущих к подобным соединениям, включая окисление циклических предшественников. Например, *цис*-гидроксилирование 1-метилциклобутена и окисление образовавшегося диола ангидратом приводит [80] к 4-оксопентановой кислоте {схема (54)}. При жестком окислении третичных циклопентанолов получают δ -оксокислоты. Пример, представленный на схеме (55), иллюстрирует удобный путь, ведущий к орто-диалкилированным ам [81]. Окисление циклопентанолов, например туйона (42) ангидратом, проходящее, по-видимому, через образование

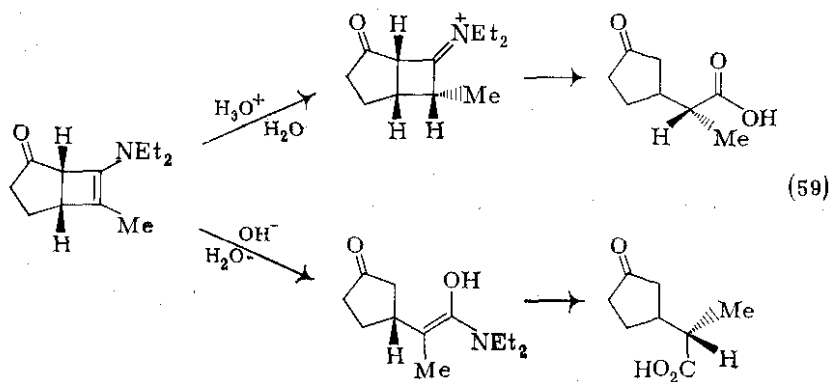


енола, приводит к соответствующей оксокислоте {схема (56)} [82]. Эпоксидирование циклических сопряженных кетонв можно проводить пероксидом водорода в щелочной среде. В более жестких условиях проходит расщепление эпексидного цикла в результате атаки гидроксида (или гидропероксида?) на карбонильную группу; примеры подобных реакций приведены на схемах (57) [83] и (58) [84].



Инамины региоселективно присоединяются к ненасыщенным карбонильным соединениям; образующиеся циклобутены в кислых

или основных условиях легко гидролизуются [85] {схема (59)}. Новый асимметрический центр образуется на последней стадии; стереохимический ход реакции зависит от того, применялась ли для гидролиза кислота или щелочь. Механизм кислотного катализа требует медленного протонирования по углероду с наименее стерически затрудненной стороны, последующего гидролиза енамониевого иона и расщепления образующегося дикетона. В случае основания промежуточный продукт ретроциклоприсоединения захватывается, и свободное вращение на стадии еноламида вызывает обращение стереохимии протонирования.



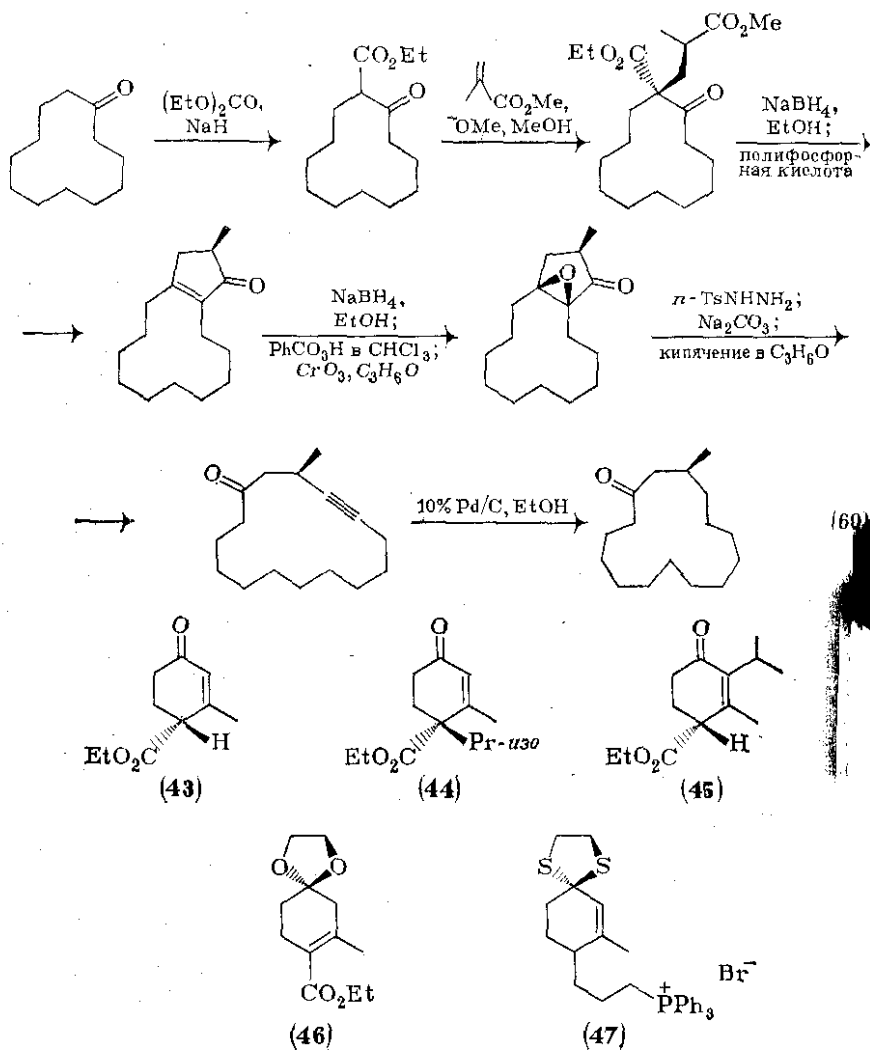
9.5.4.2. Реакции

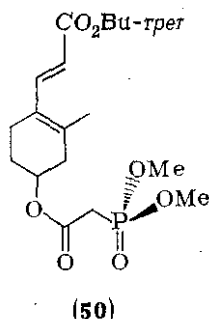
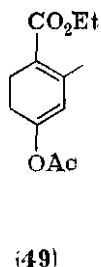
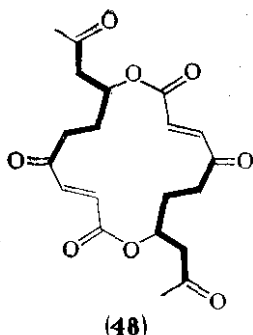
Одновременное присутствие удобно расположенных карбонильных групп разной реакционной способности делает сложные эфиры δ -оксокислот важными синтетическими интермедиатами. Вот несколько примеров из химии природных соединений. Так, промежуточный сложный эфир δ -оксокислоты, представленный на схеме (46) [72], — ключевое вещество в синтезе метилжасмоната. Элегантное расширение цикла в реакции Эшенмозера и сотр. [86], приводящее к синтезу (\pm)-мускона, требует классического присоединения по Михаэлю к этоксикарбонилциклододеканону для генерации предшественника бициклического интермедиата {схема (60)}. Циклизацию проводят восстановлением борогидридом натрия с последующей обработкой полученного сложного эфира δ -гидроксикислоты полифосфорной кислотой.

Важным синтетическим интермедиатом является легко получаемый ненасыщенный бифункциональный сложный эфир Хагеманна (43). Это соединение можно алкилировать в основной среде, хотя получающийся при этом амбидентный карбанион может реагировать как по α -, так и γ -положениям. Например, при алкилировании изопропилбромидом в присутствии этилата натрия получают как (44), так и (45) [87]. Карбонильную группу в (43) можно защитить кетализацией. Эта реакция (но не тиокетализация)

сдвигает двойную связь, вызывая ее сопряжение со сложноэфирной группой [88]. В полном синтезе прогестерона по Джонсону продукт (46), являющийся предшественником (47), был использован как компонент кольца А.

Цитотоксичный макролид вермикулин (48) получен из сложного эфира Хагеманна (43) через диенол ацетат (49) {который образуется непосредственно из (43) [89]} и далее превращением в интермедиат (50). Циклогексановое кольцо, изначально присутствующее в сложном эфире Хагеманна, последовательно расщепляется с помощью окисления и становится значительной частью углеродного скелета вермикулина (48).



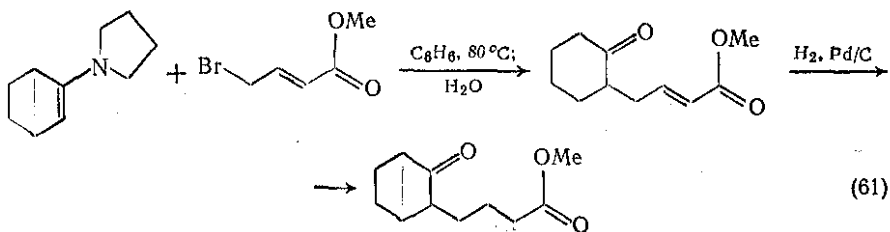


9.5.5. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ХИМИЯ ε-ОКСОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, ИХ ЭФИРОВ И ВЫСШИХ ГОМОЛОГОВ

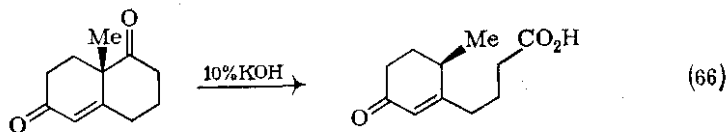
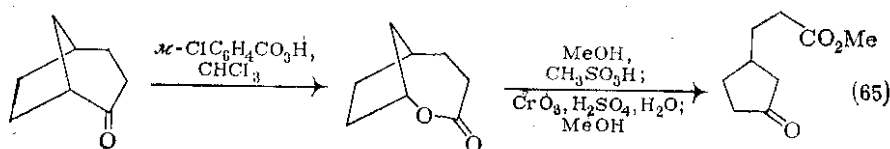
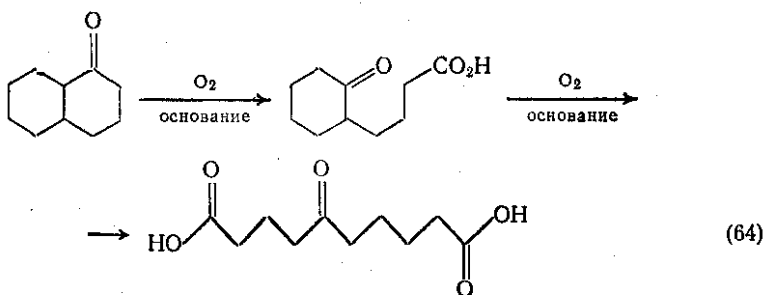
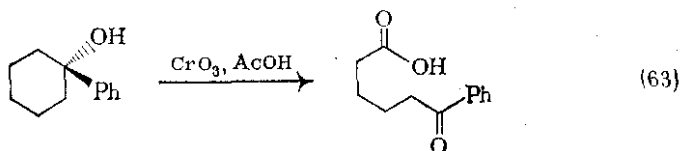
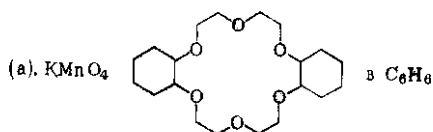
9.5.5.1. Методы получения *

Методы получения высших оксокарбонновых кислот и их производных аналогичны методам, описанным в предыдущих разделах. Взаимодействие енамина {схема (61)} с метил-3-бромкротонатом протекает по механизму S_N2 , а не по альтернативному S_N2' -пути, и приводит к ненасыщенному продукту, гидрирование которого [90] дает сложный эфир ε-оксокислоты.

Поскольку часто используются окислительные методы, следует отметить применение эфира дициклогексил-18-краун-6 для солюбилизации перманганата калия в бензоле. Получаемый раствор хорошо окисляет олефины, например расщепляет бицикл в пинене [91] {схема (62)}. Окислительного расщепления циклических кетонов и спиртов можно достичь действием хромового ангидрида в уксусной кислоте [92] {схема (63)} или фрагментацией α-гидропероксида, получающегося при захвате енолят-аниона кислородом. В более жестких условиях можно расщепить оба кольца декалона-1 [93] {схема (64)}. Окисление по Байеру — Виллигеру бицикло[3.2.1]октанона-2 м-хлорпербензойной кислотой с последующим раскрытием лактонного цикла метанолом и окислением хромовым ангидридом использовано как путь к сложному эфиру ε-оксокислоты {схема (65)} [94].

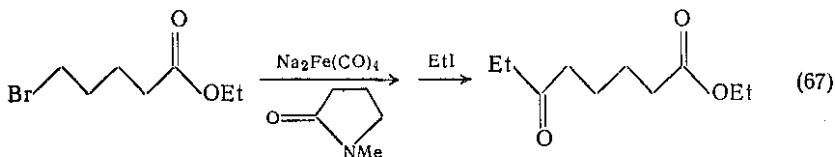


* См. [1].

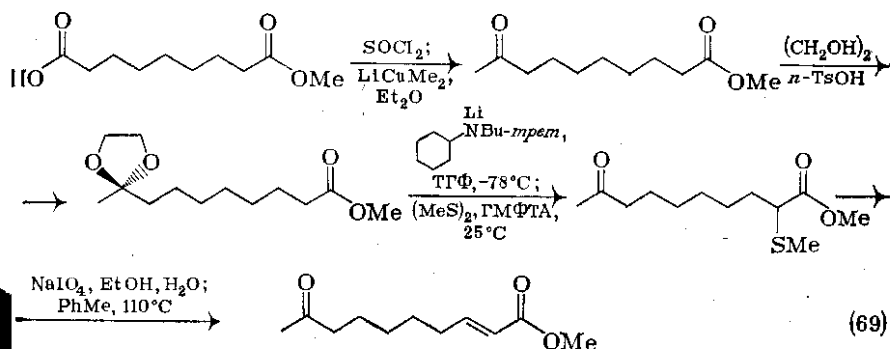
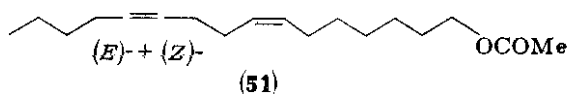
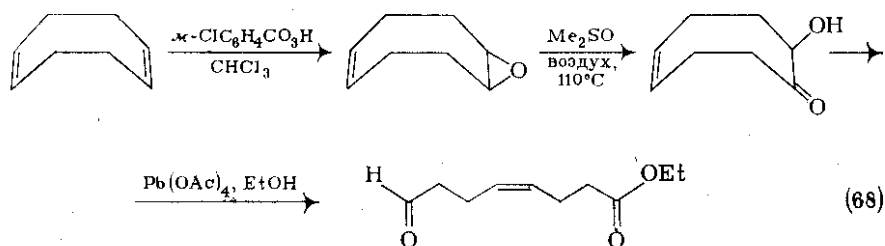


Реакция, представленная на схеме (66), является по существу виниловым расщеплением β -дикетонов; она протекает в мягких щелочных условиях [95]. Применение металлоорганического реагента, динатрийтетракарбонилферрата, позволяет превратить бромид в кетон в присутствии сложноэфирной группы [96]. Этот высоко нуклеофильный реагент замещает галоген в результате обычной $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакции с последующей быстрой *цис*-лигандной миграцией оксида углерода. Добавленный иодэтан улавливает ацилтетракарбо-

нилферрат(—1)интермедиат; кетонный продукт образуется при последующем синхронном отщеплении лиганда {схема (67)}.



Производные высших оксокислот можно получать расщеплением циклов или селективным подбором функциональных групп. Окисление моноэпоксида циклооктадиена-1,5 диметилсульфоксидом и последующее расщепление ацилоина тетраацетатом свинца приводят к ω -кетокетониду {схема (68)}, который далее превращают в (51), половой феромон самки хлопковой совки. Успех этого синтеза, возможно, указывает на вероятный общий метод превращения сложного диэфира α,ω -дикарбоновой кислоты в сложный эфир α,ω -оксокислоты через образование ацилоина и его расщепление.

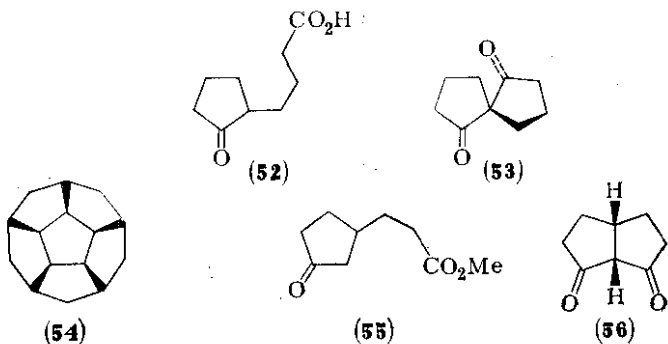


Пример селективного подбора защитных групп в дикарбонильном соединении с длинной цепью показан на простом синтезе

вещества пчелиной матки [98] {схема (69)}. Кислотную функцию можно превратить в присутствии сложноэфирной группы в кетонную обработкой тионилхлоридом и диметилкупратом лития. Защита кетона в виде диоксолана позволяет ввести двойную связь по соседству со сложноэфирной группой с помощью сульфенирования α -аниона и термического элиминирования метилсульфиновой кислоты из соответствующего сульфоксида.

9.5.5.2. Реакции

Катализируемая кислотой циклизация ϵ -оксокислот протекает, по-видимому, путем электрофильной атаки ацилиевого иона или его эквивалента на енол кетона. Так, (52) реагирует с полифосфорной кислотой в уксусной кислоте при 100°C, давая (53) [99]. В основной среде циклизация может идти по типу конденсации Кляйзена. Синтез перистилана (54) [94] требовал ступенчатого построения периферических пятичленных колец; получение (55) проводилось или по схеме (65), или альтернативным методом, включающим присоединение подходящего медьорганического реагента к циклопентен-2-ону. Сложный эфир оксокислоты (55) под действием метилата натрия в метаноле легко циклизуется в (56), однако поскольку реакция легко обратима, наилучший метод выделения этого неустойчивого дикетона состоит в гашении реакционной смеси раствором дигидрофосфата калия.



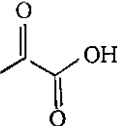
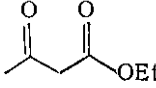
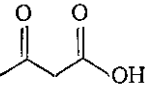
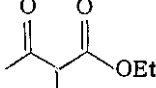
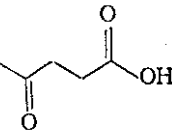
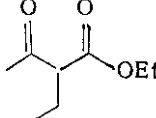
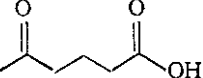
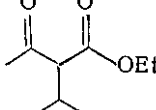
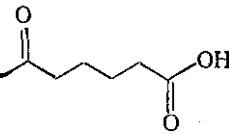
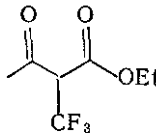
9.5.6. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОКСОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

9.5.6.1. Кислотность кислорода и углерода; кет-енольная таутомерия

Кислотность оксокарбонновых кислот характеризуется ожидаемыми закономерностями (табл. 9.5.1), и поскольку анион-стабилизирующий индуктивный эффект карбонильной группы быстро затухает по мере удаления от карбоксильного центра, 5-оксогексановая кислота лишь немного сильнее, чем гексановая.

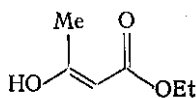
Содержание енольной формы сложных эфиров β -оксокислот во многих случаях точно известно (табл. 9.5.1) и может быть определено химическими методами с помощью быстрой реакции енолов

Таблица 9.5.1. Некоторые физические свойства оксокарбоновых кислот и сложных эфиров β -оксокарбоновых кислот [100a]

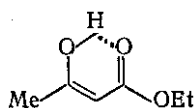
Кислота		Сложные эфиры β -оксокислот		
структура	pK_a	структура	pK_a	% енола
	2,49		10,65	8 (чист.) 0,39 (в H_2O)
	3,51; 14,1		12,25	5 (чист.) 0,29 (в H_2O)
	4,63		12,50	1 (чист.) 0,17 (в H_2O)
	4,66		13,5	0,04 (в H_2O)
	4,8			89 (чист.)

с электрофильными реагентами, такими как бром, или с помощью непосредственных спектроскопических измерений, чаще всего методом ЯМР. В отличие от β -дикетонов енольная форма β -оксокислот обычно является минорным изомером; исключения наблюдаются лишь для чистых соединений в жидком состоянии с электронооттягивающими α -заместителями (CF_3 , CN). Кето-енольное равновесие зависит от растворителя. Например, в чистом этилацетате 8% енола, а в разбавленном циклогексановом растворе — 51%. Поскольку енольная форма менее полярна и более летуча, разделение таутомерной смеси можно осуществлять перегонкой в кварцевой аппаратуре при очень низких давлениях. При перегонке

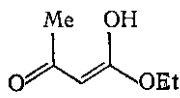
при атмосферном давлении метилацетоацетат дает смесь, содержащую до 15% (*E*)-изомера (57), хотя (*Z*)-изомер (58) с водородной связью термодинамически более устойчив [100]. Действительно, ультрафиолетовый импульсный фотолиз равновесной кето-енольной смеси этилацетоацетата в гептане [101] переводит стабильный (*Z*)-енол в его (*E*)-изомер, который вновь изомеризуется в (*Z*)-форму с периодом полупревращения, равным несколькими минутам при комнатной температуре. По-видимому, процесс включает внутримолекулярный перенос протона с образованием промежуточного енольного эфира (59), минуя таким образом стабильную кетонную форму. При стабильном облучении, однако, отмечена слабая фотокетонизация (58). Более высокая стабильность (*Z*)-енола объясняет понижение содержания енольной формы при увеличении стерического объема α -алкильных заместителей (см. табл. 9.5.1).



(57)



(58)



(59)

9.5.6.2. Алкилирование анионов эфиров β -оксокислот

Перенос протона к α -углеродному атому сложных эфиров β -оксокислот и от него в протонных растворителях протекает медленно; перенос протона к β -карбонильному кислороду и от него — быстро [102]. Тем не менее алкилирование аниона енолята сложного эфира β -оксокислоты алкилгалогенидами проходит преимущественно по атому углерода, хотя более «жесткий» электрофил (имеющий более карбенийионный характер в переходном состоянии по типу S_N2) этилтозилат в диполярных апротонных растворителях [103] приводит преимущественно к О-этилированию. Результаты недавних количественных исследований алкилирования представлены в табл. 9.5.2 (ДМЭ — диметоксиэтан, остальные сокращения — обычные).

Ион металла и степень вовлечения аниона в образование ионных пар или ионных агрегатов играют важную роль [см. табл. 9.5.2(г)]. Кажущиеся различия в тенденции к О-алкилированию при замене Na^+ на K^+ с различными субстратами не получили четкого объяснения. В эфирах бензолконденсированных циклических β -оксокислот возрастание степени О-алкилирования совпадает с увеличением размера цикла. Интересное изменение региоселективности при сравнении реакций (60) и (61) с этилбромпропионатом {см. табл. 9.5.2(е)} может отражать повышение плотности заряда на кислороде в соединении (61). Хелатное взаимо

Таблица 9.5.2. Алкилирование и ацилирование сложных эфиров β-оксокислот

(а) С- и О-алкилирование. Влияние уходящей группы [101а-в]

Анион	M ⁺	RX	Растворитель	% О-алкилирования
	Na	EtI	ДМЭ	1
	Na	EtBr	ДМЭ	2
	Na	EtOTs	ДМЭ	13,1
	Na	EtSO ₃ F	ДМЭ	17,2
	Na	EtSO ₃ CF ₃	ДМЭ	21,2
	K	MeOSO ₂ Me	ГМФТА	61
	K	MeI	ГМФТА	5
	K	MeOTs	ГМФТА	89

(б) С- и О-алкилирование. Влияние растворителя [101в, г]

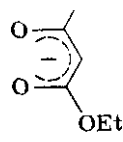
Анион	M ⁺	RX	Растворитель	% О-алкилирования
	K	BuCl	Me ₂ CO	10
	K	BuCl	CH ₃ CN	19
	K	BuCl	ДМСО	47
	K	BuCl		51
	K	MeOSO ₂ Me	Диглим	34
	K	MeOSO ₂ Me	ДМФА	44
	K	MeOSO ₂ Me	SO ₂	86

(в) С- и О-алкилирование. Влияние краун-эфира, криптандов и катализа фазового переноса [101д]

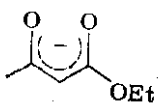
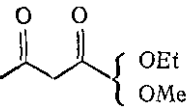
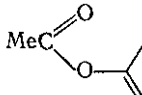
Оксоэфир/анион	Основание/M ⁺	RX	Растворитель	% О-алкилирования (E/Z)
	Bu ₄ N ⁺ OH ⁻	PrI	H ₂ O/CH ₂ Cl ₂	0
	Bu ₄ N ⁺ OH ⁻	изо-PrI	H ₂ O/CH ₂ Cl ₂	25
	Na ⁺	EtOTs	ТГФ	9 (0,1)
		EtOTs	ТГФ	50 (6)
		EtOTs	ТГФ	84 (100)

Табл. 9.5.2 (продолжение)

(е) С- и О-алкилирование. Влияние иона металла [101а]

Анион	M ⁺	RX	Растворитель	% О-алкилирования
	Li ⁺	EtI	ДМЭ	< 1
	Cs ⁺	EtI	ДМЭ	2
	Bu ₄ N ⁺	EtI	ДМЭ	10,6
	Li ⁺	EtOTs	ДМЭ	32
	Cs ⁺	EtOTs	ДМЭ	37
	Bu ₄ N ⁺	EtOTs	ДМЭ	79

(д) Ацилирование этилацетоацетата [101е]

Анион/оксоефир	M ⁺	RCOX	Растворитель	Соотношение С/О (Е/З)
	Na ⁺	PhCOCl	ДМЭ Et ₂ O/ГМФТА (1:1)	99:1 (низкое) (2,57)
	Na ⁺	MeCOCl	ДМЭ Et ₂ O/ГМФТА (1:1)	28:72 (1,27)
	Na ⁺	трет-BuCOCl	ДМЭ Et ₂ O/ГМФТА (1:1)	4:96 (низкое) (5,67)
	Na ⁺	MeCH=CHCOCl	ДМЭ Et ₂ O/ГМФТА (1:1)	34:66 (низкое) (11,5)
	—	MeCOCl	Пиридин	(2,3)
	—	MeCO ₂ COMe	Пиридин	(5,3)
	—		H ₃ O ⁺ , чист.	(0,05)

(е) Алкилирование сложных эфиров циклических β-оксокислот [101ж]

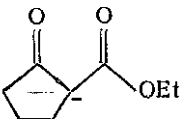





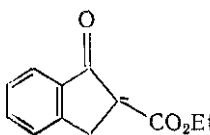
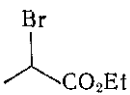
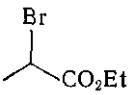
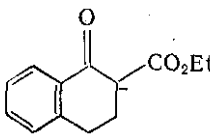
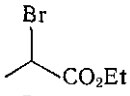
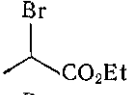
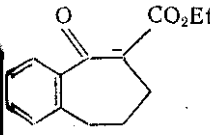
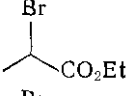
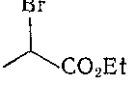
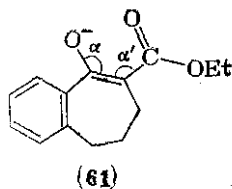
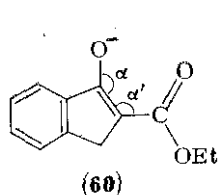
Анион	M ⁺	RX	Растворитель	% О-алкилирования
	Na ⁺		ДМСО	15
	K ⁺		ДМСО	0
	Na ⁺		ДМСО	14

Табл. 9.5.2. (продолжение)

А ион	M ⁺	RX	Растворитель	% О-алкилирования
	K ⁺		ДМСО	0
	K ⁺		ДМСО	40
	Na ⁺		бенз: ДМФА (5:2)	8,6
	K ⁺		бенз: ДМФА (5:2)	33,3
	Na ⁺		бенз: ДМФА (5:2)	46,5
	K ⁺		бенз: ДМФА (5:2)	62,1
	Na ⁺		бенз: ДМФА (5:2)	75,0
	K ⁺		бенз: ДМФА (5:2)	85,0

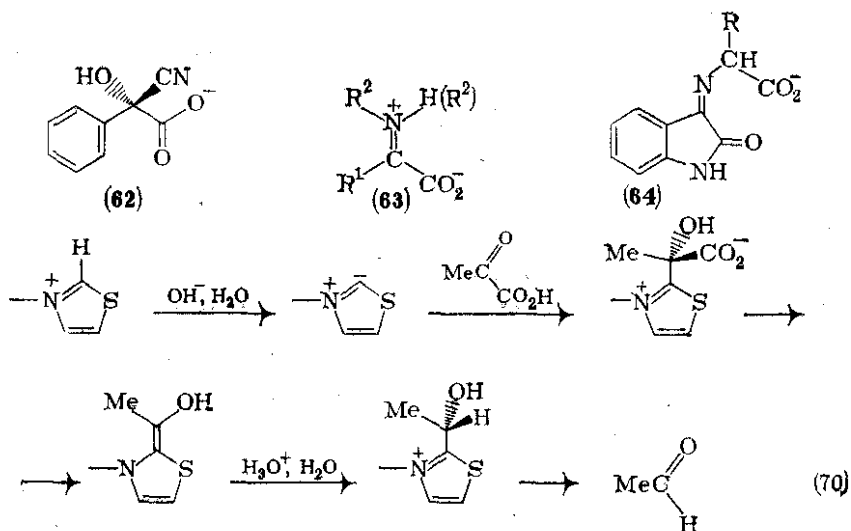
ствие ионной пары становится менее предпочтительным из-за повышения углов α и α' экзоциклических связей.



Катализ фазового переноса — важный синтетический метод для нон-электрофильных реакций; он применялся при реакции метилэстоацетата с алкилиодидами. В случае первичных субстратов не обнаружено О-алкилирования, хотя для изопропилиодида была заметная конкурирующая реакция [см. табл. 9.5.2(в), примеры (1) и (2)]. В случае всех первичных иодидов найдены оптимальные количества продуктов диалкилирования.

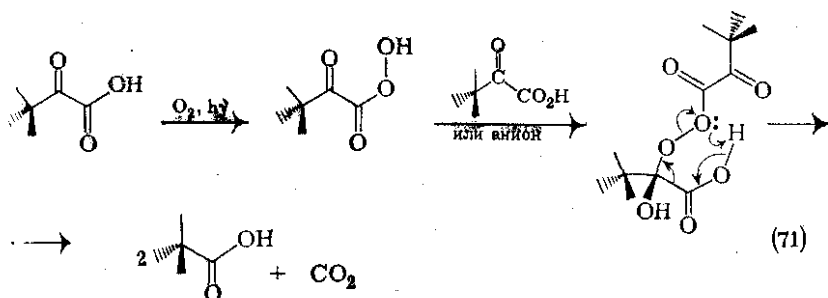
9.5.6.3. Декарбоксилирование α - и β -оксокислот

Термолиз α -оксокислот приводит к разнообразным продуктам, нуклеофилы катализируют декарбоксилирование. В простейшем случае таким нуклеофилом может служить цианид-ион, и обратимое образование α -цианогидрина (62) приводит к анион-стабилизированному состоянию, ускоряющему отщепление диоксида углерода от карбоксилат-иона. Декарбоксилирование, катализируемое в основной среде тиазолиновыми солями, протекает по близкому механизму {схема (70)} [104] и служит моделью тиамин-зависимого действия карбоксилазы при биосинтезе жирных кислот.

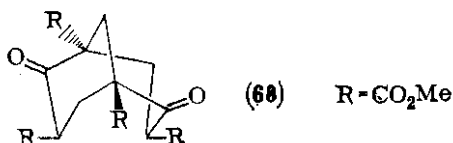
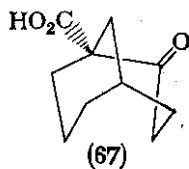
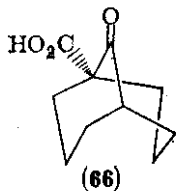
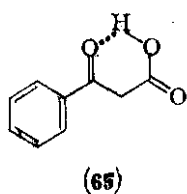


Первичные и вторичные амины катализируют декарбоксилирование α -оксокислот через образование цвиттер-ионов общей формулы (63). 3-Амино-2-оксиндол в 650 раз эффективнее как катализатор, чем этиламин, поскольку в результате таутомерного протонного сдвига в первоначально возникающем имине образуется (64), имеющий низкую энергию декарбоксилирования [104].

Окислительное декарбоксилирование α -оксокислот можно осуществить с помощью фотохимически генерированного $^1\Delta_g$ синглетного кислорода [105]. Вероятный механизм превращения включает первоначальное образование пероксикислоты и ее последующую реакцию со свободной α -оксокислотой {схема (71)}. Промежуточную пероксикислоту не удастся выделить в растворе, однако ее присутствие следует из эксперимента, в котором адсорбированная на анионообменной смоле α -оксывалериановая кислота фотоокисливалась и затем взаимодействовала с циклогексеном.

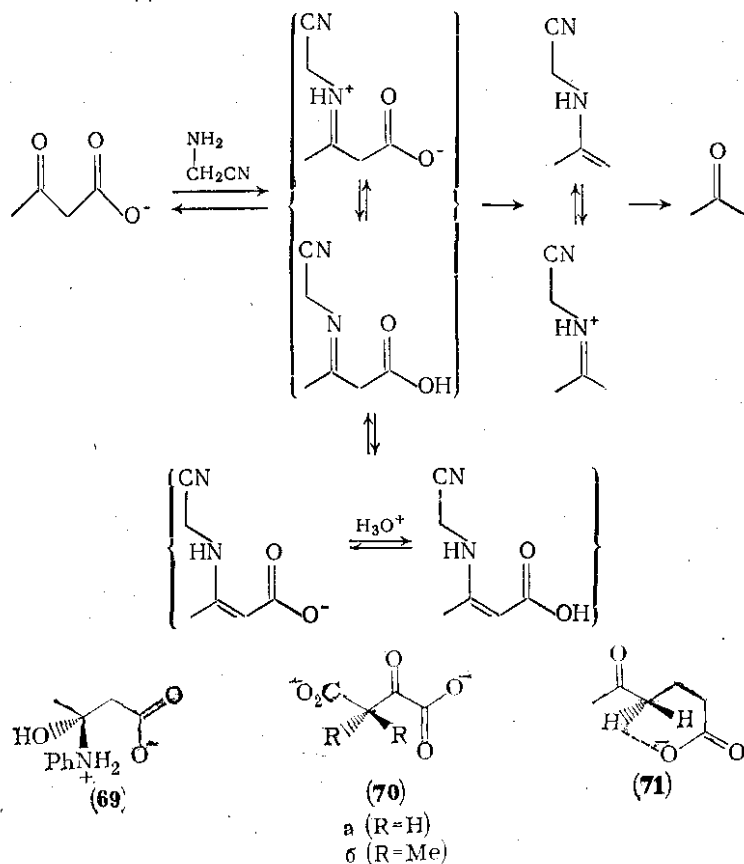


β -Оксокислоты легко декарбоксилируются как по анионному, и по нейтральному механизму, и поэтому было проведено несколько исследований на чистых соединениях. Поскольку декарбоксилрование бензоилуксусной кислоты в бензоле показывает ионный эффект ($k_H/k_D = 1,4$), то из этого было сделано заключение о механизме через циклический (65) [104]. Стереозлектронные препятствия ингибируют декарбоксилрование. Так, оксоуксусная (66), декарбоксилрование которой должно приводить к иону, запрещенному правилом Бредта, стабильна при 250°C [105], в противоположность кислоте (67), которая теряет диоксид углерода при нагревании до 145°C. В последнем случае промежуточный енол получается из бицикло[3.3.1]нонена-1 (2); соответствующий родоначальный углеводород выделен и охарактеризован [107]. Сложный эфир Меервейна (68) в достаточно жестких условиях может быть полностью гидролизован и декарбоксилрован [108].



Первичные и вторичные, но не третичные амины катализируют декарбоксилрование β -оксокислот, причем стадией, определяющей скорость реакции, является образование имина {схема (72)}. Центральным иминным интермедиатом в $3 \cdot 10^5$ раз реакционноспособнее нейтральная ацетоуксусная кислота. Катализируемое амином декарбоксилрование щавелевоуксусной кислоты, по-видимому, является исключением [104], так как химические и

кинетические данные указывают на то, что интермедиатом, приводящим к образованию продуктов, служит протонированный карбиноламин (69). Ферментативное декарбоксилирование β-оксо-кислот может протекать с промежуточным образованием имина по механизму, в котором кетонная карбонильная группа конденсируется с остатком лизина в активном центре фермента с образованием β-иминокислоты. В случае ацетоацетат-декарбоксилазы [109] этот интермедиат можно уловить действием борогидрида натрия, приводящего к необратимому ингибированию. Такой механизм включает образование цвиттерионного N-протонированного иминокарбоксилата; обратимое образование имина дополнительно подтверждено тем фактом, что фермент катализирует обменную реакцию кислородного атома кетонной карбонильной группы ацетоацетата и воды.



Декарбоксилирование производных щавелевоуксусной кислоты, таких как (70), ускоряется ионами металлов. Соли M^{3+} эффективнее солей M^{2+} , хотя заметный катализ наблюдался и в случае

ионов меди [110]. Механизм превращения может быть кинетически сложным; добавление аминов или других лигандов может влиять на скорость реакции. Кинетические исследования [110] Cu^{2+} -катализируемого декарбоксилирования (70а) допускают три кинетических события: быстрое декарбоксилирование, сопровождаемое енолизацией, протонирование пирувата меди (II) и медленное декарбоксилирование. Добавление таких аминов, как фенантролин, в концентрациях, сравнимых с Cu^{2+} -ионами, ингибирует стадию енолизации, но ускорение декарбоксилирования подавляется образованием биядерных комплексов.

9.5.6.4. Внутримолекулярный катализ в химии оксокислот *

Кинетический анализ скоростей иодирования оксокислот в буферных растворах обнаруживает вклад внутримолекулярных термов κNA и κA^- . В случае 5-оксогексановой кислоты оба термина действуют с максимумом эффективности, которая быстро затухает при увеличении n в $\text{MeCO}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$. Ускоряемый основаниями терм κA^- действует наиболее эффективно при $n = 2, 3, 4$, и поскольку реакция имеет нулевой порядок по иоду (лимитирующая стадия — перенос протона), это указывает на механизм, подобный предложенному в (71), эффективность которого максимальна, когда перенос протона проходит через шестичленное переходное состояние. Это подтверждается тем фактом, что соответствующие сложные эфиры не демонстрируют внутримолекулярного катализа. Ацетоксуксинальная кислота бромится значительно быстрее этилацетоксуксиналата, хотя в случае ацетоацетат-аниона не отмечено никакого изменения скорости. Здесь постулируется, что карбоксильная группа действует как общий кислотный катализатор, активирующий карбонильную группу.

ЛИТЕРАТУРА

1. О классических методах синтеза см.: D. St. C. Black, G. M. Blackburn, and G. A. R. Johnson, in «Rodd's Chemistry of Carbon Compounds», 2nd edn., ed. C. Coffey, Elsevier, Amsterdam, 1965, chapter 16; I. T. Harrison and S. Harrison, «Compendium of Organic Synthetic Methods», Interscience, New York, 1974, vol. 2.
2. F. E. Truce and F. E. Roberts, J. Org. Chem., 1963, 28, 961; E. J. Corey and E. W. Erickson, ibid., 1971, 36, 3553.
3. L. Eliel and A. A. Hartmann, J. Org. Chem., 1972, 37, 505.
4. M. Walborsky, W. H. Morrison, II, and G. E. Niznik, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 6675; ibid., 1969, 91, 7778.
5. Schollkopf and H. Beckhaus, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, 15, 293; Seebach and F. Lehr, ibid., 1976, 15, 505.
6. Cacchi, L. Cagliotti, and P. Zappelli, J. Org. Chem., 1973, 38, 3653.
7. Ю. Циманис, Н. О. Салдабол, С. А. Гиллер. Ж. орг. хим., 1972, 8, 2618.
8. Igarashi and H. Midorikawa, J. Org. Chem., 1963, 28, 3088.

86. A. Eschenmoser, D. Felix, and G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, 1967, **50**, 708; D. Felix, J. Schrieber, G. Ohloff, and A. Eschenmoser, *ibid.*, 1971, **54**, 2896.
87. D. Nasipuri, G. Sarkar, M. Guha, and R. Roy, *Tetrahedron Letters*, 1966, 927.
88. B. E. McCarry, R. L. Markezich, and W. S. Johnson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 4416.
89. Y. Fukuyama, C. L. Kirkemo, and J. D. White, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 646.
90. A. Chatterjee, *Tetrahedron Letters*, 1965, 959.
91. D. J. Sam and H. E. Simmons, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 4024.
92. L. F. Fieser and J. Szmuszkowicz, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 3352.
93. G. P. Chiusoli, F. Minisci, and A. Quilico, *Gazzetta*, 1957, **87**, 90.
94. P. E. Eaton, R. H. Mueller, G. R. Carlson, D. A. Cullison, G. F. Cooper, T.-C. Chou, and E.-P. Krebs, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 2751.
95. S. Swaminathan and M. S. Newman, *Tetrahedron*, 1958, **2**, 88.
96. J. P. Collman, *Accounts Chem. Res.*, 1975, **8**, 342; J. P. Collmann, R. G. Finke, J. N. Cowse, and J. I. Brauman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 2515.
97. R. J. Anderson and C. A. Henrick, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 4327.
98. B. M. Trost and T. N. Salzmann, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 148.
99. H. Gerlach and W. Muller, *Helv. Chim. Acta*, 1972, **55**, 2277; T. N. Wheeler, C. A. Jackson, and K. H. Young, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 1318.
100. R. Matusch, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1975, **14**, 260.
- 100a. Beilstein, «Handbuch der Organischen Chemie», and R. Brouillard and J. E. Dubois, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 1137.
101. A. Velerov, T. Bercovici, E. Fischer, Y. Mazur, and H. Yogeov, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 2723.
- 101a. F. Guibé, P. Sarthou, and G. Bram, *Tetrahedron*, 1974, **30**, 3, 39.
- 101b. P. Sarthou, F. Guibé, and G. Bram, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1974, 377.
- 101c. Y. Hara and M. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1976, **49**, 1126.
- 101g. G. Brieger and W. M. Pelletier, *Tetrahedron Letters*, 1965, 3555.
- 101d. C. Cambillau, P. Sarthou, and G. Bram, *Tetrahedron Letters*, 1976, 281; E. V. Dehmow, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1974, **13**, 170.
- 101e. R. Gelin, S. Gelin, and A. Galliaud, *Bull. Soc. chim. France*, 1973, 3416; ^bG. Entenmann, *Tetrahedron Letters*, 1975, 4241; ^cC. P. Casey and D. F. Morten, *ibid.*, 1974, 925; ^dR. A. Jones, S. Nokkeo, and S. Singh, *Synth. Comm.*, 1977, 195.
- 101ж. S. J. Rhoads and R. H. Hasbrouk, *Tetrahedron*, 1966, **22**, 3557; ^bS. J. Rhoads and A. W. Desora, *ibid.*, 1963, **19**, 1645; ^aA. Chatterjee, D. Banerjee, and S. Banerjee, *Tetrahedron Letters*, 1965, 3851; M. E. Kuehne, *J. Org. Chem.*, 1970, **35**, 170.
102. M. Eigen, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1964, **3**, 1.
103. G. Bram, F. Guibé, and P. Sarthou, *Compt. rend.*, 1973, **277**, 429; *Tetrahedron Letters*, 1972, 4903; A. Л. Купц, С. М. Сахмбаева, И. П. Белецкая, О. А. Реутов, *Ж. Орг. хим.*, 1973, **9**, 1553; *ДАН СССР*, 1973, **210**, 144; 1973, **211**, 602.
104. M. L. Bender, «Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins», Wiley, New York, 1971, p. 169; M. H. O'Leary and R. L. Baughn, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 626.
105. C. W. Jefford, A. F. Boschung, T. A. B. M. Bolsman, R. M. Moriarty, and B. Melnick, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 1017.
106. J. P. Ferris and N. C. Miller, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, **88**, 3522.
107. J. A. Marshall and H. Faubl, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 948; J. R. Wiseman and W. A. Pletcher, *ibid.*, p. 956.
108. H. Stetter, H. Held, and A. Schulte-Oestrich, *Chem. Ber.*, 1962, **95**, 1687.
109. I. Fridovich, «The Enzymes», 3rd edn., ed. P. Boyer, Academic, New York, 1972, vol. 6, p. 255.
110. N. V. Raghavan and D. L. Leussing, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 2188.
111. R. P. Bell and P. de Maria, *Trans. Faraday Soc.*, 1970, **66**, 930; R. P. Bell and M. A. D. Fluendy, *ibid.*, 1963, **59**, 1623.

9.6. АМИНОКИСЛОТЫ

Дж. Х. Джонс (*University of Oxford*)

Химию аминокислот вплоть до 50-х годов охватывают два исчерпывающих обзора [1, 2], а с 60-х годов *Special Periodical Reports* [3] дают ежегодный обзор. Период 50—60-х годов лишь избранно освещен в *Annual Reports* [4]. Среди появившихся общих критических исследований лучшее опубликовано в современном исправленном издании монографии Сиджвика (Sidgwick), где также оценена и биологическая значимость аминокислот [5].

Основной упор в данной главе будет сделан на синтезе и химических реакциях аминокислот и их простых производных [но не пептидов и белков, которые рассмотрены в томе 10 (русского издания), части 23 и 24]. Кроме того, мы не будем рассматривать здесь несколько важных разделов, интересующих химиков, а именно технику тонкослойной хроматографии [6], практику автоматического аминокислотного анализа [7], химические последствия облучения аминокислот и их растворов [8], метаболические и исторические аспекты [10—12] и аминокислоты как антиметаболиты [13—14]. Более того, мы сконцентрируем внимание на алифатических аминокислотах, хотя и добавлен короткий обзор об ароматических аминокислотах.

9.6.1. α -АМИНОКИСЛОТЫ

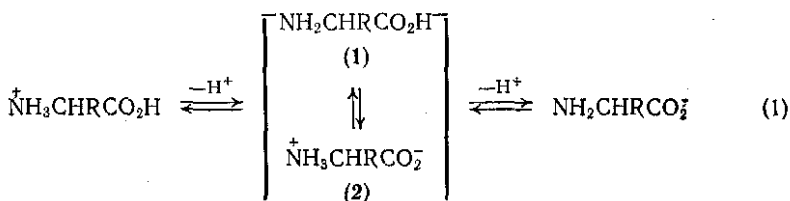
9.6.1.1. Введение

Структура и конфигурация α -аминокислот

α -Аминокислоты, которые несмотря на их цвиттерионную природу (см. ниже), изображают как (1), являются наиболее важными, многочисленными и разнообразными среди всех аминокислот, встречающихся в природе. Набор 19 аминокислот вместе с N-замещенной аминокислотой пролином составляют строительные блоки, из которых под генетическим контролем синтезируются полипептидные цепи. В белковых гидролизатах (особенно структурных белков) найдено и несколько других аминокислот, однако они являются результатом окислительных процессов, затрагивающих боковые цепи, после завершения создания белкового полимера. Общее число α -аминокислот, идентифицированных в свободном или включенном виде в природных соединениях животных, растений [15] и микроорганизмов, исчисляется сотнями, и их число время растет. Полные таблицы аминокислот можно найти в хорошо известных справочниках [16, 17], в которых помимо сведений о наличии той или иной аминокислоты приведены данные по оптическому вращению, константы диссоциации и растворимости. Кроме того, рекомендации комиссии IUPAC IUB [18] по номенклатуре α -аминокислот включают большие дополнения,

объясняющие общепринятые тривиальные названия. Систематические названия используются редко, поэтому существует большое число прочно вошедших тривиальных названий. Вместе с тем имеется договоренность называть аминокислоты, не имеющие специальных или обычных тривиальных названий, как производные или аналоги тех аминокислот, которые имеют тривиальные названия.

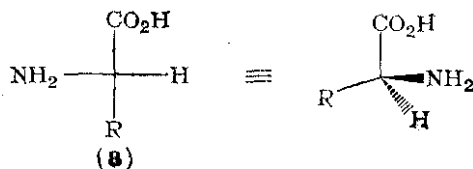
Распространенные α -аминокислоты представляют собой бесцветные кристаллы, не имеющие четких температур плавления и разлагающиеся при температуре около 200°C . Они растворимы в воде, слегка растворимы в этаноле и нерастворимы в большинстве других растворителей. Эти свойства, типичные для сильно-полярных соединений, являются следствием того, что в кристаллах α -аминокислоты находятся в виде диполей цвиттерионной структуры (2); цвиттерионы присутствуют также в водных растворах [19, 20]. При титровании раствора «нейтральной» аминокислоты (т. е., например, с недиссоциирующей боковой цепью) в кислой и щелочной области обнаруживаются два типа диссоциации, соответствующие равновесию, указанному на схеме 1. Например, глицин (1, $R = \text{H}$) имеет pK 2,35 и 9,78.

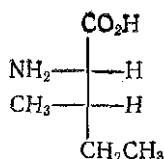


Структура (1), по-видимому, присутствует в растворах аминокислот, однако в очень малых количествах. Помимо того, они присутствуют в парах, образующихся при сублимации аминокислот при высоких температурах, и, например, в случае глицина (1, $R = \text{H}$) подобное соединение было выделено вымораживанием на аргоновой матрице при 20 K [21]. Для каждой аминокислоты существует характеристическое значение pH , при котором она находится в основном в виде цвиттериона (2). Поскольку эта форма в целом электрически нейтральна, то при этом pH , которое называют изоэлектрической точкой, молекула не движется в электрическом поле и имеет при этом pH минимальную растворимость. Тот факт, что поведение аминокислот при ионизации весьма характерно для этого класса соединений с заметными различиями между отдельными представителями класса, сделало ионообменную хроматографию главным аналитическим и препаративным методом разделения аминокислот друг от друга, от солей и других веществ. Вследствие этого классические методы избирательного осаждения солей и комплексов были в значительной степени вытеснены из лабораторной практики. Для крупномасштабных лабораторных процедур ионообменная хроматография неудобна, од-

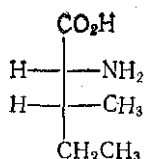
нако такое происходит довольно редко, ибо современные методы позволяют и поощряют работы, проводимые в небольшом масштабе, и, кроме того, все природные аминокислоты, необходимые для работы, коммерчески доступны в очень чистом виде и по разумным ценам.

Все α -аминокислоты, обнаруженные в белках, за исключением глицина, хиральны. Тщательными химическими исследованиями и выборочным определением абсолютной конфигурации показано, что все такие аминокислоты принадлежат к L -ряду с абсолютной стереохимией у α -углеродного атома, показанной на проекции Фишера (3) (для удобства читателя изображена и другая проекционная формула). Поскольку RS -терминология глубоко не проникла в биологическую химию, мы будем следовать существующему соглашению и придерживаться DL -системы, тем не менее необходимо отметить, что в общем случае (3) имеет S -конфигурацию. Большинство других α -аминокислот, давно обнаруженных в природе, также имеют L -конфигурацию α -углеродного атома, однако известны многие природные α -аминокислоты D -ряда. Они встречаются в небелковых компонентах растений, грибов и микроорганизмов, необычны для животных, и никогда не встречаются в белках. Некоторые из L -аминокислот (изолейцин, треонин, гидроксипролин, гидроксипролин), найденные в белках, имеют два хиральных центра. В этом случае тривиальные названия применяются только в одной паре энантиомеров, к другой паре добавляется приставка *алло*-. Таким образом и названы четыре стереоизомера 3-метилвалериановой кислоты (изолейцина) (4) — (7), из которых только (4), абсолютная конфигурация которого установлена с помощью рентгеноструктурного анализа, найден в белках. Необходимо отметить, что эпимеризация α -аминокислоты с двумя хиральными центрами по α -углероду дает не энантиомер, а химически отличный диастереомер, и если это происходит при синтезе или гидролизе, например, изолейцинсодержащего пептида, то при дальнейшем анализе аминокислот можно обнаружить *алло*-изомеры. Номенклатура циклически замещенных пролинов усложняется тем, что относительная стереохимия двух центров может быть определена с помощью *цис/транс*-обозначений, и хотя это не практикуется широко в случае гидроксипролина, это установлено для называния других пролинов. Поэтому, например, (8) на рис. (3) обычно называют *транс*-3-метил- L -пролином. Для ациклических небелковых α -аминокислот с двумя асимметрическими центрами обычно применяют *трео/эритро*-обозначения.

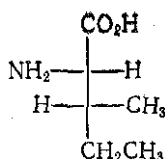




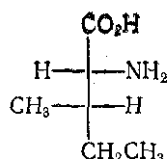
(4)

L-изолейцин

(5)

D-изолейцин

(6)

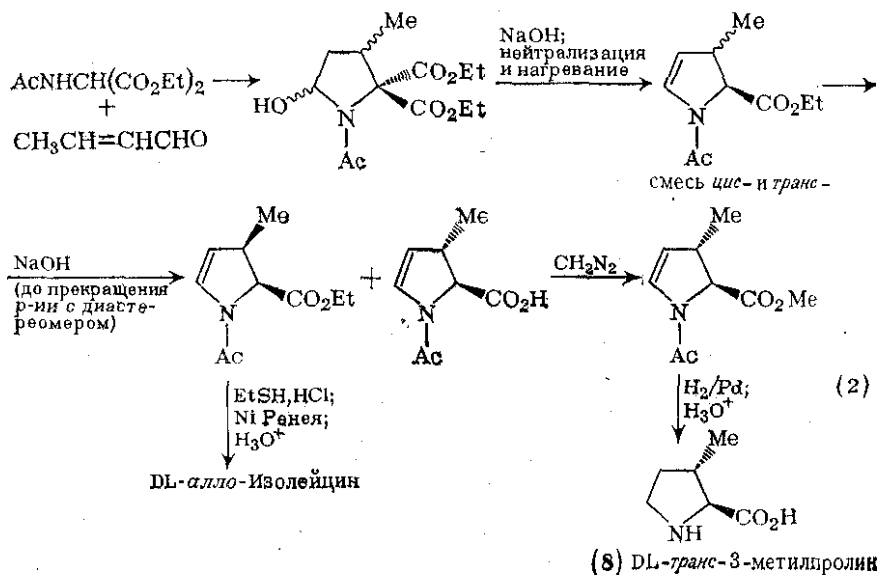
L-алло-изолейцин

(7)

D-алло-изолейцин

Для определения абсолютной конфигурации производных α -аминокислот существуют три основных подхода, которые включают химическую корреляцию, ферментативные и хирооптические методы. Рентгеноструктурные методы в большинстве своем применяют для исследования ключевых соединений или в таких особенно важных или сложных случаях, как, например, компонент антибиотика стрептолидина [22]. Химические корреляции (ряд примеров приведен в [23]) широко использовались раньше и продолжают применяться и сейчас, однако с меньшей интенсивностью. В качестве примеров на схемах (2) [24] и (3) [25] показаны реакции, использованные для выяснения стереохимии *транс*-3-метил-*L*-пролина при корреляции с изолейцином.

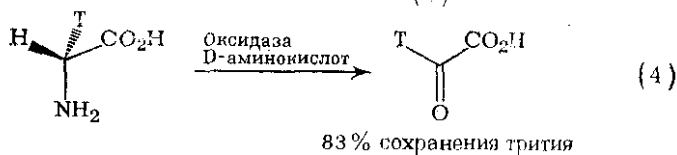
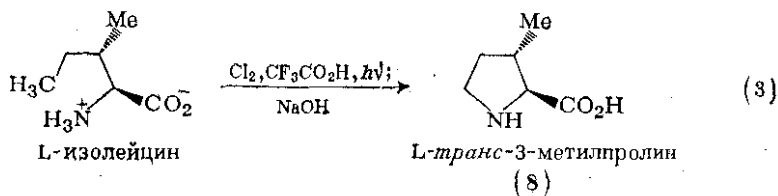
Широко распространено использование ферментов с известной субстратной специфичностью для выбора между конфигурациями α -аминокислот. Например, способность служить субстратом для оксидазы *D*-аминокислот считается строгим подтверждением *D*-конфигурации аминокислоты. Окислительное отщепление α -водорода этим ферментом происходит лишь в том случае, если атом водорода находится в том положении, какое он имеет в серии



(8) DL-транс-3-метилпролин

инокислот. Именно это и было использовано для выбора [26] двух энантиомерными α -монотриттированными глицинами (схема 4), два энантиомера, каждый из которых получен ферментативно, ведут себя противоположным образом, в зависимости от вращения трития}.

Одно время для быстрой предварительной оценки конфигурации было популярным использование эмпирических правил сдвига длины оптического вращения при одной длине волны в зависимости от изменения условий или замещения. Наиболее известно правило Клу — Лутца — Иргенсона, которое звучит следующим образом [27]: «Если при добавлении кислоты к водному раствору оптически активной аминокислоты ее молекулярное вращение изменяется в положительную сторону, то эта аминокислота имеет *L*-конфигурацию; если изменение происходит в обратном направлении, то это характеризует *D*-аминокислоту».

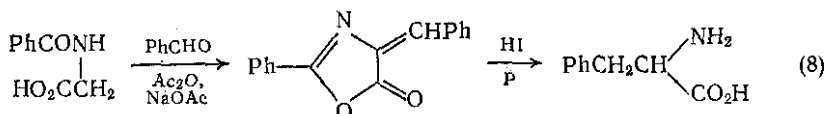
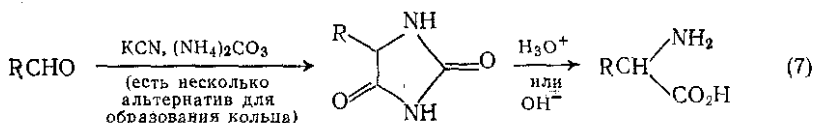
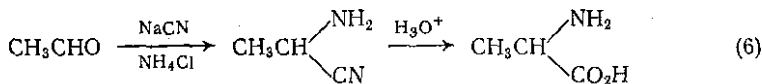
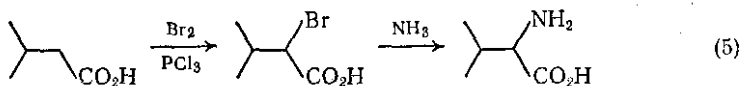


Сменным развитием этого подхода являются измерения крутого дихронизма. Показано, что карбоксильная группа α -аминокислот *L*-ряда дает положительный эффект Коттона примерно при 208—210 нм в воде и 208—210 нм в кислоте, при условии, что нет значительного конформационного напряжения и нет других интерферирующих хромофоров [23]. Альтернативно, можно ввести хромогруппу химическим путем без затрагивания α -углерода и использовать круговой дихронизм нового хромофора для конфигурационных исследований [28]. Хотя для этой цели предложено множество хромофоров, тем не менее появилось лишь несколько примеров использования.

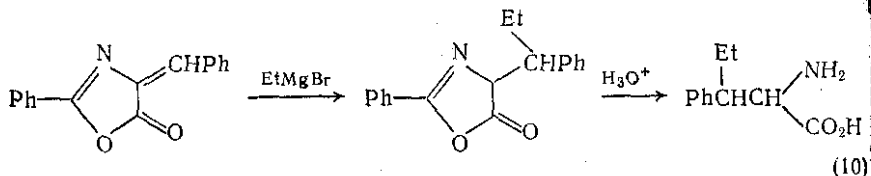
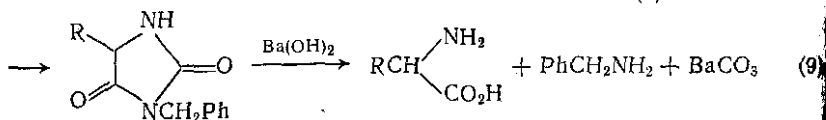
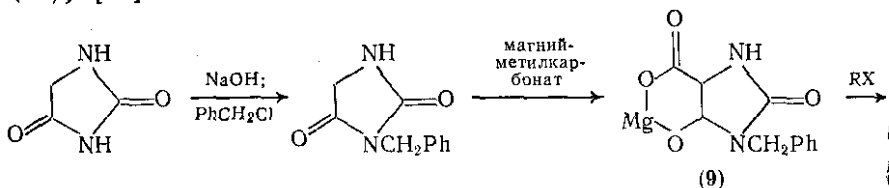
9.6.1.2. Методы получения α -аминокислот

Известно большое число принципиально общих методов синтеза α -аминокислот [2, 29—31]. Некоторые из этих методов, включая минирование α -галогенкарбоновых кислот {схема (5)} [32], метод Штрекера {схема (6)} [33], подходы через гидантоины {схема (7)} [34], и оксазолонны {схема (8)} [35], появились на протяжении истории химии аминокислот, однако они сохранили свою значимость

и поныне. Длительное время использовались также синтезы, в которых аминогруппа вводилась путем восстановления [36] или перегруппировки [37].

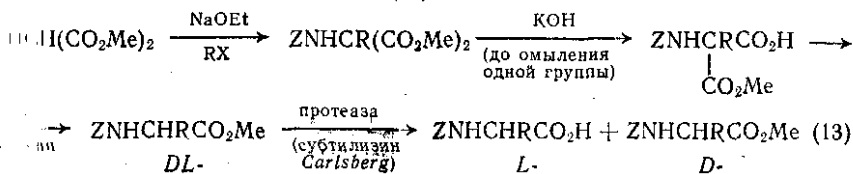
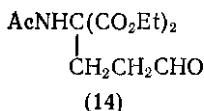
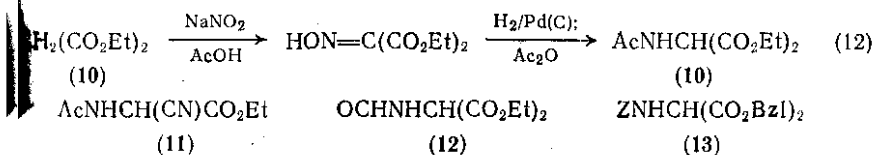
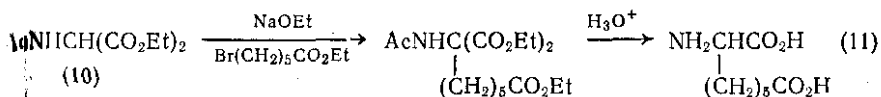


Предложено несколько современных улучшений гидантоинового подхода [38], в частности использование хелата магния (9) {схема (9)} [39] дает замечательные выходы продуктов. Оксазолоновый метод также был расширен [38], особенно с помощью реакций, достраивающих боковую цепь в ненасыщенном оксазолоне {схема (10)} [40].



Тем не менее ни один из вышеописанных методов не использовался столь часто, как применение ациламинмалонатов {на пример, по схеме (11)} [41]. Несмотря на то, что аминмалоновую кислоту [42] и ее производные можно выделить, эти продукты неустойчивы и декарбоксилируются, поэтому аминокислоты мож.

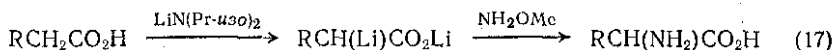
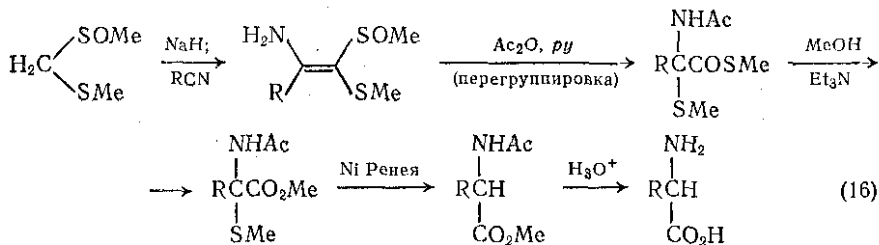
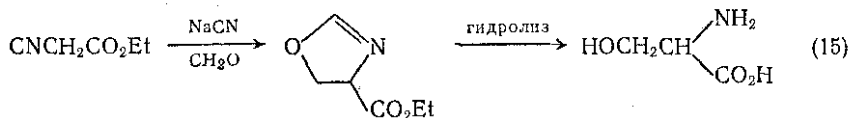
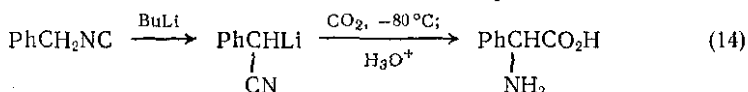
но непосредственно получать в жестких условиях на последней стадии. Диэтилацетамидомалонат (10) легко получают по схеме (12) [43]; аналогично можно получать и использовать такие ациламинномалонаты, как (11) [44], (12) [45] и (13) [46]. Эти соединения можно алкилировать {схема (11)} или использовать как нуклеофильные компоненты в реакциях Михаэля, которые оставляют функциональные группы боковой цепи для дальнейшей модификации. Так, (10) реагирует с акролеином [47], давая (14), который после трансформации боковой цепи можно превратить в различные аминокислоты. Однако иногда использование этого подхода осложняется тем, что ациламиноальдегиды, такие, как (14), в значительной степени существуют в форме циклических изомеров. Собрана избранная библиография вплоть до 1970 г. по использованию соединений (10) и (11) в синтезе. Последнее значительное достижение [49] ациламиноалонатного подхода заканчивает последнюю стадию и разделение *D*- и *L*-изомеров, как показано на схеме (13).



Z = бензилоксикарбонил

Несмотря на большое разнообразие хорошо проверенных методов, развитие новых общих стратегий синтеза α -аминокислот все еще актуально. Характерной чертой трех схем относительно новой концепции является использование изоцианидов. Этот подход включает четырехкомпонентную конденсацию [например, описанную далее на схеме (35)], карбоксилирование α -металлированных изоцианидов {схема (14)} [50] и общий синтез α -аминокислот [51] по реакции сложных эфиров изоцианокислот с карбонильными соединениями {схема (15)}. Два других

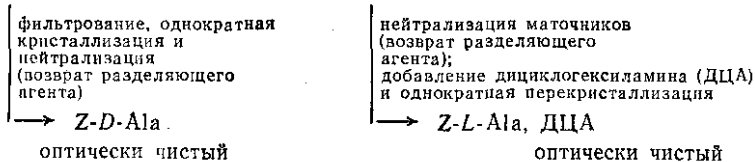
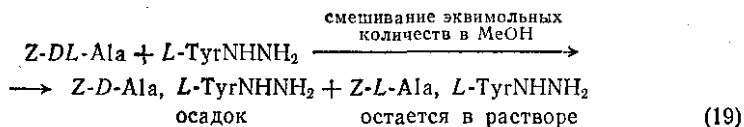
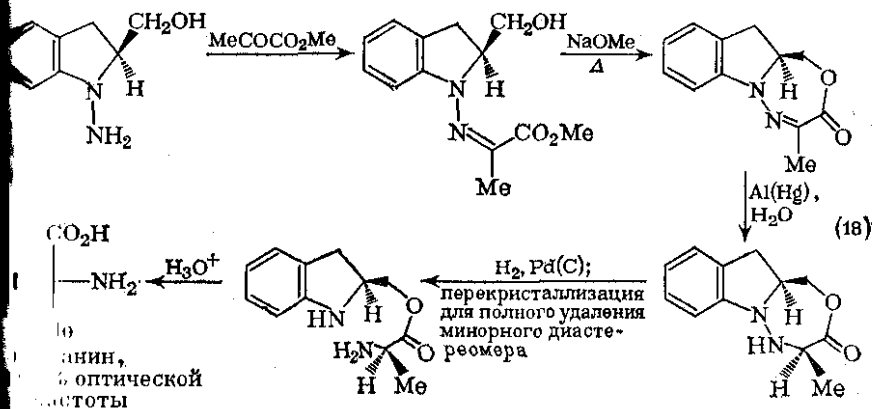
метода, использующих «современные» реагенты, и которые в принципе достаточно общи, показаны на схемах (16) [52] и (17) [53]. Обсуждение синтезов меченых α -аминокислот приведено в гл. 23.2.



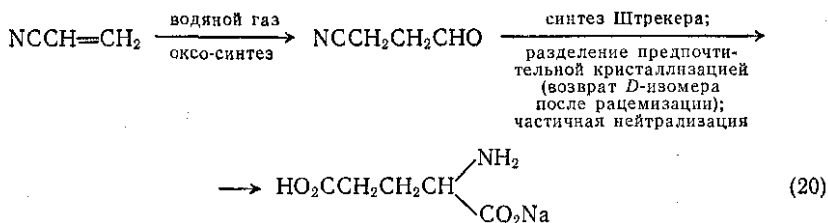
В 1950-х годах Миллер показал [54], что пропускание электрического разряда через смесь метана, аммиака, воды и водорода приводит к образованию среди прочих продуктов аминокислот. Поскольку, по-видимому, аналогичные условия могли существовать на ранних стадиях истории земли, из этого следует, что уже тогда могли образовываться аминокислоты. С тех пор лабораторное моделирование возможной «предбиологической» химии стало активной областью исследования [3].

Значительные усилия были направлены на развитие методов асимметрического синтеза α -аминокислот (когда необходимая хиральность вводится в ходе синтеза с помощью хиральных реагентов) [55]. На схеме (18) [56] приведен особенно успешный пример перспективного метода (см. также гл. 23.2). Тем не менее асимметрический синтез все еще представляет более академический нежели практический интерес, и синтетическая работа в этой области обычно требует последующего разделения оптических изомеров. Разделение диастереомерных производных и использование избирательных ферментов (особенно ацилаз, которые могут гидролизовать только одну из двух энантиомерных ациламинокислот) стали классическими методами [57]. Эти методы все еще заслоняют другие подходы, такие как хроматографию на оптически активных средах и предпочтительную кристаллизацию. Среди многих приемов, использующих диастереомерные производные, особого упоминания заслуживает тирозин-гидразидный метод [58] {схема (19)}. Естественно, здесь особенно важны критерии оптической чистоты [59]. Как это ни звучит парадоксально, но в том

Выше мы в основном пытались проиллюстрировать набор доступных лабораторных методов получения оптически активных аминокислот. Однако нельзя забывать и о значимости промышленного производства этих соединений, имеющих разнообразное коммерческое применение помимо производства пищевых продуктов. Используемые для этой цели методы подразделяются на методы выделения из гидролизатов (сейчас имеют не столь большое значение, как раньше, за исключением некоторых особых случаев), ферментативные методы и химический синтез с последующим разделением. Все это является предметом огромной патентной литературы, кроме того, появились две книги [31, 61], посвященные этому вопросу. Например, производство моногидрата *L*-глутамата натрия [схема (20)] в Японии исчисляется тысячами тонн в месяц [62].

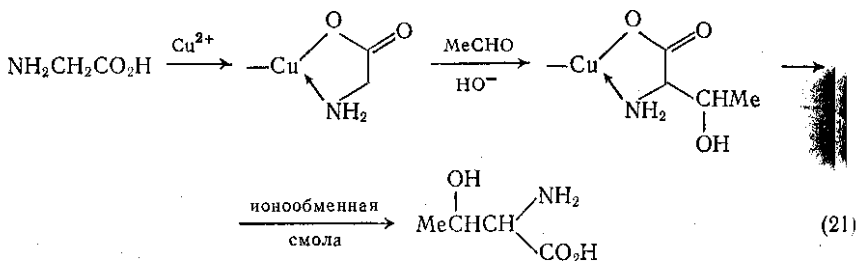


241



9.6.1.3. Реакции α -аминокислот

α -Аминокислоты реагируют с простыми спиртами, алкилирующими агентами, активными арилирующими агентами, ацилирующими, сульфонилирующими агентами и т. д. ожидаемым образом, какой можно предполагать для двух изолированных функциональных групп [2]. Эти реакции не будут обсуждаться каждая в отдельности, что же касается продуктов этих реакций, то отдельно будут рассмотрены только N-алкил- и N-ацетильные производные. Сильные кислоты и основания образуют с аминокислотами устойчивые соли, которые в некоторых случаях плохо растворимы и поэтому подходят для методов выделения. В случае производных меди(II) образование прочных хелатов с α -аминокислотной функцией можно использовать в качестве временно блокирующих групп, например при получении ϵ -моноациллизиннов, необходимых для избирательной защиты в пептидном синтезе. Комплексы кобальта и меди активированы для реакции с альдегидами по α -углеродному атому и, например, конденсация медного комплекса глицина с ацетальдегидом в щелочных условиях {схема (21)} служит промышленным способом получения треонина [63], причем в продукте преобладает природная стереохимия.



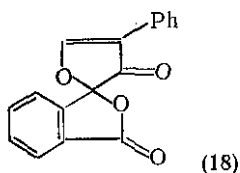
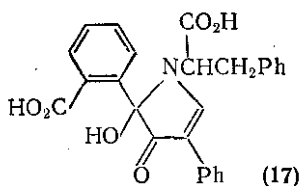
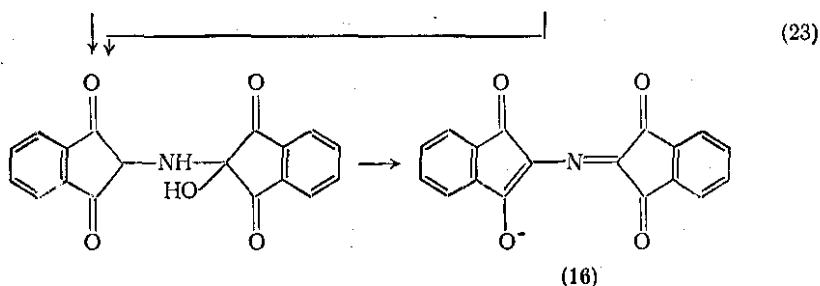
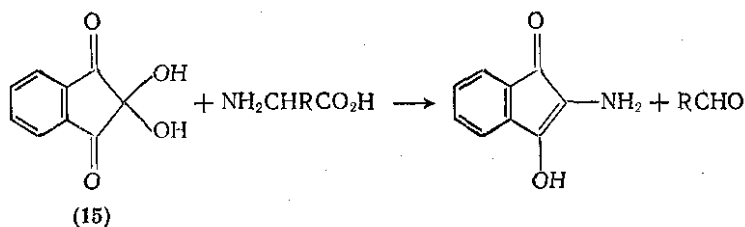
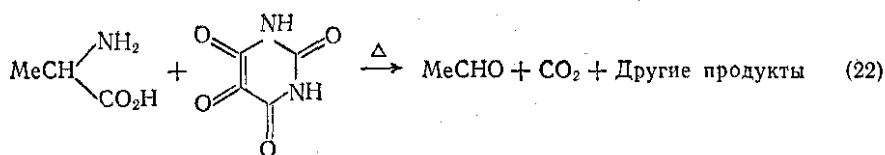
При нагревании α -аминокислоты образуют диоксопиперазины вместе с неопределенными полимерными продуктами. С разбавленной азотистой кислотой образуется α -гидроксикислоты с количественным выделением азота (это являлось основой важного в прошлом аналитического метода); нитрит натрия и концентрированная соляная кислота в основном приводят к α -хлоркислотам (с бромидом водорода получают α -бромкислоты, с фторидом водо

... — α -фторкислоты [64]). Обычно эти реакции протекают с сохранением конфигурации в силу соучастия карбоксильной группы, но результат зависит от растворителя; могут соучаствовать и боковые цепи (см., например, [65]). Формальдегид реагирует с α -аминокислотами в водном растворе с образованием N-гидрометильных производных (реагирует также с функциональными боковыми цепями); в этих производных основность атома азота понижена. Эта реакция была использована в классическом методе Шиффа для формальдегидного титрования [66]. Другие простые альдегиды и кетоны реагируют с образованием оснований Шиффа, однако эти соединения устойчивы лишь в холодных нейтральных или щелочных растворах, и могут храниться лишь в виде солей. Если основания Шиффа получать в восстановительных условиях, то это приводит к N-алкилпроизводным (см. ниже). В сильно щелочных условиях глицин конденсируется с бензальдегидом по метиленовой группе, что служит простым синтезом β -фенилсерина [67].

Большое число различных реагентов вызывает окислительное декарбоксилирование α -аминокислот. Например, использование перманганата серебра(II) [68] количественно дает альдегиды; к тем же изменениям могут приводить и такие более известные окислители, как N-бромсукцинимид и гипохлорит. Эти реакции, по-видимому, протекают в широком смысле по одному пути через имин, который гидролизуется с образованием аммиака и альдегида. Карбонильные и родственные соединения реагируют с α -аминокислотами с тем же результатом; эта реакция [представленная в схеме (22) ее прототипом] известна как деградация Штрекера.

В этом случае образование основания Шиффа приводит к умеренному сдвигу и декарбоксилированию, в конечном итоге приводящему к альдегиду, аммиаку и восстановленному карбонильному соединению. Реакция нингидрина (15) с α -аминокислотой (эта цветная реакция применяется в автоматическом аминокислотном анализе) относится к этому же классу, однако в этом случае азот удерживается карбонильной компонентой, и в результате последующих реакций образуется пурпурный Руэманна (16). Реакция в основном протекает как показано на схеме (23), однако одновременно протекают несколько других реакций, причем направления этих реакций и выход окрашенных продуктов варьируют от случая к случаю [70]. Для фенилаланина дальнейшая реакция с аминокислотой, образующимся фенилацетальдегидом и нингидрином реагентом приводит помимо прочего к флуоресцирующему соединению (17). Обнаружение того, что этот тип структурных изменений получается непосредственно при обработке аминокислот нингидрином (18) («флуорескамин», Флурам) привело к применению этого реагента для обнаружения аминокислот, причем пределы обнаружения значительно ниже, чем для нингидрина [71], (в общем случае это действительно чувствительный реагент для

определения первичной аминогруппы).

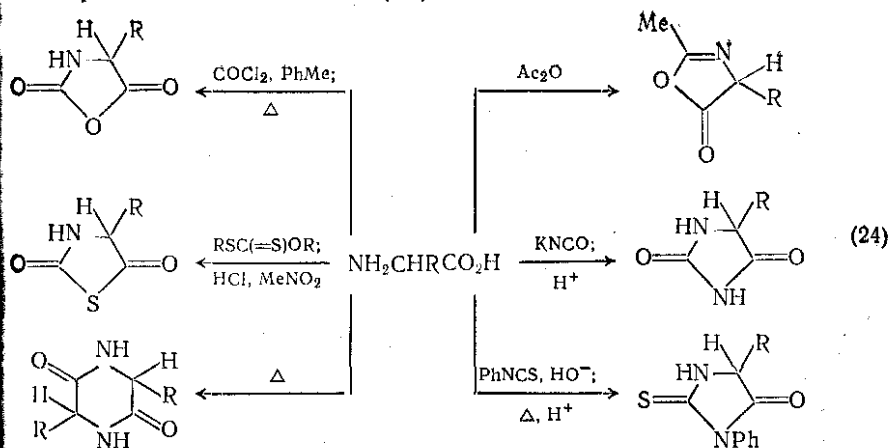


Реакция α -аминокислот с α -оксокислотами в отсутствие катализатора являются другим случаем, когда азот захватывается карбонильной компонентой после окислительного декарбоксилирования. Например, при простом кипячении водного раствора α -фенилглицина и пировиноградной кислоты появляется запах бензальдегида и образуется аланин. При катализе производными пиридоксала и ионов металла или ферментативными системами, перенос аминогруппы от аминокислоты на кетокислоту протекает обратимо и без декарбоксилирования. Этот процесс (трансаминирование) делает α -кето- и α -аминокислоты метаболически взаимопревращаемыми.

Восстановление α -аминокислот дибораном в тетрагидрофуране протекает мягко и приводит к β -аминоспиртам [72].

Существует несколько общих реакций α -аминокислот, которые приводят к гетероциклическим системам; наиболее известные из

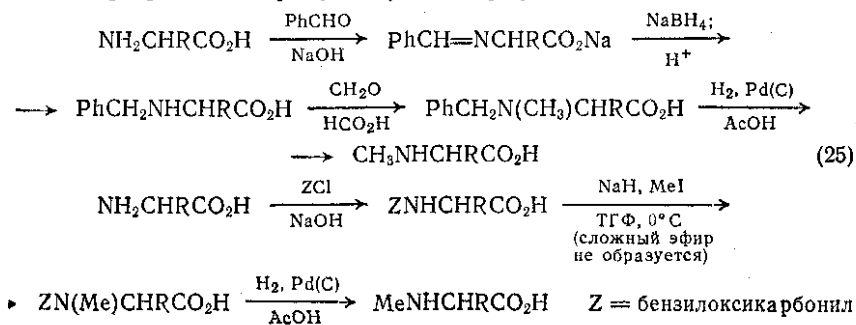
них представлены на схеме (24).



9.6.1.4. N-Замещенные α-аминокислоты

(1) N-Алкильные производные

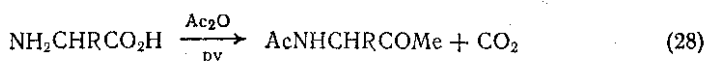
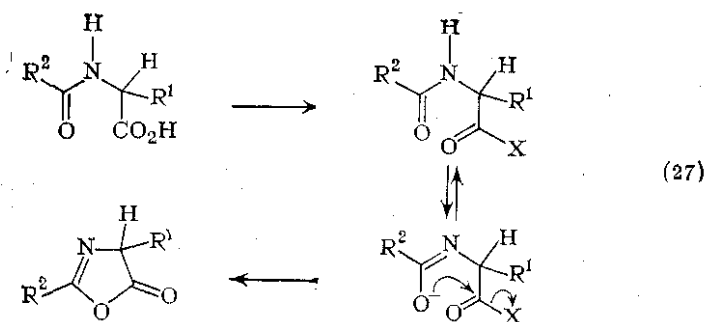
N-Монометил-α-аминокислоты («иминокислоты») широко распространены. Например, саркозин (N-метилглицин) является метаболически важным соединением, а многие другие производные (которые обычно называют полусистематическими названиями) встречаются в свободном виде и в природных продуктах, особенно в антибиотиках. Эти соединения можно получить из свободных α-аминокислот (схема (25)) [73], и несмотря на некоторую рацемизацию, этот метод получил широкое распространение. Последовательность реакций, указанная на схеме (26), по-видимому, лишена этого недостатка. В природе широко распространены также циклические N-моноалкил-α-аминокислоты (циклические иминокислоты). Мы уже упоминали особый случай пролина в белках, однако его высшие и низшие гомологи (пипеколовая и азетидин-2-карбоновая кислоты соответственно) и многочисленные другие производные [75] также присутствуют в природе.



Основные свойства и химия N-моноалкиламинокислот аналогичны их незамещенным предшественникам, за очевидным исключением тех реакций, в которых участвуют оба водорода аминокислотной группы. Так, пролин и другие N-алкил- α -аминокислоты не дают типичного пурпурного окрашивания с нингидрином (пролин дает желтое окрашивание). При действии азотистой кислоты образуются N-нитрозо-N-алкил- α -аминокислоты, которые интересны тем, что из них можно получать сидноны (см. раздел 20.4), и, кроме того, в силу беспокойства [76] об их образовании при хранении пищевых продуктов (нитрозамины канцерогенны). N,N-Диалкил- α -аминокислоты не имеют большого значения, однако их четвертичные производные достаточно важны в биохимии [77]. N,N,N-Триметилглицин имеет тривиальное название бетаин; это название используется также для обозначения всего этого класса соединений. Сам бетаин хорошо растворим в воде, не растворим в эфире, плавится с разложением около 200°C. Его можно рассматривать как локализованный цвиттерион, лишенный возможности образовывать анион, хотя он может протонироваться по карбоксильной группе сильной кислотой с образованием ярко выраженных солей. Бетаины можно получать из соответствующих α -аминокислот с помощью различных методов метилирования, в частности рекомендуется обработка метилиодидом и бикарбонатом натрия в метаноле [78].

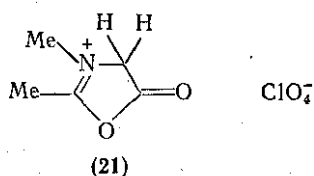
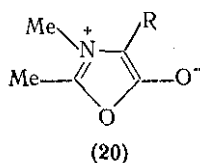
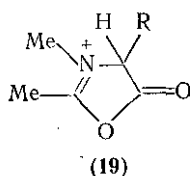
(2) N-Ацильные производные

Реакция α -аминокислот с ангидридами или хлорангидридами простых кислот приводит к N-ацильным производным, однако оптически активные продукты образуются лишь в очень мягких условиях. Например, бензоилирование по Шоттену — Бауману сопровождается некоторой рацемизацией, а кипячение с уксусным ангидридом и последующий гидролиз рацемического N-ацетилпроизводного — хороший общий метод рацемизации α -аминокислот. Это является следствием дальнейшей реакции N-ацетильного производного, приводящей к образованию смешанного ангидрида, с последующей его циклизацией в оксазолон, который быстрее рацемизируется, чем происходит раскрытие цикла. Образование оксазолонов из N-ацил- α -аминокислот при энергичном активировании карбоксильной группы {схема (27)} [79] — важная общая реакция, протекающая, например, при получении хлорангидрида или смешанного ангидрида, или при обработке дициклогексилкарбодимидом (ДЦК). Генерирование оксазолонов из гиппуровой (бензоилглицин) или ацетуровой (ацетилглицин) кислот в результате обработки уксусным ангидридом в присутствии альдегидов, которые конденсируются с активированной метиленовой группой, служит основой одного из старейших синтезов α -аминокислот (см. схему (8)).

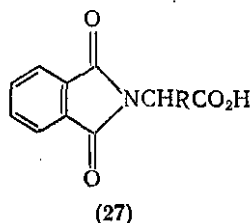
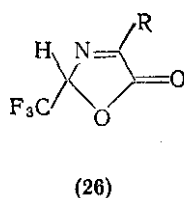
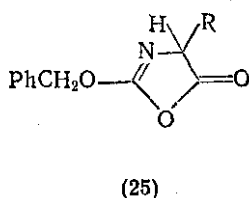
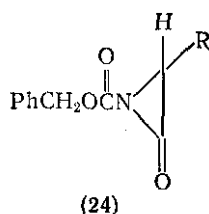
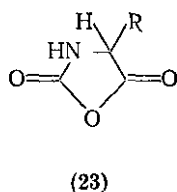
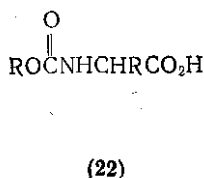


Оксазолонь вступают также в реакцию Дакина-Веста {схема (28)} [80], которая служит основным методом получения α -ацетамидометилкетонь. Хотя N-моноалкил- α -аминокислоть не могут образовывать оксазолонь, тем не менее N-метил- α -аминокислоть и пролин рацемизуются при кипячении с уксусным ангидридом, и вступают в реакцию Дакина-Веста, по-видимому, через катионь (19), которые могут ионизоваться по α -углеродному атому с образованием мезоионной системы (20). В случае бензилсаркозинь соединение (21) может быть выделено в виде перхлората после обработки смесью уксусный ангидрид-хлорная кислота [81]; присутствие мезоионных интермедиатов, участвующих в рацемизации производных N-метил- α -аминокислот [82], зарегистрировано путем 1,3-дипольного циклоприсоединения. В силу легкости циклогидратации (а следовательно, и рацемизации) при активации карбоксильной группы простые ациламиноаислоть бесполезнь в пептидном синтезе. Однако алкоксикарбониламиноаислоть (22) не рацемизуются при введении или снятии защитной группы, и поскольку исходная аминокислота может быть регенерирована расщеплением связи алкил—кислород, эти производные весьма ценнь для пептидного синтеза. Можно получить соответствующие ацилхлоридь (см., однако, ниже), но эти соединения не нашли широкого использования, так как при температуре, несколько выше комнатной, они быстро распадаются до N-карбоксиангидридов (23) (хороший препаративный метод получения последних соединений [83]). Ранее считали, что реагенть, используемь для синтеза хлорангидридов кислот, при низких температурах в присутствии третичных оснований превращают бензилоксикарбониламиноаислоть в азиридинонь (24), однако, как показано теперь, при этом получают оксазолонь (25) [84]. N-Трифторалетиламиноаислоть получают без рацемизации при обработке в течение нескольких часов при комнатной температуре α -аминоаислоть эквивалентным количеством трифторуксусного ангидрида; в более

жестких условиях при избытке ангидрида проходит циклизация. В этом случае циклическое производное, по-видимому, существует главным образом в виде псевдо-оксазолонового таутомера (26), гидролиз которого, например, приводит к α -оксокислотам [85]. Сложности, связанные с образованием реакционноспособных гетероциклов, не сопровождают химию фталоиламинокислот (27), которые получают по Габриэлю или нагреванием α -аминокислот с фталевым ангидридом примерно при 150°C [86].



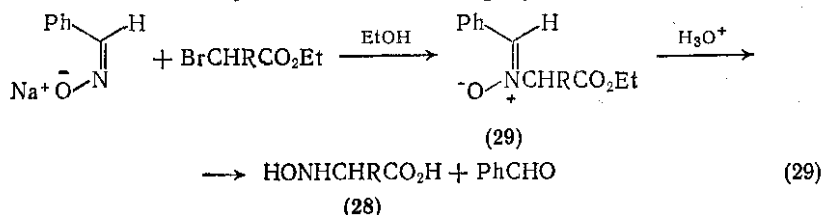
ClO_4^-



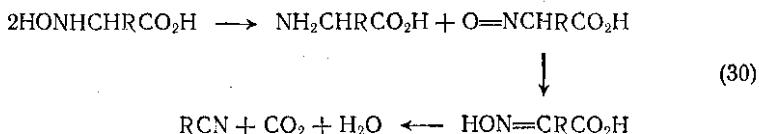
(3) N-Гидроксипроизводные

N-Гидрокси- α -аминокислоты (28) были известны еще в XIX веке [87], однако лишь недавно они были идентифицированы как компоненты природных соединений и стали интересны как биологически активные вещества. Для их получения существует набор простых методов, в том числе: гидроксиламинолиз α -галогенкарбоновых кислот (однако применение избытка гидроксилamina приводит к окислению продуктов до α -оксиминокислот [88]), частичное восстановление нитрокарбоновых кислот и модифицированный синтез типа синтеза Штрекера, в котором гидроксидиановую кислоту присоединяют к альдоксиму [89, 90]. Однако наиболее успешный метод синтеза включает реакцию аниона *анти*-бензальдоксима (стереоизомер алкилируется по кислороду) со сложными эфирами α -галогенкарбоновых кислот с образованием нитрона (29), который далее гидролизуеться {схема (29)} [89]. Нитронную функцию в (29) можно также расщепить без затрагивания сложноэфир-

ной группы путем обработки солями гидроксилamina, что дает сложные эфиры N-гидроксиаминокислот [90].



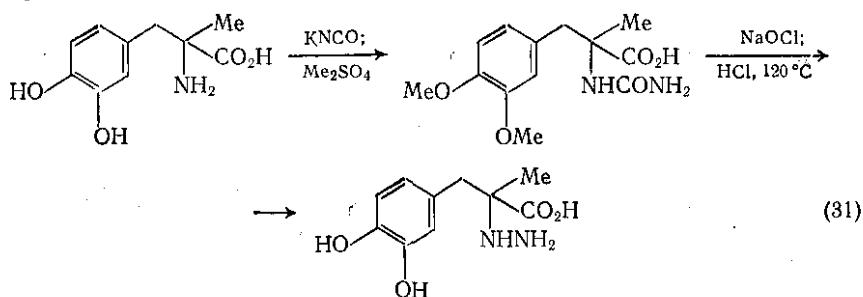
Многие обобщения, касающиеся N-гидроксиаминокислот, существовавшие в ранней литературе, противоречивы и неточны. Это было выяснено в 1961 г., когда появилось сообщение о том, что полученные в то время соединения обычно бывали загрязнены α-аминокислотами и другими побочными продуктами синтеза. Кислоты (28) — бесцветные кристаллические соединения с высокими температурами плавления; они не растворимы в большинстве органических растворителей, но растворимы в воде, амфотерны и имеют изоэлектрическую точку в области pH 4 [91]. При нагревании водных растворов этих соединений они медленно разлагаются, диспропорционируя до аминокислоты и оксиминокислоты (которые сами по себе неустойчивы при pH ниже 7) {схема (30)} [91]. Ацилирующие агенты дают смеси продуктов за счет атаки по кислороду и азоту (преобладает N-ацилирование) [92]. Простейшим методом получения производных для идентификации является каталитическое восстановление [93] до α-аминокислот, которое протекает гладко. N-Гидроксиаминокислоты можно окислять {например, при диспропорционировании по схеме (30)}; они восстанавливают Фелингову жидкость [89]. Известны также изомерные α-аминооксиангидриды [94].



(4) N-Аминопроизводные

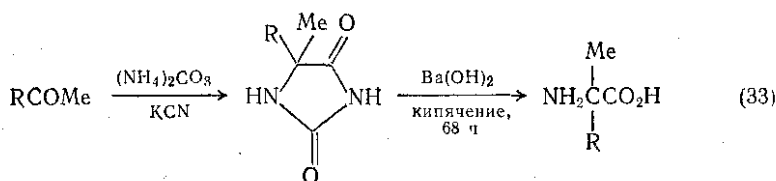
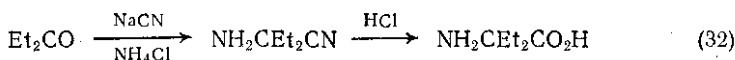
N-Амино-α-аминокислоты (α-гидразинокислоты) представляют значительный интерес как биологически активные аналоги аминокислот. Их можно получать восстановлением гидразонов α-оксокислот, сложных эфиров диазокислот или нитрозопроизводных, реакцией типа синтеза Штрекера, в котором вместо аммиака применяют гидразин, или гидразинолизом α-галогенкарбоновых кислот [95]. В принципе привлекательно получение этих соединений из α-аминокислот путем N-гомологирования, и возможно, этот метод будет развит в дальнейшем. Примером может служить превращение α-аминокислоты в гидразиновый аналог по схеме (31)

[96], которое неожиданно оказалось доказательством конфигурации этого аналога, так как каталитическим гидрогенолизом его можно превратить в исходную α -аминокислоту. Непрямое превращение α -аминокислот в *N*-аминопроизводные с полным обращением конфигурации возможно путем дезаминирования (сохранение конфигурации) в концентрированной соляной кислоте с последующим гидразинолизом (обращение) [97]. Как и предполагалось, α -гидразинокислоты являются цвиттерионными соединениями, легко растворимы в воде и не растворимы в большинстве органических растворителей. Простейшие члены этого класса соединений, по-видимому, быстро плавятся при более низких температурах ($\approx 150-200^\circ\text{C}$), чем простые α -аминокислоты. Ацилирующие агенты атакуют α -гидразинокислоты по обоим атомам азота, однако использование защитных групп дает возможность направить реакцию в желаемое положение [98]. Сложные метиловые эфиры (полученные при обработке метанольным хлоридом водорода) реагируют с азотистой кислотой, образуя нитрозопроизводные, которые при обработке кислотой дают сложные эфиры α -азидокислот [99].



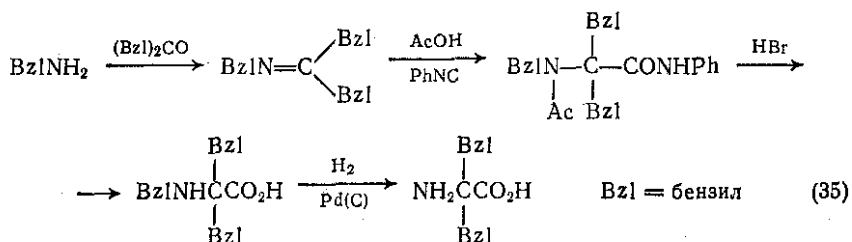
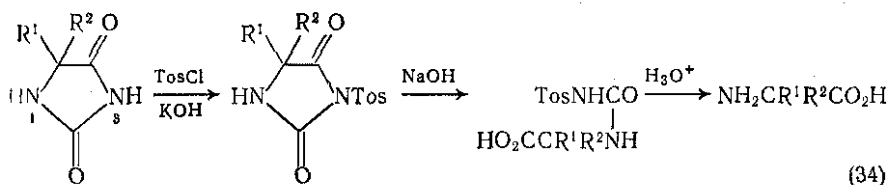
9.6.1.5. α -Модифицированные α -аминокислоты

α -Алкил- α -аминокислоты, из которых наибольший интерес представляют α -метильные соединения, наиболее часто получают из кетонов путем соответствующих модификаций методов Штрекера {например, по схеме (32)} [100] и гидантоинового метода {например, по схеме (33)} [101].



R = 3,4-диметоксибензил

Иногда вследствие стерических препятствий возникают трудности. Так происходит, например, при гидролизе некоторых 5,5-дизамещенных гидантоинов, когда могут потребоваться необычно жесткие условия реакции. Более мягкой процедурой является распад до аминокислоты через 3-тозилное производное {схема (34)} [102]. В последнее время разработано множество других методов (см. [3]); пример, приведенный на схеме (35) [103], представляет, хотя и стерически затрудненный, но успешный случай синтеза.

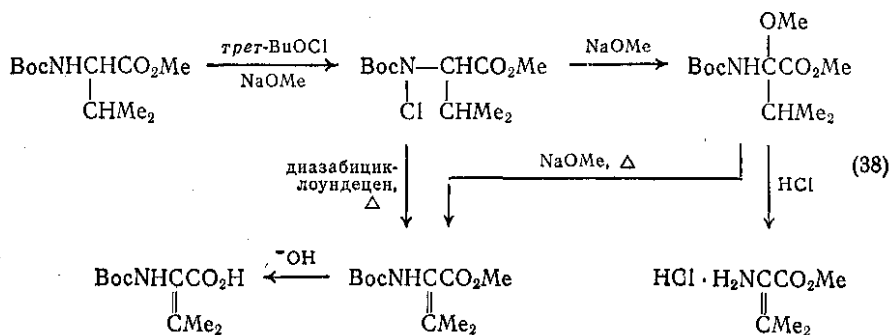
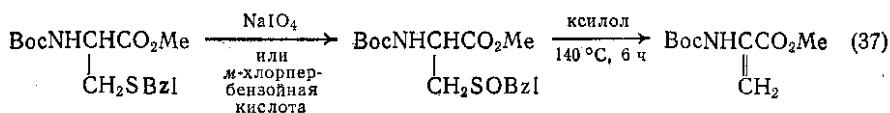
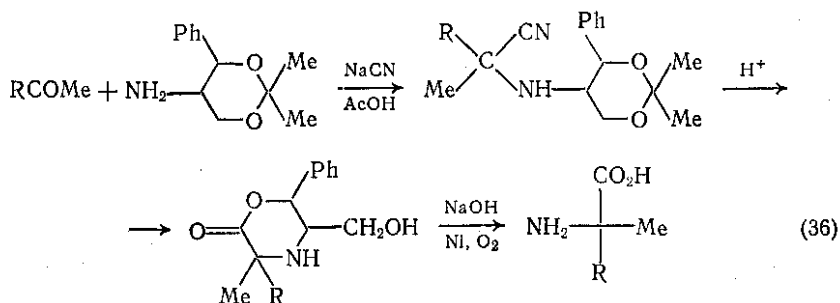


Разделение α -алкиламинокислот (если нужен один из изомеров) — расточительная процедура, поскольку отсутствие α -водорода препятствует рацемизации и делает невозможным повторную обработку ненужного изомера. Более того, ферментативные методы, хотя и применимы в некоторых случаях (см., например, [104]), однако также ограничены. В силу этого здесь особенно интересны асимметрические синтезы {например, модифицированный синтез Штрекера, схема (36)} [105]. Альтернативный подход состоит в разделении асимметрических интермедиатов, как, например, в синтезе α -метилДОФА по Штрекеру [106], где разделение осуществляют на стадии аминонитрила. Поскольку аминонитрил образуется в процессе равновесной реакции, то ненужный изомер после выделения можно рециклизовать.

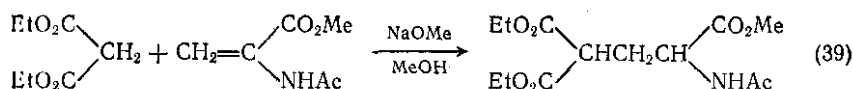
Производные α -гидрокси- α -аминокислот можно получать окислением тетраацетатом свинца сложных эфиров N-ацетилсерина [107] или частичным гидролизом галогеноксазолонов [108].

α,β -Ненасыщенные аминокислоты (дегидроаминокислоты) не обнаружены в свободном виде, но известны в природе как компоненты антибиотиков. 2-Ацетамидокоричную кислоту получают частичным гидролизом соответствующего бензилиденowego оксазола [109]; 2-ацетамидоакриловая кислота образуется при нагревании пировиноградной кислоты с ацетамидом [110]. Для получения

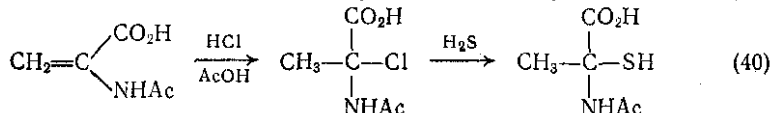
сложных метиловых эфиров N-ацилдегидроаланина использовались различные катализируемые основаниями реакции β-элиминирования производных серина или цистеина с модифицированными боковыми цепями {например, по схеме (37)} [111]. Альтернативный подход состоит в N-хлорировании с последующей обработкой основанием {схема (38)} [112].



Гидрирование производных дегидроаминокислот приводит к защищенным α-аминокислотам (асимметрический синтез аминокислот гидрированием производных дегидроаминокислот в присутствии хирального катализатора — хорошо известный метод [55]); гидролиз приводит к α-оксокислотам, производными которых (как енамины) являются дегидроаминокислоты. Особенно интересны реакции присоединения. В основной среде тиолы и такие реагенты, как диэтилмалонат {схема (39)} [109], вступают в реакцию Михаэля. Хлорид водорода и бромид водорода приводят к α-галоген-α-аминокислотам [113] (в условиях кинетического контроля), которые не были выделены в индивидуальном состоянии, но используются в дальнейшем методе для функционализации при C-α [114, 115] {например, по схеме (40)} [115].



(гидролиз приводит к глутаминовой кислоте)



9.6.1.6. α -Аминокислоты, модифицированные по карбоксильной группе

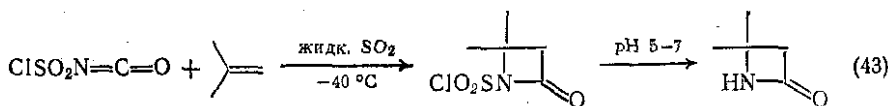
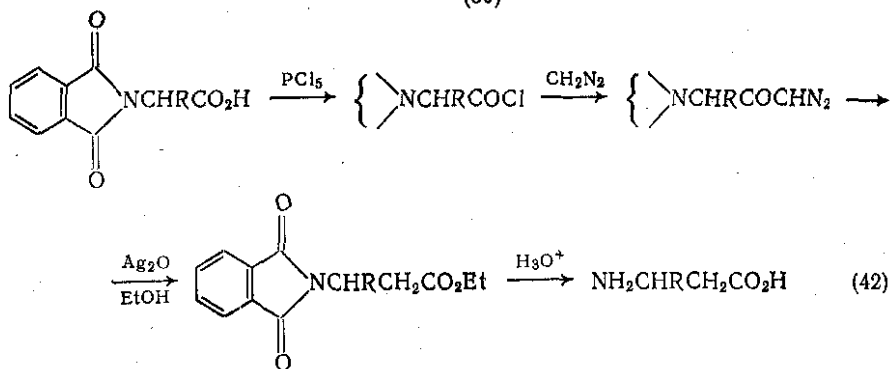
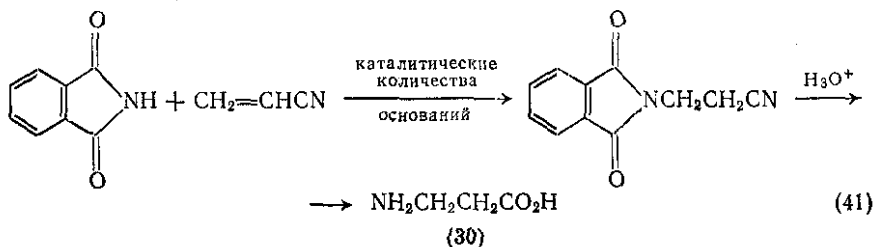
Соли сложных эфиров α -аминокислот — в основном стабильные кристаллические соединения. Так, гидрохлориды метилового, этилового и бензилового эфиров могут быть получены при кипячении α -аминокислоты в спирте в присутствии хлорида водорода [116]. Однако в случае гидрохлорида метилового эфира, обработка α -аминокислоты избытком метанола, в который перед этим был добавлен 1 экв тионилхлорида (т. е. кислый метанольный раствор диметилсульфита), значительно более легкая и быстрая процедура, которая часто дает прекрасные результаты [117]. Бензиловые сложные эфиры удобно выделять в виде *n*-толуолсульфонатов (после получения нагреванием α -аминокислот с бензиловым спиртом и *n*-толуолсульфокислотой в бензоле с азеотропной отгонкой воды) [118]. Соли *трет*-бутиловых эфиров можно получать прямо [119] из аминокислот, однако наиболее широко применяют катализируемую кислотой реакцию *N*-бензилоксикарбониламино-кислот с изобутиленом с последующим гидрогенолизом *N*- α -защиты [120]. Простейшие свободные сложные эфиры аминокислот, полученные после нейтрализации солей эфиров, представляют собой вещества с сильно основными свойствами; они полностью смешиваются с большинством органических растворителей. Метилловые, этиловые, а также бензиловые сложные эфиры быстро разлагаются при нагревании (хотя метилловые и этиловые эфиры можно перегнать с небольшими потерями) и медленно разлагаются даже при хранении в холодильнике, что ведет в основном к диоксопипепсидам. Однако *трет*-бутиловые сложные эфиры возможно перегнать без потерь, и они могут храниться при комнатной температуре без изменений. При реакциях метиловых и этиловых сложных эфиров с аминами, гидроксиламином, гидразином и т. д., образуются α -аминоамиды, гидроксамовые кислоты, гидразиды и т. д. Восстановление литийалюминийгидридом приводит к аминокислотам [121]. Аминогруппу можно обычным образом ацилировать, сульфонилировать и т. д.; трансформация функциональных групп дает подход к сложным эфирам с другими азотсодержащими заместителями в α -положении. Например, этиловый эфир глицина можно превратить в этилдиазоацетат [122] (обработка

азотистой кислотой), этилизоцианатоацетат [123] (обработка фосгеном), этилизотиоцианатоацетат [124] (реакция с дисульфидом углерода с последующей обработкой хлоридом ртути) и в этилизоцианатоацетат (формилирование с последующей обработкой фосгеном) [125].

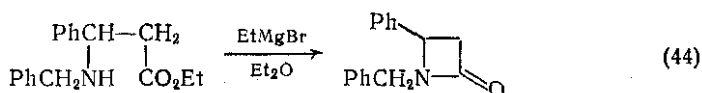
Гидрохлориды хлорангидридов α -аминокислот получают обработкой аминокислоты пентахлоридом фосфора в тетрахлориде углерода [126].

9.6.2. β -АМИНОКИСЛОТЫ

β -Аминокислоты, простейшим и прекрасно известным примером которых служит β -аланин (30), можно получать различными общими методами [127], включая присоединение азотных нуклеофилов к α,β -ненасыщенным кислотам, сложным эфирам, нитрилам {схема (41)} [128], или гомологизацией по Арндту—Эйстерту N-защищенных α -аминокислот, и особенно фталоильных производных, которые большей частью дают кристаллические интермедиаты {схема (42)} [129]. Сам β -аланин удобно получать перегруппировкой сукцинимидов по Гофману [130]. Циклоприсоединение хлорсульфонилоцианата к олефинам [131] {например, по схеме (43)} дает в принципе очень удобный подход, так как β -лактамы легко гидролизуются до β -аминокислот.

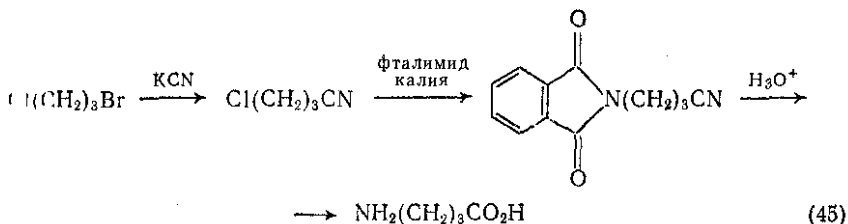


β-Аминокислоты — цвиттерионные соединения; их основные физические характеристики сходны с таковыми для α-аминокислот, но они несколько более основны и менее кислы (β-аланин имеет pK_a 3,55 и 10,24). Реакции β-аминокислот с простыми ацилирующими и алкилирующими реагентами и т. д. ничем не примечательны. При нагревании до 200 °С они теряют аммиак и образуют ненасыщенные кислоты. Превращениями β-аминокислот можно синтезировать шестичленные аналоги некоторых пятичленных гетероциклов, образуемых из α-аминокислот, однако образование цикла бывает уже не всегда столь легко, и при обработке фосгеном, например, N-карбоксидангидриды обычно не получаются. Наиболее типичными гетероциклическими производными служат β-лактамы, но их нельзя получить непосредственно из β-аминокислот. Некоторые N-алкил-β-аминоэфиры циклизуются при обработке реактивом Гриньяра {схема (44)} [132], однако выходы продуктов невысоки, поэтому важнее другие подходы [133]. Особая значимость имеет использование высоко реакционноспособных β-лактамных систем [134], хотя с тем, что они присутствуют в пенициллиновых и цефалоспориновых группах антибиотиков которые будут рассмотрены в другом месте (см. гл. 23.5).



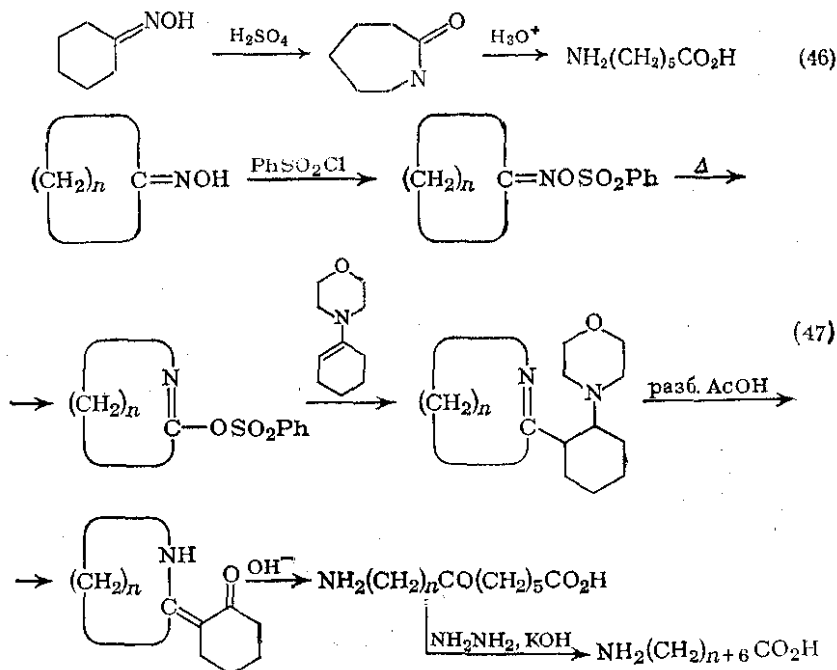
9.6.3. ОТ γ- ДО ω-АМИНОКИСЛОТ

γ-Аминомасляную кислоту можно получить несколькими путями, исходя из 1,2-дигалогенпропанов {схема (45)} [135], или гидролизом ее лактама — пирролидона, полученного электролитическим восстановлением сукцинимиды, или же действием аммиака на γ-бутиролактон [136].



Гидролиз лактамов дает важный общий подход к высшим α-аминокислотам, так как лактамы получают перегруппировкой циклических систем. Так, оксим циклогексанона перегруппируется [137] при обработке серной кислотой в капролактам; гидролиз дает ε-аминокапроновую кислоту {схема [138]}. Развитие метода, который является общим для ω-ами-

нокислот с длинной цепью (содержащей 12—18 углеродных атомов) иллюстрировано на схеме (47) [139].



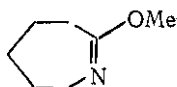
γ -, δ - ... ω -Аминокислоты являются, как α - и β -аминокислоты, цвиттерионными соединениями со сходными основными свойствами, однако нарастающее разделение аминной и карбоксильной функций приводит к ослаблению их взаимного влияния. Так, γ -аминомасляная кислота имеет значения pK_a 4,03 и 10,56 (ср. с данными для β -аланина и глицина). Характерное принципиальное отличие состоит в том, что γ - и δ -аминокислоты при нагревании теряют воду, давая лактамы, а высшие члены серии образуют полимеры.

Пяти- и более членные лактамы имеют важное промышленное значение, как исходные соединения для получения полимеров. Например, при полимеризации капролактама при нагревании в различных условиях образуется найлон-6 (31). Поэтому получение [140], химия [140] и полимеризация [141] этих лактамов явились предметом интенсивного исследования, причем большая часть результатов представлена только в патентной литературе. Все эти соединения — циклические амиды, и имеют соответствующие химические свойства, однако соединения со средним размером цепи несколько более нуклеофильны, чем типичные ациклические алифатические амиды. Например, капролактаму можно с хорошим выходом метилировать по кислороду с образованием простого лактамного эфира (32) или по азоту, в зависимости от условий реакции.

Также протекает ацилирование, галогенирование и нитрозирование по азоту.



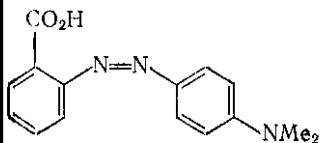
(31)



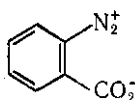
(32)

9.6.4. АМИНОАРОМАТИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ

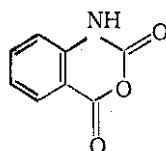
Аминобензойная (антраниловая) и *n*-аминобензойная кислоты имеют существенное биологическое значение. Антраниловая кислота служит интермедиатом в различных путях биосинтеза; аминобензойная кислота участвует в комплексе биосинтеза витаминов группы В и служит бактериальным фактором роста, для которого сульфамидные препараты являются антагонистами. Антраниловую кислоту удобно получать перегруппировкой Гофмана имида [142]; *n*- [143] и *m*-изомеры получают восстановлением соответствующих нитробензойных кислот. Эти три аминобензойные кислоты слабо растворимы в воде, растворимы в органических растворителях и даже в эфире; они плавятся при более низких температурах (*o*- 144°C; *m*- 174°C, *n*- 186°C), чем алифатические аминокислоты, и возгоняются. Эти свойства подтверждают неполное превращения в цвиттерионную форму, что не удивительно с точки зрения подавления нуклеофильности аминогруппы ароматическим ядром (pK_a для *o*- 2,05, 4,95; для *m*- 3,07; 4,73; для *n*- 4,64). Все три изомера имеют в общем сходные химические свойства, ожидаемые для соединений с ароматическими амино- и оксильными группами. Так, антраниловую кислоту можно обычным способом диазотировать {диазониевая соль при взаимодействии с диметиланилином даст метиловый красный (33) [144]}; обработка сульфидом натрия дает после восстановительного расщепления тиосалициловую кислоту [145]. Диазотирование в безводной среде органическим нитритом приводит к цвиттерионному пищевому карбоксилату (34), термическое разложение которого служит удобным методом генерации дегидробензола [146]. Наконец, функциональные группы в антраниловой кислоте хорошо расположены для образования гетероциклов, и, например, реакция с фосгеном дает изатоевый ангидрид [147] (35).



(33)



(34)



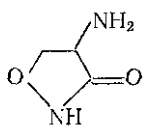
(35)

ЛИТЕРАТУРА

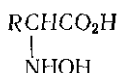
1. J. P. Greenstein and M. Winitz, «Chemistry of the Amino Acids», Wiley, New York, 1961 [Дж. Гринштейн, М. Виниц. Химия аминокислот и пептидов. — Пер. с англ. Под ред. М. М. Шемякина. М., Мир, 1965].
2. T. Wieland, R. Muller, E. Niemann, L. Birkhofer, A. Schöberl, A. Wagner, and H. Söll, in «Methoden der Organischen Chemie» (Houben-Weyl), 4th edn., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958, vol. XI/2, chapter 2.
3. J. H. Jones, in «Amino-acids, Peptides and Proteins» (Specialist Periodical Reports), The Chemical Society, London, 1969, 1, 1; B. W. Bycroft, *ibid.*, 1970, 2, 1; *ibid.*, 1971, 3, 1; *ibid.*, 1972, 4, 1; P. M. Hardy, *ibid.*, 1974, 5, 1; G. C. Barrett, *ibid.*, 1975, 6, 1; *ibid.*, 1976, 7, 1.
4. D. T. Elmore, Ann. Reports, 1961, 58, 300; R. C. Sheppard, *ibid.*, 1963, 60, 448; H. D. Law, *ibid.*, 1965, 62, 389; *ibid.*, 1966, 63, 517; *ibid.*, 1967, 64B, 451.
5. N. V. Sidgwick, «The Organic Chemistry of Nitrogen», 3rd edn., ed. I. T. Millar and H. D. Springall, Clarendon Press, Oxford, 1966, chapter 6.
6. G. Palaki, «Techniques of Thin-Layer Chromatography in Amino Acid and Peptide Chemistry», 2nd English edn., Ann Arbor-Humphrey Science, Ann Arbor, Michigan, 1969.
7. M. D. Waterfield and J. Bridgen, in «Instrumentation in Amino Acid Sequence Analysis», ed. R. N. Perham, Academic Press, London, 1975.
8. W. M. Carrison, Radiation Res. Rev., 1972, 3, 305.
9. D. A. Bender, «Amino Acid Metabolism», Wiley, Chichester, 1975.
10. H. B. Vickery, Adv. Protein Chem., 1972, 26, 81.
11. H. B. Vickery and C. L. A. Schmidt, Chem. Rev., 1931, 9, 169.
12. J. S. Fruton, «Molecules and Life», Wiley-Interscience, New York, 1972, p. 108.
13. L. Fowden, D. Lewis, and H. Tristram, Adv. Enzymol., 1967, 29, 89.
14. J. P. Scannell and D. L. Pruess, in «Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins», ed. B. Weinstein, Marcel Dekker, New York, 1974, vol. 3, p. 189.
15. L. Fowden, Prog. Phytochem., 1970, 2, 203.
16. «Handbook of Biochemistry; Selected Data for Molecular Biology», 2nd edn., ed. H. A. Sober, Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio, 1970, section B.
17. «Data for Biochemical Research», 2nd edn., ed. R. M. C. Dawson, D. C. Elliott, W. H. Elliott, and K. M. Jones, Clarendon Press, Oxford, 1969, Section 1.
18. Biochemistry, 1975, 14, 449.
19. Cm. cc. 1, vol. 1, chapter 4.
20. E. J. Cohn and J. T. Edsall, «Proteins, Amino Acids and Peptides as Ions and Dipolar Ions», Reinhold, New York, 1943.
21. Y. Grenie, J. C. Lassegues, and C. Garrigou-Lagrange, J. Chem. Phys., 1970, 53, 2980.
22. B. W. Bycroft and T. J. King, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 652.
23. L. Fowden, P. M. Scopes, and R. N. Thomas, J. Chem. Soc. (C), 1971, 833.
24. A. B. Mauger, F. Irreverre, and B. Witkop, J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, 2019.
25. J. Kollonitsch, A. N. Scott, and G. A. Doldouras, J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, 3624.
26. M. Akhtar and P. M. Jordan, Tetrahedron Letters, 1969, 875.
27. Cm. cc. 1, p. 85.
28. C. Toniolo and A. Signor, Experientia, 1972, 28, 753.
29. R. J. Block, Chem. Rev., 1946, 38, 502.
30. I. T. Harrison and S. Harrison, «Compendium of Organic Synthetic Methods», Wiley, New York, 1974, vol. II, p. 248.
31. «Synthetic Production and Utilization of Amino Acids», ed. T. Kaneko, Y. Izumi, I. Chibata, and T. Itoh, Wiley, New York, 1974.
32. Org. Synth. Coll. Vol. 3, 1955, 848.

10. Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1941, 21 [E. K. Кендалл, Б. Ф. МакКензи. Синтезы орг. препаратов, сб. 1. — Пер. с англ./Под ред. Б. А. Казанского. М., Издательство, 1949, с. 20].
11. См. сс. 1, vol. 1, p. 698.
12. Org. Synth. Coll. Vol. 2, 1943, 489 [X. Джиллесси, X. Снайдер. Синтезы орг. препаратов, сб. 2. — Пер. с англ./Под ред. Б. А. Казанского. М., Издательство, 1949, с. 496].
13. N. H. Khan and A. R. Kidwai, J. Org. Chem., 1973, 38, 822.
14. K. Ninomiya, T. Shioiri, and S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1974, 22, 1398.
15. A. I. Meyers, «Heterocycles in Organic Synthesis», Wiley, New York, 1974.
16. H. Finkbeiner, J. Org. Chem., 1965, 30, 3414.
17. L. Horner and H. Schwann, Annalen, 1955, 591, 99.
18. S. Hase, R. Kiyoi, and S. Sakakibara, Bull. Chem. Soc. Japan, 1968, 41, 1266.
19. См. сс. 1, vol. 3, p. 2407.
20. H. R. Snyder and C. W. Smith, J. Amer. Chem. Soc., 1944, 66, 350.
21. N. F. Albertson and B. F. Tullar, J. Amer. Chem. Soc., 1945, 67, 502.
22. A. Galat, J. Amer. Chem. Soc., 1947, 69, 965.
23. H. M. Kissman and B. Witkop, J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 1967.
24. O. A. Moe and D. T. Warner, J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 2763.
25. «Diethyl acetamidomalonate and ethyl acetamidocynoacetate», distributed by Winthrop Laboratories, New York (73 ссылки).
26. A. Berger, M. Smolarsky, N. Kurn, and H. R. Bosshard, J. Org. Chem., 1973, 38, 457; H. R. Bosshard and A. Berger, Helv. Chim. Acta, 1973, 56, 1838.
27. W. Vaalburg, J. Strating, M. G. Woldring, and H. Wynberg, Synth. Comm., 1972, 2, 423.
28. D. Hoppe and U. Schöllkopf, Annalen, 1972, 763, 1.
29. K. Ogura and G. Tsuchihashi, J. Amer. Chem. Soc., 1974, 96, 1960.
30. S. Yamada, T. Oguri, and T. Shioiri, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 623.
31. S. L. Miller, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 2351.
32. J. D. Morrison and H. S. Mosher, «Asymmetric Organic Reactions», Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1971, chapter 7 [Дж. Д. Моррисон, Г. С. Мошер. Асимметрические органические реакции. М., Мир, 1973, гл. 7].
33. P. J. Corey, R. J. McCaully, and H. S. Sachdev, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 1176.
34. См. сс. 1, vol. 1, chapter 9.
35. K. Vogler and P. Lanz, Helv. Chim. Acta, 1966, 49, 1348.
36. J. W. Westley, in «Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins», ed. B. Weinstein, Marcel Dekker, New York, 1971, vol. 1, p. 1.
37. См. сс. 31, p. 43.
38. S. Yamada, S. Kinoshita, T. Tsunoda, and K. Aida, «The Microbial Production of Amino Acids», Wiley, New York, 1972.
39. См. сс. 31, p. 103.
40. См. сс. 31, p. 197.
41. J. Olah and J. Welch, Synthesis, 1974, 652.
42. S. C. C. Wu, and S. Yamada, Tetrahedron Letters, 1971, 2283.
43. J. T. Edsall, Adv. Protein Chem., 1945, 2, 277.
44. См. сс. 1, vol. 3, p. 2589.
45. J. Clarke, N. A. Hampson, J. B. Lee, J. R. Morley, and B. Scanlon, J. Chem. Soc., 1970, 815.
46. J. Hönberg and R. Moubacher, Chem. Rev., 1952, 50, 261.
47. J. McCaldin, Chem. Rev., 1960, 60, 39.
48. M. Weigle, J. F. Blount, J. P. Teng, R. C. Czajkowski, and W. Leimgruber, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 4052; M. Weigle, S. L. De Bernardo, J. P. Teng, and W. Leimgruber, ibid., 1972, 94, 5927.
49. M. L. Anhourry, M. Arickx, P. Crooy, R. De Neys, and J. Eliaers, J. C. S. Perkin I, 1974, 191.
50. P. Quitt, J. Hellerbach, and K. Vogler, Helv. Chim. Acta, 1963, 46, 327.
51. J. R. McDermott and N. L. Benoiton, Canad. J. Chem., 1973, 51, 1915.
52. A. H. Mauger and B. Witkop, Chem. Rev., 1966, 66, 47.

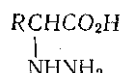
и их эфиры (4), диазокислоты и их эфиры (5) и диэфиры азидо-карбоновых кислот (азодиэфиры) (6) уже частично рассматри-вались (см., например, разд. 6.5.3 и 6.5.4);



(1)

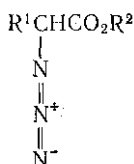


(2)

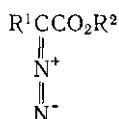


(3)

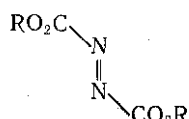
химия этих соединений будет обсуждена лишь вкратце. Более подробно будут рассмотрены нитрозокислоты и их эфиры (7), тау-томерные им гидроксиминокислоты (8), а также нитрокислоты и их эфиры (9).



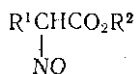
(4)



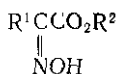
(5)



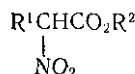
(6)



(7)



(8)



(9)

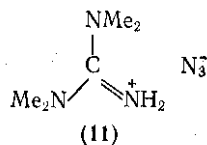
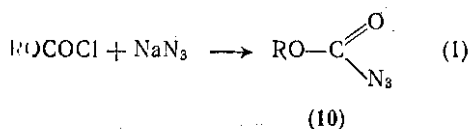
9.7.1. АЗИДОКИСЛОТЫ И ИХ ЭФИРЫ

Химия эфиров азидоуксусной кислоты (азидоформатов) (10) интенсивно исследована и используется, гораздо менее изучена химия других производных азидокарбоновых кислот. Вследствие этого целесообразно рассматривать оба названных типа соединений отдельно.

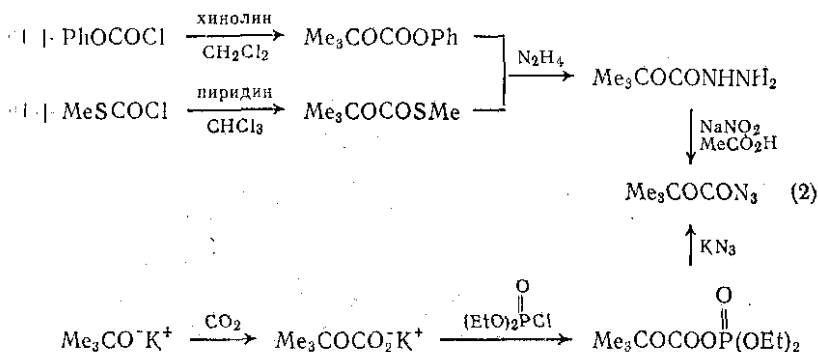
9.7.1.1. Эфиры азидоуксусной кислоты

Саму азидоуксусную кислоту (10, $\text{R} = \text{H}$) получить не удается, однако соответствующие сложные эфиры (10) можно получать [2] реакцией эфира хлоруксусной кислоты с азидом металла, например азидом натрия {схема (1)}, или азидом тетраметилгуанидина (11) [3]. Альтернативно, азиды можно синтезировать из соответствующего алкоксикарбонилгидразина (карбазата) действием азотистой кислоты; на схеме (2) представлена последовательность превращений [4], ведущая к *трет*-бутиловому эфиру

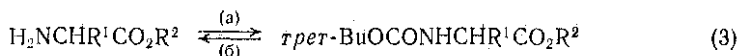
азидоумравьиной кислоты. Сходный метод использован также при синтезе бензгидрилового эфира азидоумравьиной кислоты [5].



Низшие эфиры азидоумравьиной кислоты (10) представляют перегоняемые жидкости, которые иногда при нагревании взрываются со взрывом (10, R = Et, т. кип. 114°C, 25°C при рт. ст.; 10, R = Bu-трет, т. кип. 73—76°C, однако 10, R = Ph, т. пл. 37—39°C). У этих соединений имеются два типа термических реакций: в одних они ведут себя как смешанные анды, в других — как азиды или служат источником ацилов. Примером первого типа реакций может служить получение трет-бутоксикарбонильных производных аминов и аминокислот [6]; эта реакция находит некоторое применение, что связано с легкостью отщепления трет-бутоксикарбонильной группы действием кислот {схема (3)}. Наибольшее использование

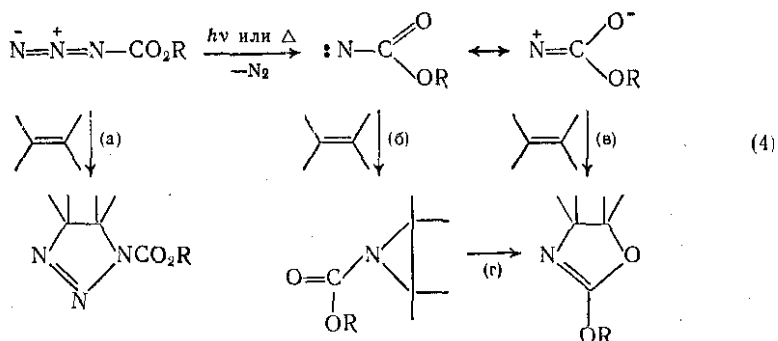


получила для защиты аминогрупп в виде трет-бутоксикарбонильного производного, а также при синтезе п-метоксибензгидрилового эфира азидоумравьиной кислоты [7]. Другие алкоксикарбонильные производные получают преимущественно при использовании соответствующих хлорформатов.

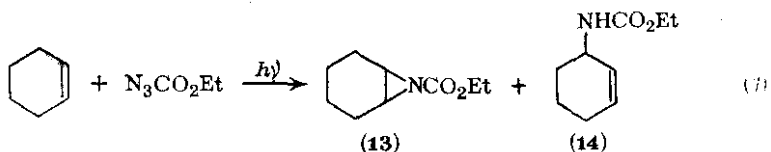
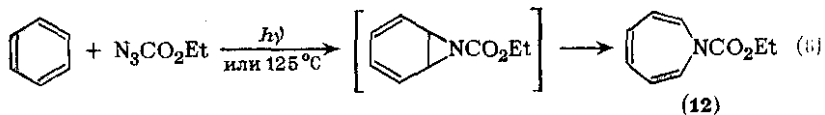
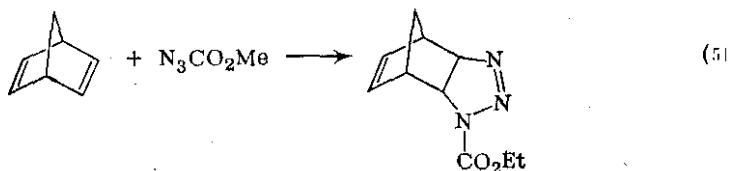


(a) трет-BuOCON₃ и MgO (R²=H) или Et₃N (R²=Alk)

(b) HCl, MeCO₂H или HBr, MeCO₂H в Et₂O, EtOAc или MeNO₂

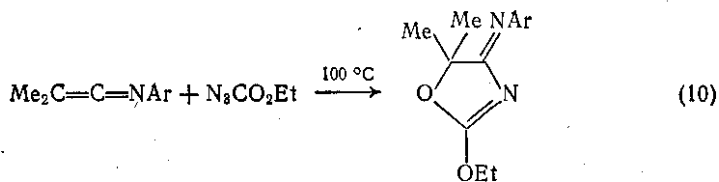
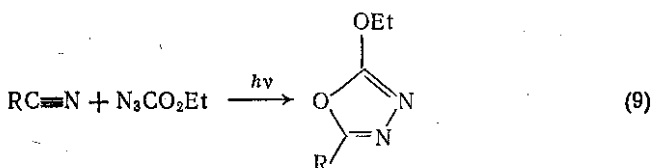
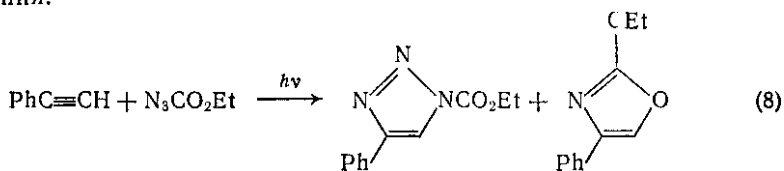


Азидная группа азидоформатов вступает в реакцию с высоко активными олефинами, например норборнадиеном [8], давая продукт 1,3-дипольного циклоприсоединения {схема (4), путь (а) и схема (5)}, который, однако, при нагревании перегруппировывается. Термическое или фотохимическое расщепление азидоформатов приводит к алкоксикарбонилнитренам (см. гл. 6.6), которые взаимодействуют с олефинами с образованием N-алкоксикарбониллазиридинов {схема (4), путь (б)} или продуктов реакции циклоприсоединения, в которой алкоксикарбонилнитрен реагирует как 1,3-диполи {схема (4), путь (в)}. Типичными реакциями этого типа являются синтез [9] производных азепина (12) {схема (6)} и получение [10] аддукта с циклогексеном (13) {схема (7)}. В последнем примере наряду с азиридином (13) образуется продукт внедрения нитрена по связи C—H (14).



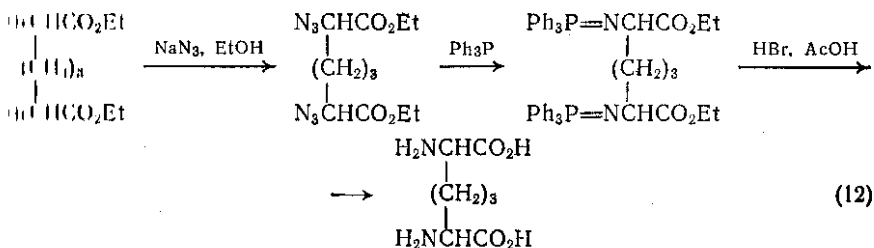
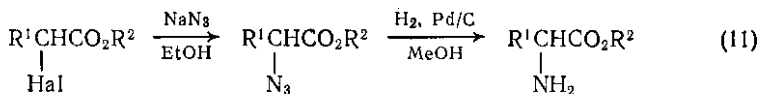
Другие примеры включают реакции ацилнитренов, где они ведут себя как 1,3-диполи {схема (4), путь (в)}; аддукты подобного типа были получены из ацетиленов {схема (8)} [11], нитри-

ов {схема (9)} [12] и кетениминов {схема (10)} [13]. Отмечено, однако, что в случае нитрилов те же продукты могут образовываться скорее в результате [1,3]-сигматропной перегруппировки промежуточного трехчленного циклического соединения [схема (1), путь (б) + (г)], чем в результате прямой реакции циклопри-
соединения.



9.7.1.2. α - и β -Азидокислоты и их эфиры

Реакция α -галогенэфиров с азидом натрия в этаноле или ацетоне ведет к соответствующим α -азидоэфирам [14]; аналогично в присутствии 1 экв карбоната калия реагируют α -галогенокислоты [15]. α -Азидоэфиры обычно применяют для синтеза α -аминокислот [16]. β -Азидоэфиры {схемы (11), (12)} [16].

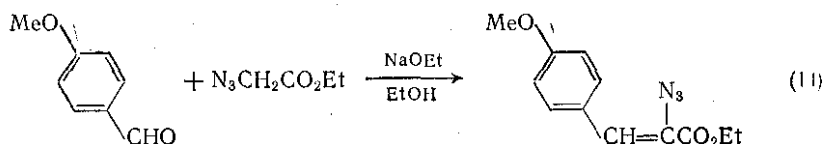
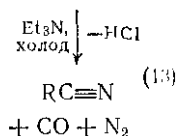
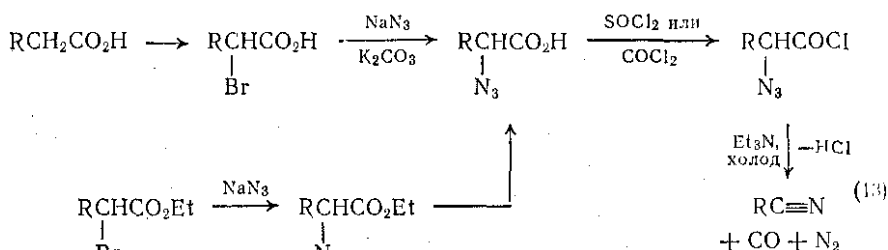


α -Амидокислоты использовались для получения соединений, содержащих на один атом углерода меньше, чем соответствующие

карбоновые кислоты [15]. Последовательность реакций представлена на схеме (13); этот путь служит альтернативой методу Барбье — Виланда.

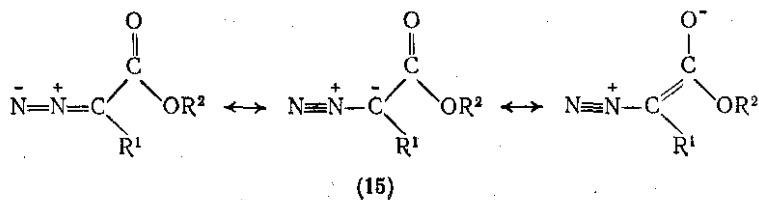
α -Метиленовая группа эфиров α -азидоуксусной кислоты активирована к образованию карбаниона; сообщалось [17] о реакции конденсации с *p*-метоксibenзальдегидом, протекающей по схеме (14).

Прочие азидокислоты и эфиры получают из соответствующих галосоединений замещением галогена азид-анионом; другим общим методом синтеза этих соединений служит присоединение [18] азотистоводородной кислоты к α,β -ненасыщенной кислоте, ведущее к образованию β -азидокислоты.



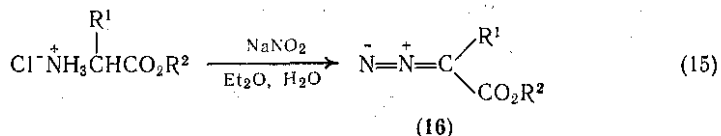
9.7.2. ЭФИРЫ ДИАЗОКИСЛОТ

Химия эфиров α -дiazокарбоновых кислот уже обсуждалась при рассмотрении diaзоалканов в гл. 6.5, и здесь мы рассмотрим этот вопрос лишь кратко. Простые diaзоалканы являются высокоактивными соединениями, получаемыми обычно только в растворе (см. гл. 6.5), но эфиры α -diazокислот стабилизированы сопряжением (15) и в силу этого их можно легко синтезировать. Низшие представители diaзоэфиров представляют собой желтые маслянистые жидкости, которые могут перегоняться при пониженном давлении, хотя их часто используют без перегонки (см. разд. 6.5.3.1).

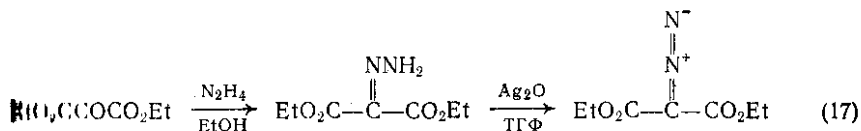
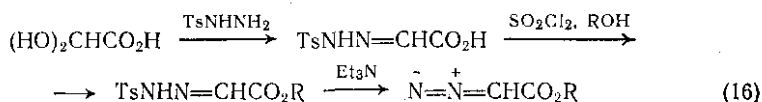


9.7.2.1. Методы получения эфиров диазокислот

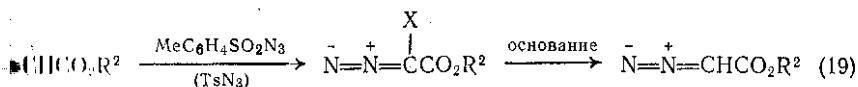
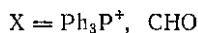
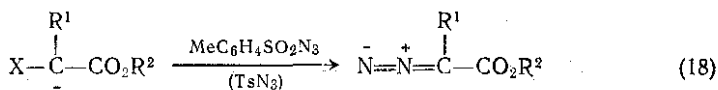
Наиболее часто для синтеза эфиров диазокислот используют нитрозирование эфиров α -аминокислот {схема (15)}; этиловый эфир диазоуксусной кислоты (16, $R^1 = H$, $R^2 = Et$) был первым синтезированным алифатическим диазосоединением [19].

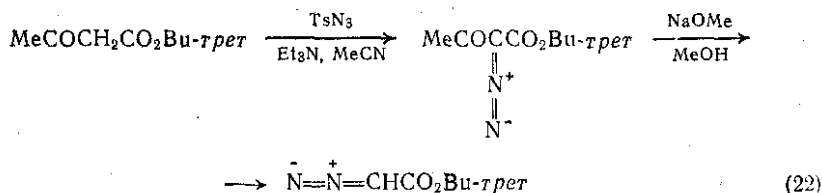
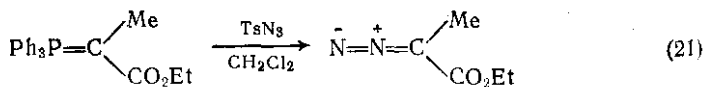
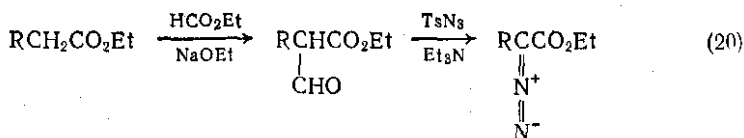


Альтернативно, диазогруппа может быть получена через сульфонилгидразон, как показано на схеме (16); этот метод успешно [20] использован, например, при наличии в группе R двойной связи. В простейшем варианте {схема (17)} гидразон диэтилмезоксалата реагирует оксидом серебра, получая диэтилдiazомалонат [21]

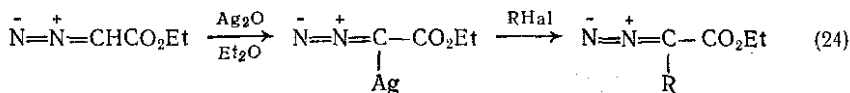
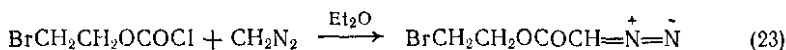


α Диазогруппу можно непосредственно вводить в активированные эфиры, такие, как β -оксоэфиры, используя реакцию *m*-толуолсульфонилгидазида с соответствующим карбанионом. Можно использовать два общие типа реакций: (а) реакции, в которых активирующая группа X отщепляется одновременно с образованием эфира {схема (18)}, и (б) реакции, в которых сначала отщепляется протон, а затем на второй стадии отщепляется активирующая группа X {схема (19)}. Примеры реакций обоих типов приведены в схемах (20) [22], (21) [23] и (22) [24].

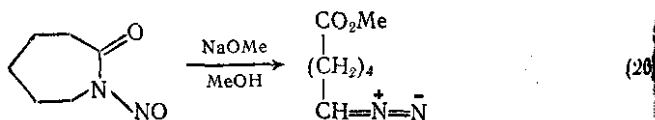
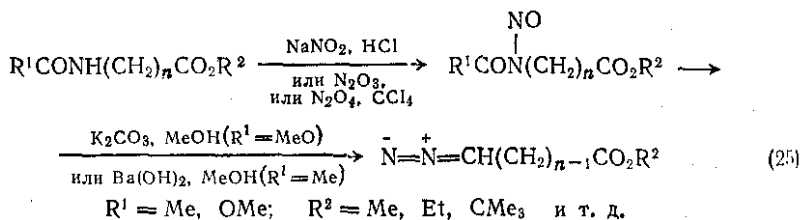




Эфиры α -дiazокислот можно получать также ацилированием [25] diaзоалканов эфиром хлормуравьиной кислоты {схема (23)} или алкилированием [26] серебросодержащих производных этил diaзоацетата бензил- или аллилгалогенидами {схема (24)}.



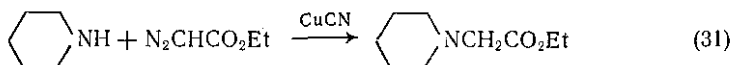
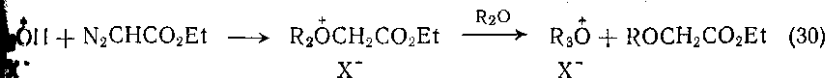
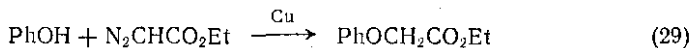
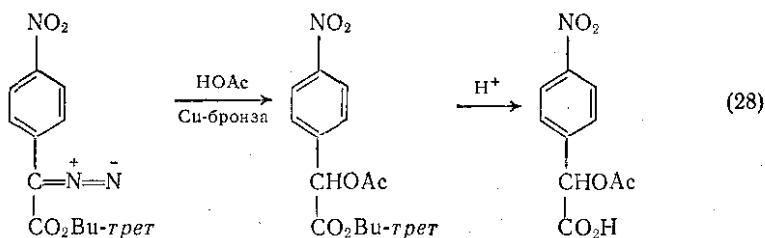
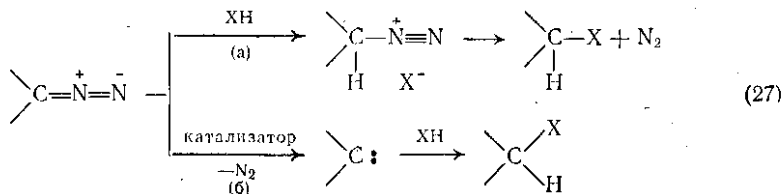
Несопряженные эфиры diaзокислот можно синтезировать [27] методами, аналогичными используемым для получения diaзоалканов, а именно нитрозированием соответствующего ациламиноэфира с последующей реакцией образующегося нитрозопроизводного с основанием {схема (25)}. Аналогично можно получать [28] эфиры ω -diazокислот путем катализируемого основаниями раскрытия кольца N-нитрозолактамов {схема (26)}.



9.7.2.2. Реакции эфиров диазокислот

Большинство реакций эфиров диазокислот относятся к двум основным типам: а) внедрение производных карбенов по связи X—Y и б) реакции циклоприсоединения либо самих эфиров, либо производных карбенов к олефинам и другим ненасыщенным соединениям.

Реакции внедрения по кислотным связям X—H часто не требуют катализа и могут протекать через образование соли диазокарбена с последующим нуклеофильным замещением {путь (а) на схеме (27)}; другие реакции внедрения протекают лишь в присутствии катализатора, по-видимому, через промежуточное образование карбенов или карбеноидов {путь (б) на схеме (27)}. Примеры реакций внедрения по разным типам связей O—H даны на схемах (28)—(30) [29, 30]. В нескольких случаях удалось синтезировать α-аминокислоты путем реакций внедрения по связи C—H аминов {схема (31)} [31], хотя этот путь и не обладает особой синтетической значимостью.

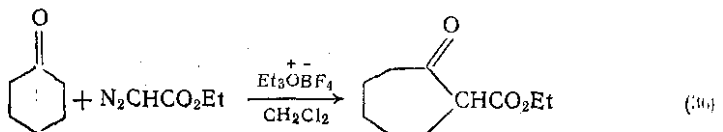
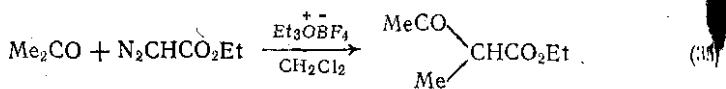
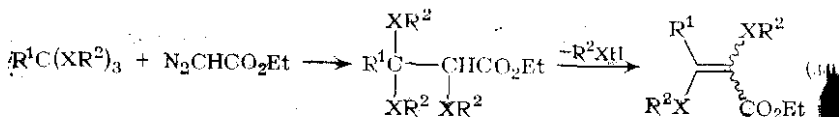
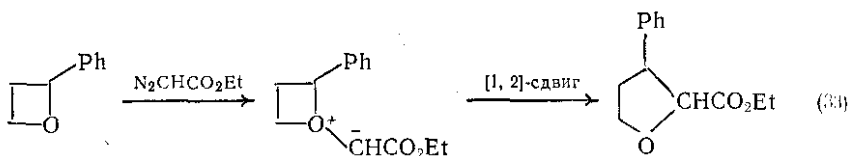
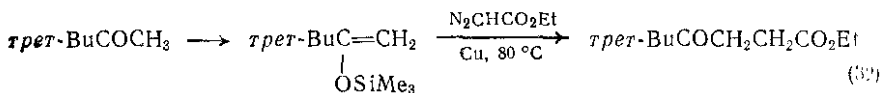


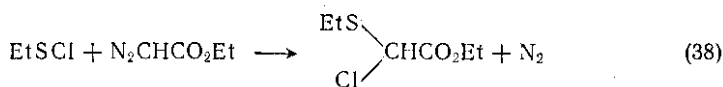
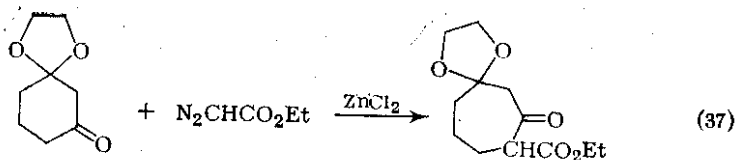
Большую группу реакций составляют реакции внедрения по различным связям C—X, где X — атомы H, O, S или C. С хорошим успехом проходят реакции внедрения по связи C—H таких, например, соединений, как кетоны, протекающие через триметилсилиловые производные соответствующих енолов {схема (32)} [32]. Реакции внедрения по связям C—O и C—S простых эфиров или тиоэфиров вступают во

взаимодействие с диазоэфирами в том случае, если первоначально образовавшиеся илidy подвергаются затем [1,2]-перегруппировке (или перегруппировке более высокого порядка), как, например, показано на схеме (33) [33]. Подобные реакции могут иметь место и в случае ортоэфиров или их серусодержащих аналогов {схема (34)} [34]. Наибольший интерес в препаративном отношении представляют реакции внедрения по связям C—CO кетонов; при тщательном соблюдении условий проведения эти реакции проходят с высокими выходами продуктов. Превращение обычно проводят в присутствии катализатора, фторбората триэтилоксония или кислот Льюиса, например хлорида цинка или трихлорида алюминия; примеры приведены на схемах (35)—(37) [35].

Отмечены реакции и с другими типами связей X—Y, например этиловый эфир диазоуксусной кислоты внедряется по связи S—C сульфенилхлоридов {схема (38)} [36].

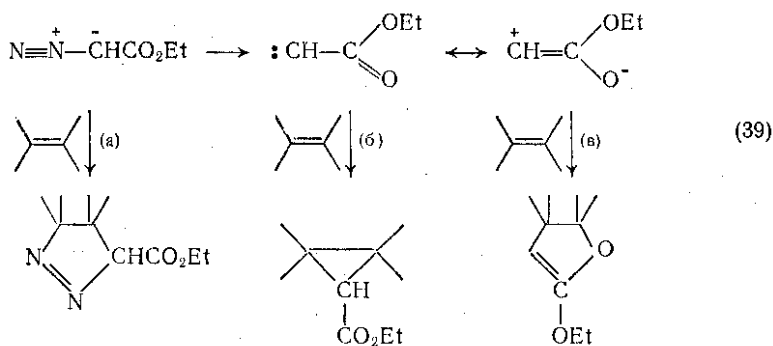
Существуют три типа реакций циклоприсоединения по кратным связям, аналогично тому, как это имеет место в случае азидоформилатов. Эфиры α -диазоуксусной кислоты могут реагировать, во-первых, как 1,3-диполи {путь (а) на схеме (39)}; во-вторых, выступать как источники ацилкарбенов, которые присоединяются к олефинам с образованием, например, циклопропанов {путь (б) на схеме (39)}; и в-третьих, вести себя как 1,3-диполи, приводя к гетероциклическим аддуктам {путь (в) на схеме (39)}.



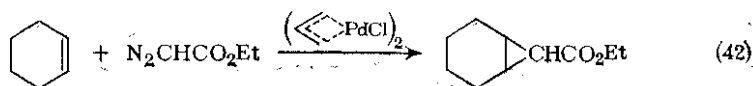
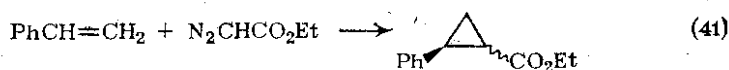
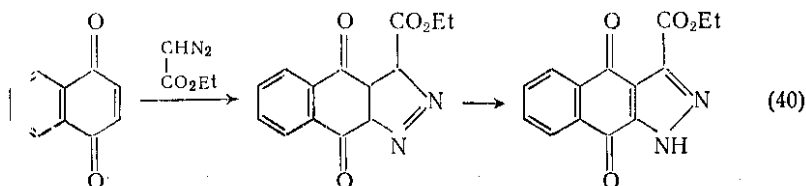


Многочисленные три типа реакций иллюстрируются на схеме (39) на примере взаимодействия с олефинами.

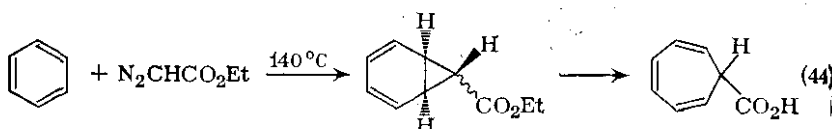
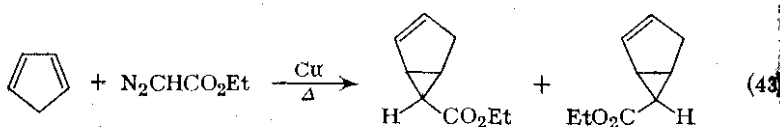
Реакции первого типа [путь (а) на схеме] относительно незначительны, поскольку для их протекания необходимы условия, при которых образуются карбены; примером может служить реакция



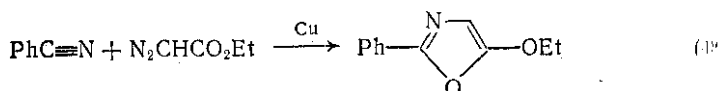
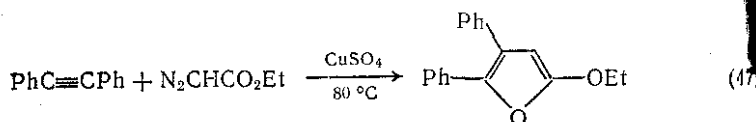
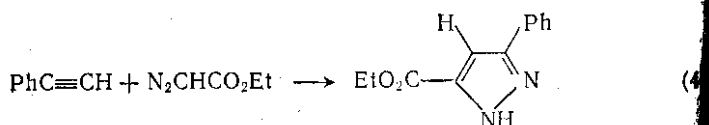
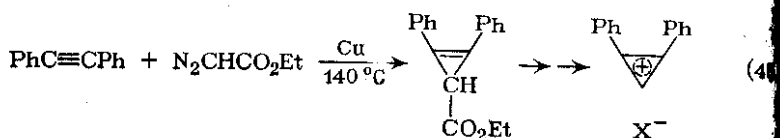
на схеме (40) [37]. Большинство реакций циклоприсоединения протекает либо при повышенных температурах, либо в присутствии меди и других катализаторов и приводит к циклопропанам {путь (б) на схеме (39)}. Этот путь представляет собой удобный общий метод синтеза широкого ряда производных циклопропана, например по схемам (41) и (42) [38, 39].



Реакции с диенами {схема (43)} [40] и даже с ароматическими системами {схема (44)} также приводят к циклопропановым производным, и это удобный путь к циклогептатриеновым и тропилиновым системам [41].



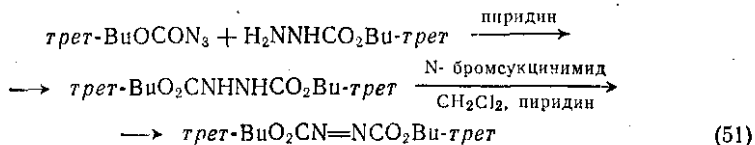
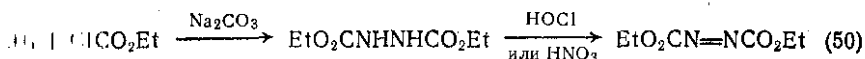
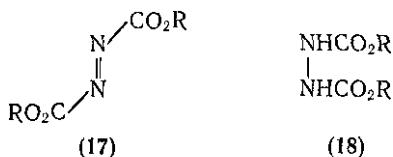
Реакции циклоприсоединения второго типа {путь (б) на схеме (39)} идут также с производными ацетилена; они использованы [42] в синтезе циклопропенил-катионов {схема (45)}. В общем случае ацетилены могут давать все три типа продуктов циклоприсоединения {см. схему (39)}; направление реакции зависит от условий проведения процесса и структуры применяемых реагентов; примеры реакций, протекающих по путям (а) и (в), даны соответственно на схемах (46) [43] и (47) [44]. Присоединение к нитрильной группе происходит по пути (в), как показывает пример (48), где образуется стабильное производное изоксазола, а не азириин [45].



Таким образом, реакция этилового эфира диазоуксусной кислоты с аминами служит [46] удобным методом синтеза С-алкилированных уксусных кислот {схема (49)}.

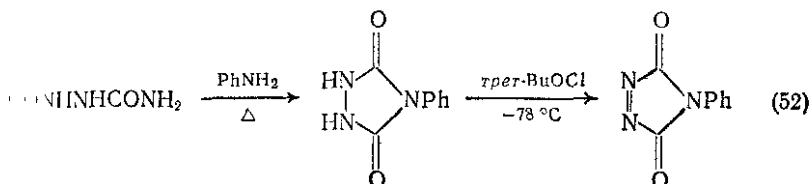
9.7.3. АЗОКИСЛОТЫ И ИХ ЭФИРЫ

Основной важной группой соединений этого типа являются азодикарбоновые кислоты (17), которые уже рассматривались в гл. 1.1; здесь будет дан лишь очень краткий обзор химии соединений.



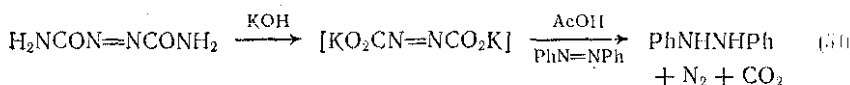
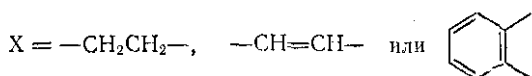
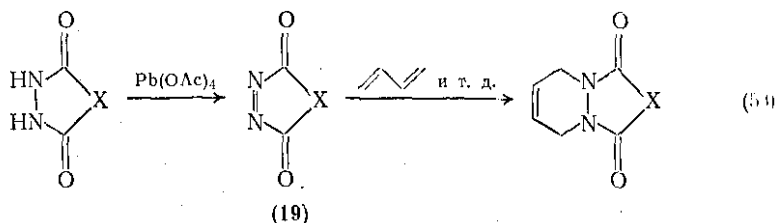
Эфиры азодикарбоновой кислоты (17) обычно получают окислением соответствующих производных гидразина (18) (карбазиды). Типичные примеры представлены на схемах (50) и (51).

Циклические аналоги соединений (17) имеют богатую *цис*-азосвязь в отличие от *транс*-азосвязи ациклических соединений и характеризуются соответственно более высокой окислительной способностью. Более стабильные *цис*-азосоединения получают окислением соответствующих циклических производных, например по схеме (52) [49]. Менее стабильные и более реактивные *цис*-азосистемы (19) можно генерировать *in situ* [50], что показано на схеме (53). Подробнее этот вопрос рассмотрен в гл. 1.1. Сама азодикарбоновая кислота (17, R = H)



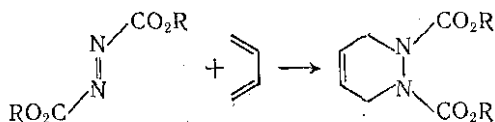
не может быть выделена и генерируется [51] лишь как источник окисляющего агента, динмида $\text{NH}=\text{NH}$, например по схе-

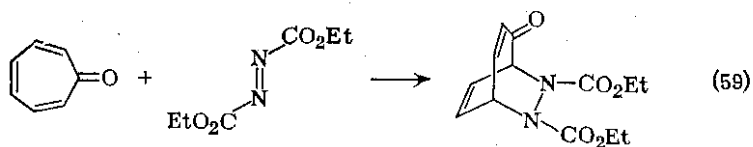
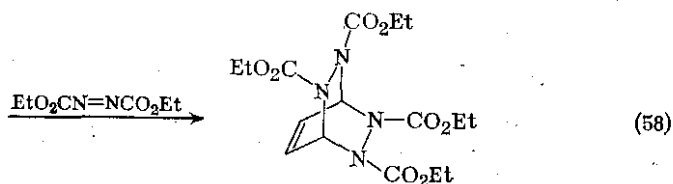
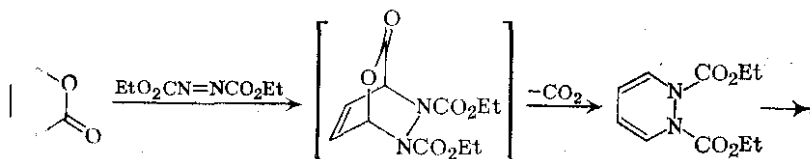
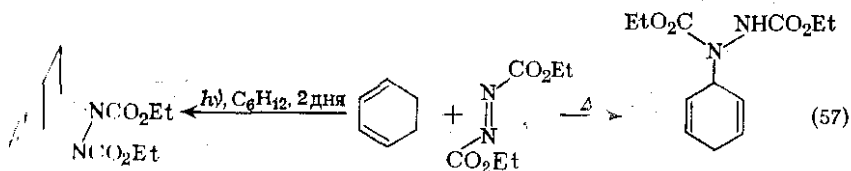
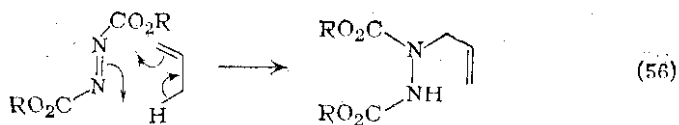
Наиболее известными реакциями азодиэфиров являются циклоприсоединения по типу присоединения Дильса — Альдера {схема (55)} или аналогичные ему еновые реакции {схема (56)}. Циклоприсоединение наблюдается для простых диенов, например для 2,3-диметилбутадиена или цикlopentadiена [52], и явилось первым примером реакции Дильса — Альдера. Такие диены, как циклогексадиен-1,3, вступают в реакции обоих типов [53], в зависимости от того, проводится ли реакция термически или фотохимически {схема (57)}. Циклоприсоединение к α -пирону первоначально протекает по Дильсу — Альдеру, однако последующая потеря



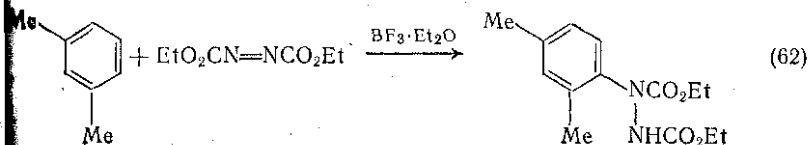
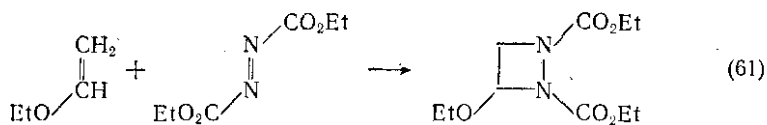
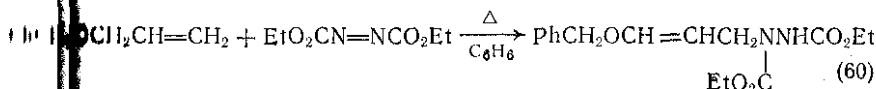
диоксида углерода и присоединение еще одной молекулы азоди карбоксилата ведут к более сложному превращению [54], как показано на схеме (58). Реакция с треноном, однако, идет в соответствии с обычной схемой $\pi 4 + \pi 2$ -присоединения [55] {схема (59)}.

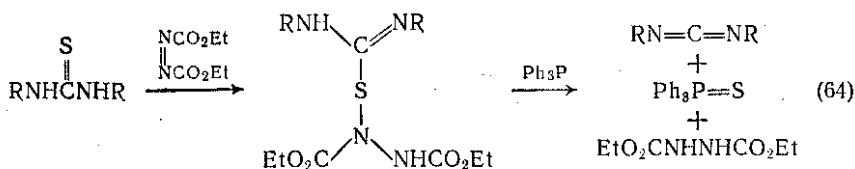
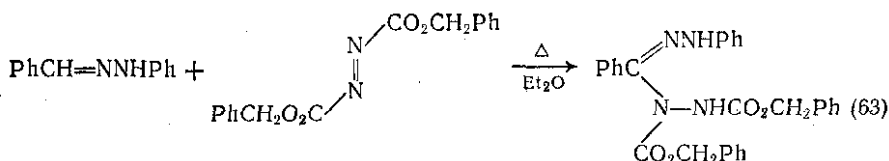
Взаимодействие с аллиловыми эфирами относится к еновым реакциям [56] {схема (60)}, но с енольными эфирами и родственными им соединениями, содержащими двойную связь с повышенной электронной плотностью, наблюдаются реакции циклоприсоединения $\pi 2 + \pi 2$ {схема (61)} [57]. Некоторые ароматические соединения в присутствии кислых катализаторов, например эфиры трифторида бора, могут вступать в еновую реакцию с диэтилдихлоркарбонатом {схема (62)} [58]. Еновые реакции с системами типа фенилгидразонов [59] протекают через таутомерные превращения {схема (63)} и формально сходны с реакциями с ароматическими углеводородами. Еновая реакция с диалкилтиомочевинами открывает интересный путь синтеза многих карбодиимидов [60].



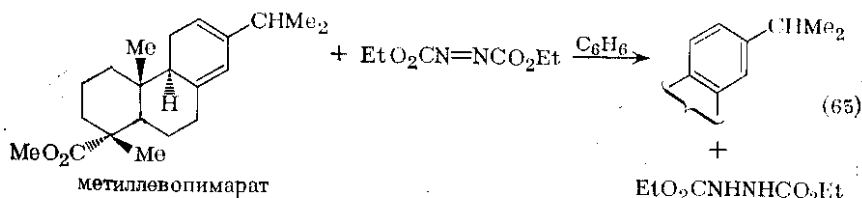


более общее широкое применение имеет комбинированное использование диэфира и трифенилфосфина для удаления элементов или H_2S {схема (64)}.

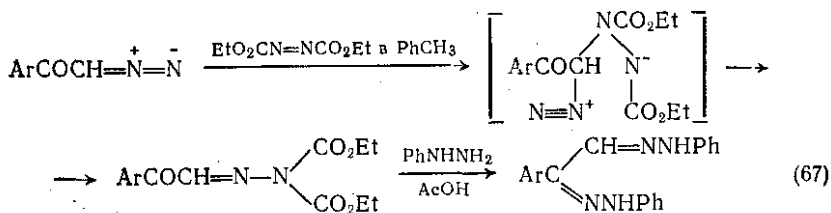
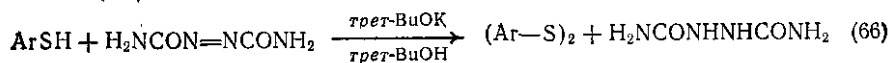




Эфиры азодикарбоновой кислоты или соответствующие амиды действуют также как окисляющие агенты, и циклогексадиены-1,3, например, при взаимодействии с ними дегидрогенизуются [61], давая производные бензола {схема (65)}, тиоспирты окисляются [62] до дисульфидов {схема (66)}. Наконец, очень интересна реакция с диазокетонами [63], при которой происходит миграция этоксикарбонильной группы {схема (67)}. Эта реакция может быть использована для синтеза α -оксоальдегидов, выделяемых в



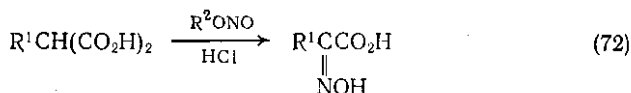
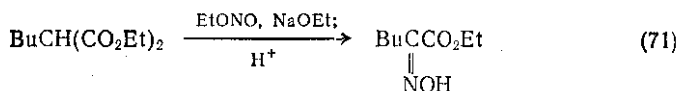
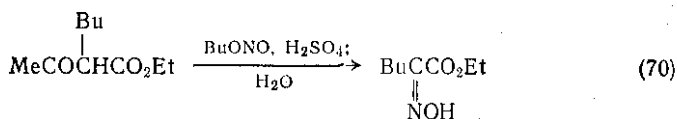
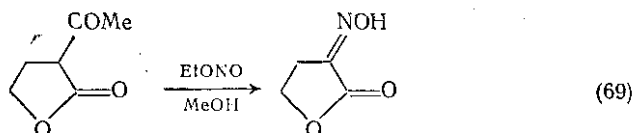
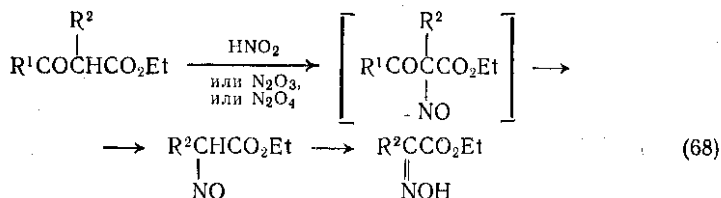
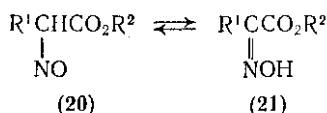
виде фенилозазонов; предполагаемая схема синтеза показана на схеме (67).



9.7.4. НИТРОЗОКИСЛОТЫ И ИХ ЭФИРЫ

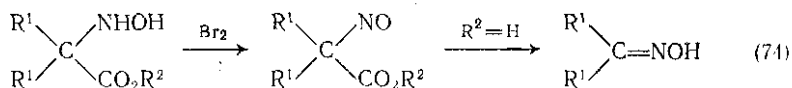
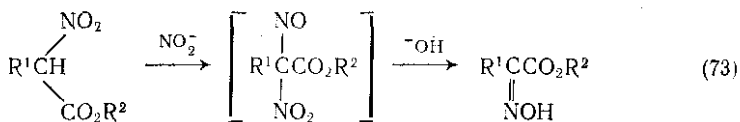
Нитрозокарбоновые кислоты и их эфиры (20) находятся подобно нитрозоалканам в таутомерном равновесии с соответствующими гидроксиминосоединениями (21) (см. гл. 7.1) при условии, что нитрозогруппа не связана с третичным углеродным атомом.

Иногда получение и реакции этих соединений определяются суммой синтетических методов и свойств, характерных для обеих функциональных групп, за исключением случая α -замещенных соединений, которые будут обсуждаться в этом разделе.

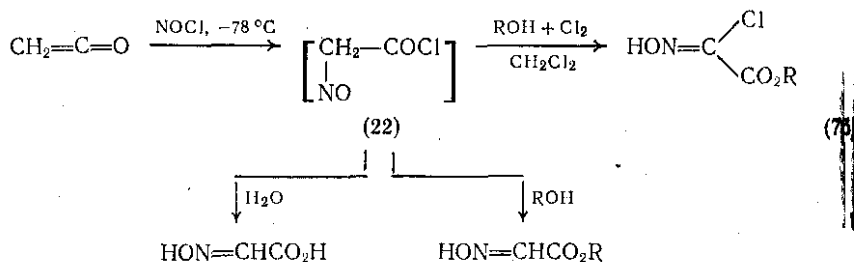


Нитрозокислоты или их эфиры получают одним из трех основных методов: прямым нитрозированием, восстановлением соответствующих нитросоединений и окислением соответствующих производных гидросиламина. Наиболее часто используют первый из этих методов. Простейшие эфиры недостаточно активны для нитроирования, однако наличие активирующего α -заместителя, например, в диэтилмалонате или в этиловом эфире ацетонной кислоты, который может далее удаляться, позволяет вести нитрозирование, используя самые разнообразные реагенты. Так, β -оксоэфиры нитрозируют оксидами азота [64] и азотной кислотой {схема (68)} или алкилнитритами в присутствии метанола {схема (69)} [65] или кислот {схема (70)} [66]. Эфиры малоновой кислоты обычно нитрозируют [67], используя алкилнитриты и этоксид натрия {схема (71)}, а сами малоновые

кислоты [68] — в присутствии алкилнитритов и кислоты {схема (72)}. Часто промежуточное нитрозосоединение теряет активирующую ацильную, карбоксильную или алкоксикарбонильную группу, давая простую α -нитрозо(гидроксиимино)кислоту или эфир. α -Нитроэфиры подвергаются нитрозированию нитрит-анионом [69]; образующийся α -нитро- α -нитрозоэфир теряет нитрат-анион, давая α -гидроксииминоэфир {схема (73)}.

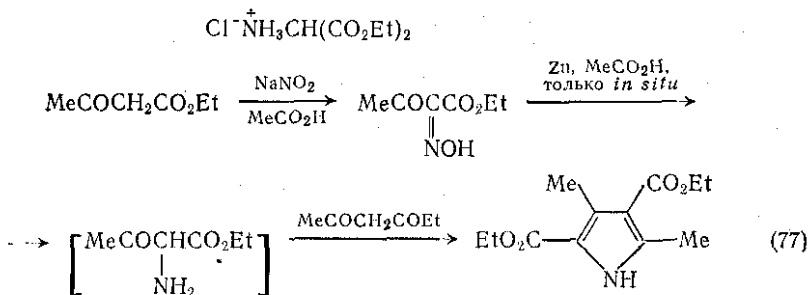
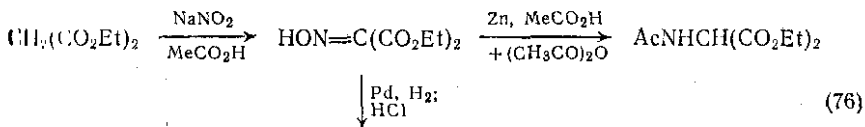


Окисление N-гидроксиаминокислот или эфиров бромом [79] ведет к соответствующим нитрозосоединениям, хотя в случае α -гидроксиаминокислот имеет место декарбоксилирование и образование оксима {схема (74)}. Реакция кетена с нитрозилхлоридом [71] при различных условиях может дать α -гидроксииминоуксусную кислоту, ее эфир или α -хлоргидроксииминоацетат, в зависимости от используемых реагентов; во всех случаях полученные продукты являются производными α -нитрозоацетилхлорида [22] {схема (75)}.

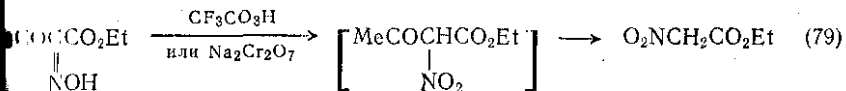
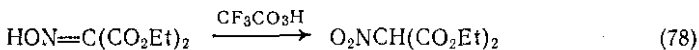


Наиболее важной реакцией α -нитрозо(гидроксиимино)кислот и их эфиров является восстановление до соответствующих производных аминокислот; восстановление эфиров гидроксииминовой кислоты представляет особый интерес, поскольку используется для получения ациламиномалонатов, которые применяются [72] в синтезе аминокислот {схема (76)}. Сходную последовательность реакций нитроирования и восстановления используют генерации аминокетоуксусного эфира *in situ* в синтезе пирропо Кнорру; пример [73] этого классического метода синтеза по

или на схеме (77) [см. также том 8 (русского издания), гл. 17.1].



Доступность таких соединений, как диэтилгидроксииминомало-
наты {схема (76)} и этилгидроксииминоацетоацетат {схема (77)}
и возможность их окисления [74] до диэтилнитромалоната и этил-
нитроацетата соответственно открывает новый путь синтеза ука-
занных нитроэфиров наряду с другими известными методами их
получения {схемы (78), (79)}. Прочие α -гидроксииминоэфиры так-
же могут быть окислены до α -нитроэфиров.



9.7.5. НИТРОКИСЛОТЫ И ИХ ЭФИРЫ

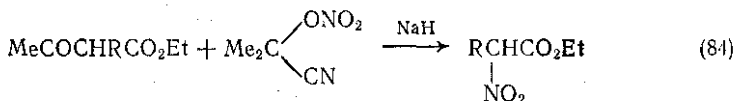
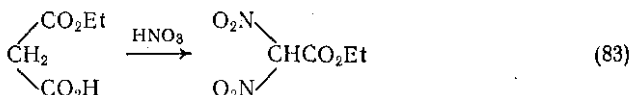
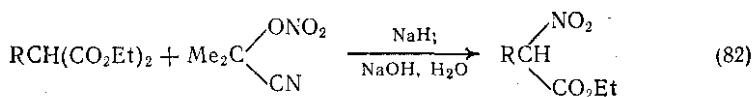
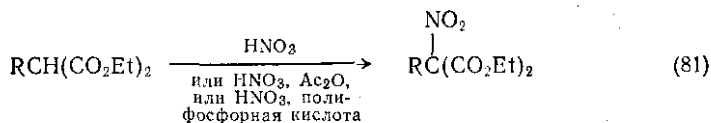
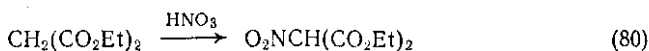
9.7.5.1. Методы получения нитроокислот и их эфиров

существует целый ряд общих методов получения нитроксилов и их производных. Большинство из них относится к синтезу α -нитро- и их производных.

(1) Нитрование

Прямое нитрование служит важным методом введения α -нитро-
группы в эфиры, в которых α -положение активировано присут-
ствием алкоксикарбонильной или ацильной группы. Так, диэтил-
малонат приготовлен [45] нитрованием диэтилмалоната
азотной кислотой {схема (80)}; для получения моноалкилирован-
ных малоновых эфиров использовали либо азотную кислоту [76],
либо нитрометан, что приводит к нитромалоновому эфиру, либо цианогидриннитрат

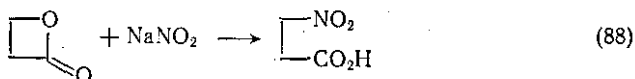
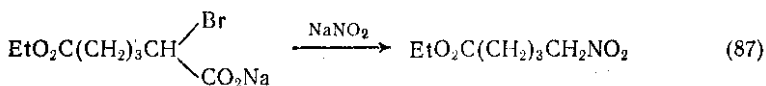
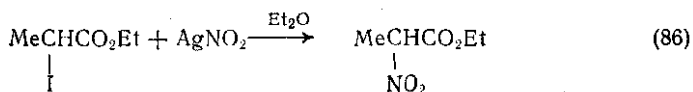
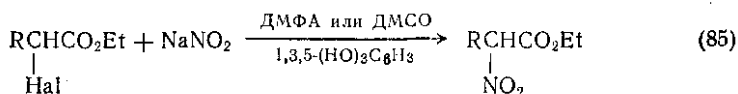
ацетона и гидрид натрия [77], дающие соответствующий нитроацетат {схемы (81), (82)}. Сообщалось [78], что при взаимодействии моноэтилового эфира малоновой кислоты и азотной кислоты получен α,α -динитроацетат {схема (83)}, однако химия динитросоединений не разработана в той степени, в какой изучена химия мононитроэфиров. Реакция алкилированных ацетоацетатов с цианогидриннитратом ацетона и гидридом натрия дает нитроацетаты [77] по схеме (84); она явно аналогична реакции с алкилированными малонатами {ср. схема (82)}.



(2) Нуклеофильное замещение

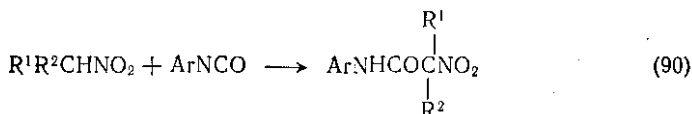
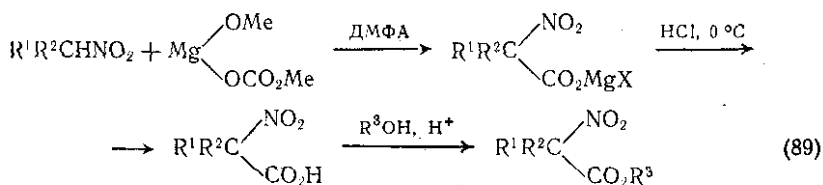
Замещение галогена в галогеноэфирах нитрит-ионом служит вторым по важности методом синтеза нитроэфиров, в особенности для α -замещенных систем, которые дают высокие выходы нитросоединений. Наиболее удобным реагентом [79] является нитрит натрия, растворенный в диметилформамиде или диметилсульфоксиде с флороглиуцином для поглощения избытка нитрита {схема (85)}. Этот метод позволяет получать широкий спектр α -нитроэфиров. В ранее применяемом методе [80] использовали нитрит серебра и иодзамещенный эфир; этот путь {схема (86)} может давать более высокие выходы продуктов, если использование нитрита натрия недостаточно эффективно. Если в синтезе применяют галогенокислоты в виде их натриевых солей, то образуются нитроалканы; такой путь использован для синтеза [81] этил-5-нитропентаноата {схема (87)}; это в достаточной степени общий метод. Более специфическим примером реакции замещения является раскрытие кольца β -пропиолактона под действием нитрита натрия.

при этом образуется β -нитропропионовая кислота {схема (88)}.



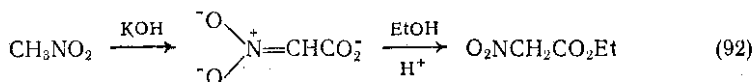
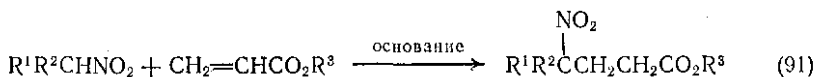
(3) Получение из нитроалканов

Нитроалканы вступают во взаимодействие с метоксимгний-карбонатом MeOMgOCOCH_3 [82], который реагирует и как окислитель, и как карбоксилирующий агент, давая α -нитроокислоты. Последние легко могут быть превращены в α -нитроэфиры, в связи с чем указанный метод представляет удобный путь синтеза α -нитроалканов и их эфиров, а также родственных им соединений (схема (89)). Аналогично, анионы, генерируемые из нитроалканов, реагируют с изоцианатами с образованием амидов α -нитроалканов {схема (90)} [83].



Нитроэфиры можно легко получить по реакции Михаэля присоединения анионов нитроалканов к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям {схема (91)}; метод [84] в достаточной степени общ и может быть распространен на синтез производных нитроглутарата, в качестве нитросоединения использовать α -нитроэфир. Вообще, реакция нитрометана с гидроксидом калия приводит к калиевой соли α -нитроокислоты [85], которую можно

этерифицировать с получением эфиров α -нитроуксусной кислоты {схема (92)}.



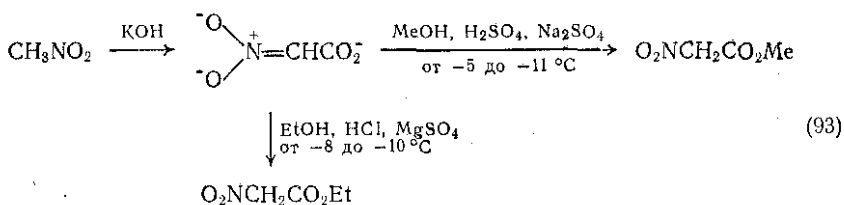
(4) Окислительные методы

Об окислении α -гидроксииминоэфиров в α -нитроэфиры уже упоминалось в разд. 9.7.4.

9.7.5.2. Реакции нитрокислот и их эфиров

(1) Реакции карбоксильной группы

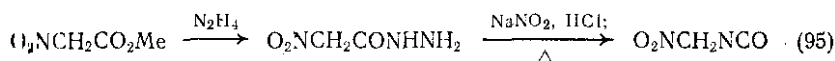
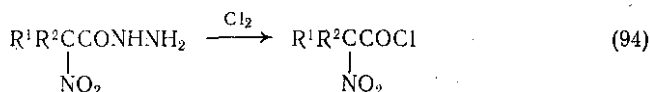
α -Нитрокислоты при нагревании легко декарбоксилируются, что затрудняет их этерификацию; тем не менее разработан ряд методов, применяемых для синтеза α -нитроэфиров {см. схемы (89) и (92)}. Так, катализируемая кислотами этерификация при низкой температуре [86] приводит к получению с неплохими выходами метилового и этилового эфиров, как иллюстрирует схема (93) на примере синтеза метил- и этилнитроацетатов.



Моно- и дианионы α -нитрокислот можно генерировать реакцией с основаниями, например с гидроксидом калия; осторожным действием кислоты можно вновь регенерировать нитрокислоты. Учитывая нестабильность α -нитрокислот, легко отщепляющих CO_2 , большинство реакций проводят с использованием α -нитроэфиров. В противоположность α -нитрокислотам, β -, γ - и далее нитрозамещенные кислоты проявляют обычные свойства, присущие обшим функциональным группам, и не обнаруживают повышенной склонности к декарбоксилированию.

Получение хлорангидридов непосредственно из α -нитрокислот связано со значительными трудностями; однако эти соединения могут быть получены при действии хлора на α -нитрогидразиды {схема (94)}. Гидразиды использованы также [87] в деградации по Шмидту, приводящей к α -нитроизоцианатам {схема (95)};

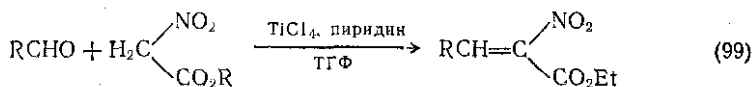
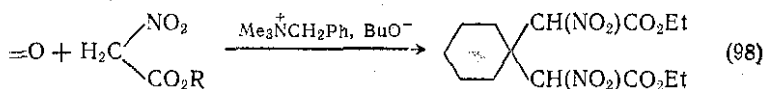
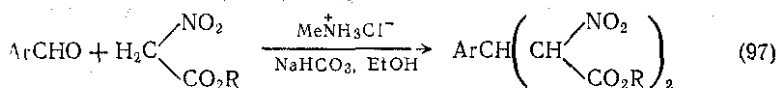
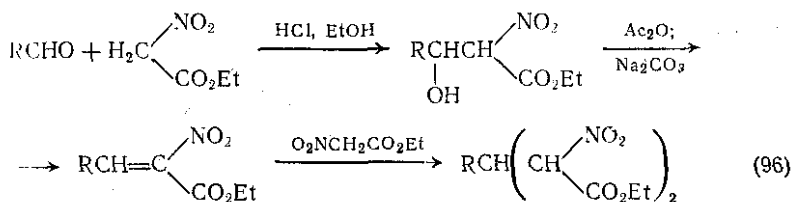
Дериваты β -, γ - и далее замещенных нитроокислот также могут быть превращены в соответствующие нитроизоцианаты.



(2) Реакции анионов α -нитроэфиров

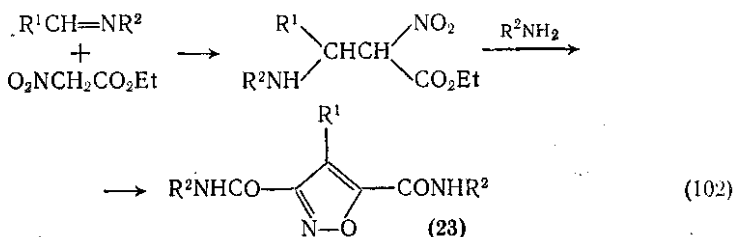
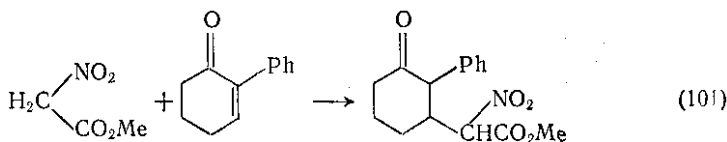
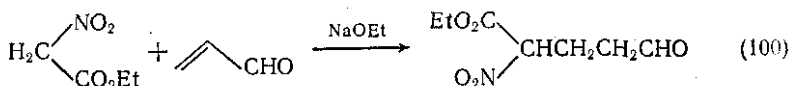
α -Нитроэфиры легко образуют анионы, которые принимают участие в реакциях Михаэля и в реакциях конденсации с альдегидами и кетонами, однако при действии алкилгалогенидов не удается провести алкилирование по атому углерода. Типичные реакции конденсации с альдегидами [88, 91] представлены на схемах (96) — (98). Если реакцию не проводить в тщательно контролируемых условиях, то возможно осуществление ее обеих стадий; в присутствии тетраоксида титана в качестве катализатора протекает [89] реакция, аналогичная конденсации по Кновенагсли (99), ср. схемы (96) — (98)}.

Реакция Михаэля с целым рядом α, β -ненасыщенных карбоновых соединений, акрилонитрилом и даже с нитроалкенами протекает в присутствии оснований. Это открывает возможность получения полифункциональных нитросоединений, которые принципиально могут найти применение в синтезе гетероциклов.



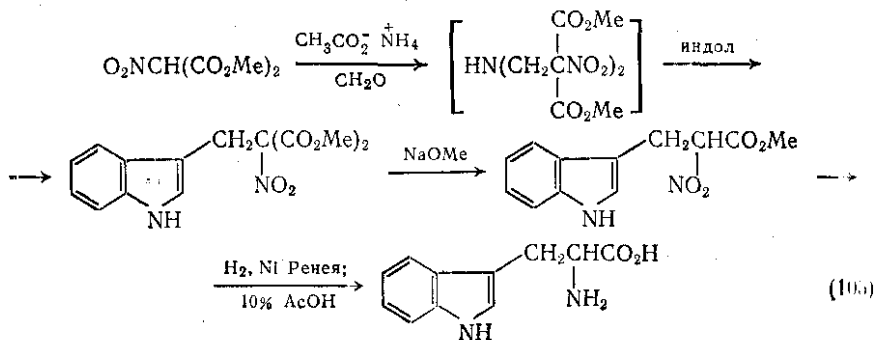
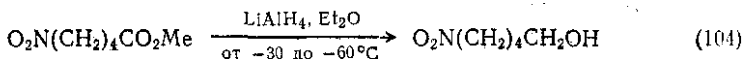
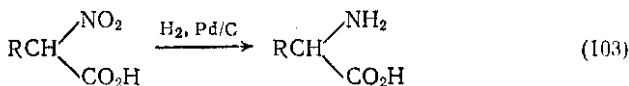
Схемы реакций Михаэля [90] с участием α -нитроацетата и олефинов представлены на схемах (100) и (101). Сообщалось также

о реакциях с двойными связями $C=N$, например при синтезе [9] производных изоксазола (23) [схема (102)].



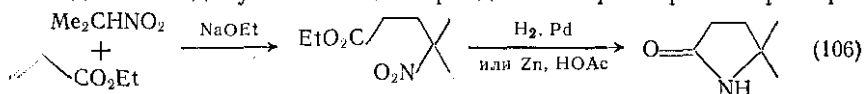
(3) Восстановление

Нитрогруппа и сложноэфирная группа нитроэфиров могут быть восстановлены селективно; эти реакции можно рассматривать в числе других общих свойств, характерных для обеих функций. Примеры, иллюстрирующие селективное восстановление [92], представлены на схемах (103), (104); о других общих методиках см. в соответствующих главах, посвященных нитросоединениям (гл. 7.2), карбоновым кислотам (гл. 9.1) и эфирам (гл. 9.7). Главным направлением использования реакции восстановления нитро-

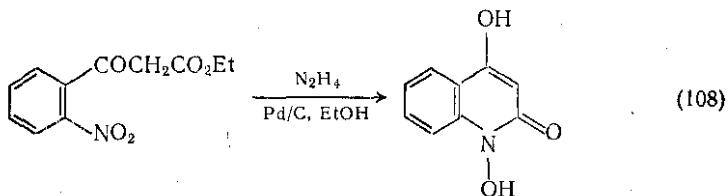
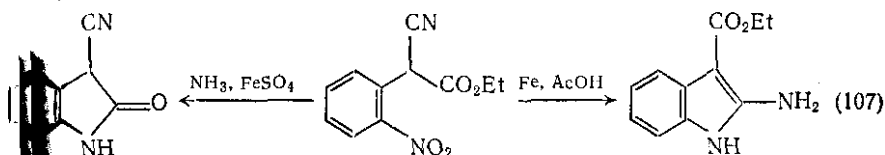


эфиров и нитрокислот является получение аминокислот, примерами чего могут служить синтез триптофана [93] по схеме (105) (ср. со схемой (76)), а также синтез других гетероциклических систем, например пирролидона [94] (схема (106)).

Некоторые синтезы гетероциклических соединений основаны на восстановлении и циклизации различных *o*-нитрозамещенных ароматических эфиров. Подробное обсуждение подобных реакций не входит в задачу настоящего раздела. Характерные примеры



представлены на схемах (107) и (108); в них нитрогруппа восстанавливается соответственно до amino- [95] и гидроксiamиногруппы [96].



ЛИТЕРАТУРА

- Bretschneider and W. Vetter, *Monatsh.*, 1958, **89**, 625.
 O. Forster and H. E. Fierz, *J. Chem. Soc.*, 1908, **93**, 81; J. Hora, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 1964, **29**, 1079.
 Sakai and J.-P. Anselme, *J. Org. Chem.*, 1971, **36**, 2387.
 A. Carpino, B. A. Carpino, P. J. Crowley, C. A. Giza, and P. H. Terry, *Org. Synth.*, 1964, **44**, 15; M. A. Insalaco and D. S. Tarbell, *Org. Synth.*, 1970, **50**, 9.
 Ruchardt, S. Eichler, and P. Panse, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1963, **2**, 1.
 Schwyzer, P. Sieber, and H. Kappeler, *Helv. Chim. Acta*, 1959, **42**, 2622;
 A. Boissonnas, *Adv. Org. Chem.*, 1963, **3**, 171; K. P. Polzhofer, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 2305.
 Weygand and K. Hunger, *Chem. Ber.*, 1962, **95**, 7.
 C. Oehlschlager, P. Tillman, and L. H. Zalkow, *Chem. Comm.*, 1965, 596.
 В. Л. Лововский, обзор по химии нитренов см.: «Nitrenes», ed. W. Lwowski, Wiley, New York, 1970; K. Hafner and C. König, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1963, **2**, 96; R. J. Cotter and W. F. Beach, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 751; K. Hafner, D. Zinser, and K. L. Moritz, *Tetrahedron Letters*, 1964, 1733.
 W. Lwowski, T. J. Maricich, and T. W. Mattingly, Jr., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 1200.
 Huisgen and H. Blaschke, *Tetrahedron Letters*, 1964, 1409.
 W. Lwowski, A. Hartenstein, C. de Vita, and R. L. Smick, *Tetrahedron Letters*, 1964, 2497; R. Huisgen and H. Blaschke, *Annalen*, 1965, **686**, 145.

87. H. E. Ungade and L. W. Kissinger, J. Org. Chem., 1957, 22, 1662; 1959, 24, 1244.
88. A. Dornow and A. Frese, Annalen, 1952, 578, 122; A. Dornow and G. Wichterle, ibid., 1952, 578, 113.
89. W. Lehnert, Tetrahedron Letters, 1970, 4723; Tetrahedron, 1972, 28, 663.
90. D. Ginsburg and R. Pappo, J. Chem. Soc., 1951, 938; E. D. Bergmann, D. Ginsburg, and R. Pappo, Org. Reactions, 1959, 10, 179.
91. S. Umezawa and S. Zen, Bull. Chem. Soc. Japan, 1963, 36, 1143, 1146, 1150.
92. H. Feuer and T. J. Kucera, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 5740; M. H. Gold and K. Klager, Tetrahedron, 1963, 19, 77.
93. T. Okuda, Bull. Chem. Soc. Japan, 1959, 32, 1165.
94. A. A. Patchett, F. Hoffman, F. F. Giarrusso, H. Schwann, and G. E. Arth, J. Org. Chem., 1962, 27, 3822.
95. C. A. Grob and O. Weissbach, Helv. Chim. Acta, 1961, 44, 1748.
96. R. T. Coutts, M. Hooper, and D. G. Wibberley, J. Chem. Soc., 1961, 5058.

9.8. СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ

И. О. Сазерленд (University of Liverpool)

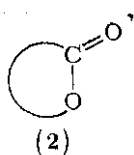
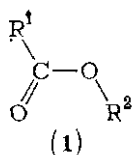
Сложные эфиры карбоновых кислот (1) представляют важную группу соединений [1], поскольку они используются в целом ряде химических реакций, а также часто встречаются в качестве природных продуктов.

Сложные эфиры можно получать непосредственно из карбоновых кислот, либо в ряде случаев алкоксикарбонильная группа —COOR может быть получена из других, не столь близких функциональных групп. Эти синтетические методы обсуждаются в разд. 9.8.1, где рассматриваются общие методы получения сложных эфиров. Получение некоторых специфических типов эфиров, например эфиров аминокислот, обсуждалось в предыдущих главах.

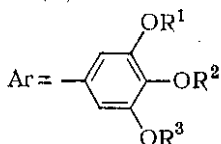
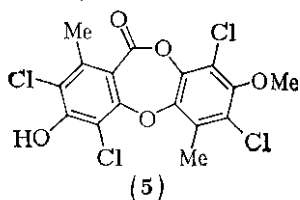
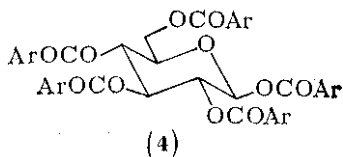
Физические свойства эфиров кратко описаны в разд. 9.8.2 в частности, рассмотрены спектроскопические данные и строение алкоксикарбонильной группы.

Наконец, в разд. 9.8.3 обсуждаются общие реакции сложных эфиров; описание более специфических реакций отдельных эфиров можно найти в предыдущих главах части 9. В настоящей главу включен материал о синтезе и реакциях циклических эфиров — лактонов (2).

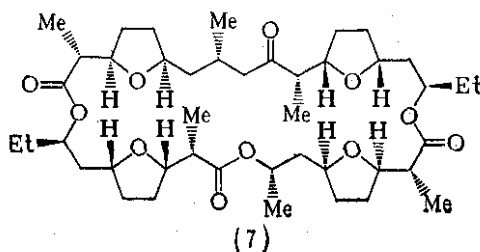
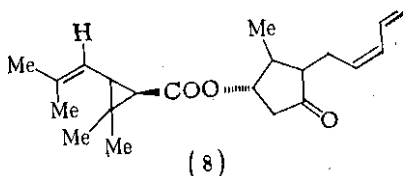
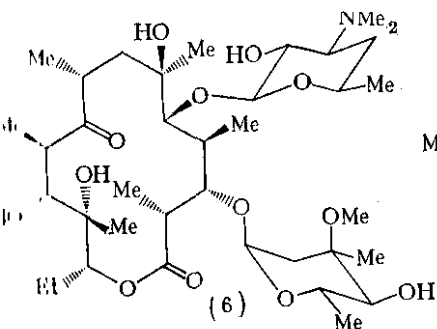
Сложные эфиры и лактоны широко распространены в природе, хотя подробное обсуждение природных продуктов выходит за рамки данного тома целесообразно упомянуть здесь несколько важных примеров. По существу все пищевые жиры и масла растительного и животного происхождения состоят почти целиком из сложных эфиров глицерина (3), называемых триглицеридами. В этих соединениях глицерин этерифицирован различными длинноцепочечными карбоновыми кислотами. Другим важным классом



COR^1
 COR^2
 COR^3
 (3)



одных веществ, присутствующим в растениях, являются тан-
 [3], которые частично представляют собой смесь различных
 в галловой кислоты и глюкозы (4). Из лишайников можно
 нить сложные эфиры ароматических карбоновых кислот и
 ов, которые известны под названием депсидов. Известны
 циклические аналоги, депсидоны, например диплоин (5)
 Микроорганизмы вырабатывают множество соединений, содер-
 жат эфирные связи, от простых по структуре эфиров до макро-
 ческих лактонов; последние соединения, включающие мак-



ролиды [5], например эритромицин (6), и макротетролиды [6], например динактин (7), особенно важны вследствие их бактерицидных свойств. И наконец, следует отметить, природные эфиры, обладающие инсектицидными свойствами, это пиретрины [7], содержащиеся в *Chrysanthemum cinerariaefolium*; пиретрин I (8) может служить типичным представителем этой группы соединений.

Синтетические полиэфиры [8] являются важнейшими представителями класса полимеров, и в течение многих лет они находят широкое применение в текстильной промышленности; однако рассмотрение этих соединений опять выходит за рамки данного тома.

В настоящей главе в ходе обсуждения материала даются многочисленные отсылки на синтетические методы по данным Organic Syntheses [9], однако отсылки на отдельные статьи этой важной области, как правило, приводиться не будут.

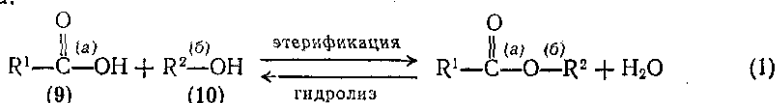
9.8.1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

9.8.1.1. Этерификация

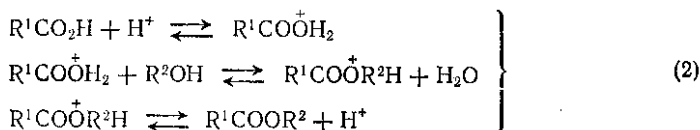
(1) Реакция карбоновых кислот и спиртов

Сложные эфиры образуются при взаимодействии карбоновой кислоты (9) и спирта (10), эта реакция получила название этерификации. Обратную реакцию, а именно образование кислоты и спирта из эфира, называют гидролизом или омылением {схема (1)}. Механизм обеих реакций детально исследован [10, 11], и установлен ряд общих закономерностей. Проведение реакции в отсутствие катализатора не представляет практического интереса вследствие малой скорости протекания процесса; значительно более интересны три механизма, предложенные для протекания реакции в присутствии кислого катализатора. Первым и наиболее важным из них является бимолекулярный механизм, состоящий в расщеплении связи ацил-кислород {связь (а) на схеме (1)} и известный как механизм $A_{AC}2$, в соответствии с предложенной Ингольдом номенклатурой [11] {схема (2)}. Второй механизм, применимый лишь к реакциям, протекающим в сильно кислой среде, например в серной кислоте, представляет собой мономолекулярное превращение, включающее расщепление связи ацил-кислород {механизм $A_{AC}1$, схема (3)}. Третий механизм включает расщепление связи алкил-кислород {связь (б) на схеме (1)}; это мономолекулярная реакция, которая имеет место лишь в тех случаях, когда спирт R^2OH способен давать стабильный карбений-ион, например π $R^2 =$ бензил, аллил или трет-алкил. Этот третий механизм представлен на схеме (4) и известен как $A_{AL}1$ по номенклатуре Ингольда. Существование бимолекулярного аналога этого механизма $A_{AL}2$, в принципе возможно, но не представляется доказанным, вероятно в силу того, что факторы, способствующие алкильному ра-

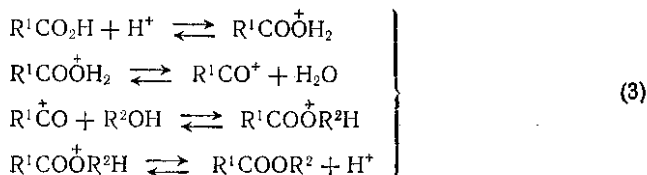
плению, способствуют также мономолекулярному протеканию процесса.



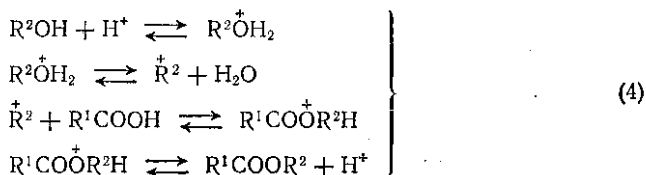
механизм $A_{AC} 2$



механизм $A_{AC} 1$



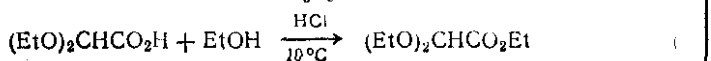
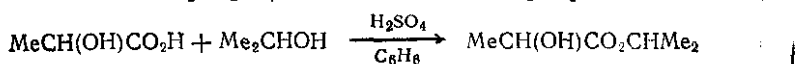
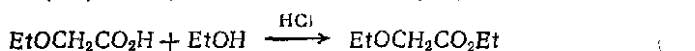
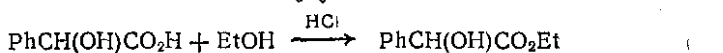
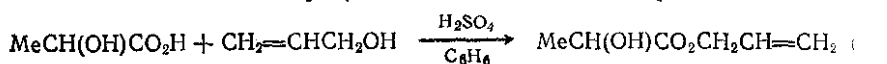
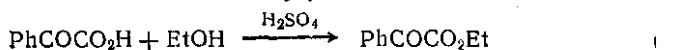
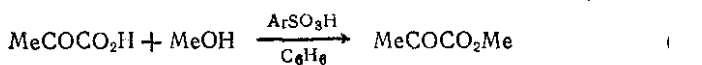
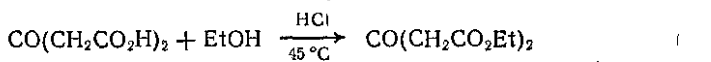
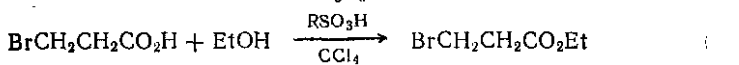
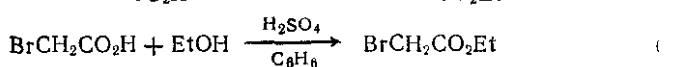
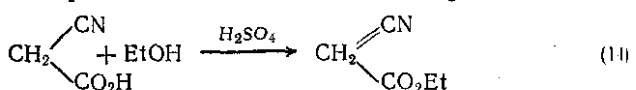
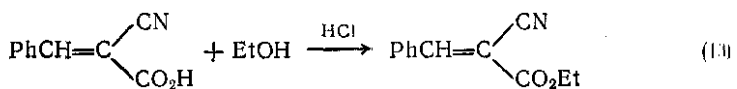
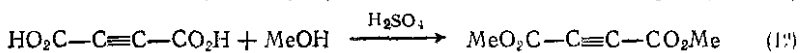
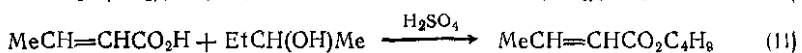
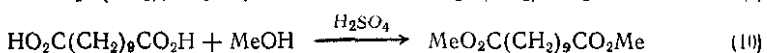
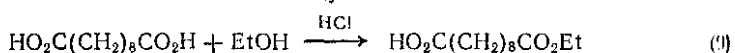
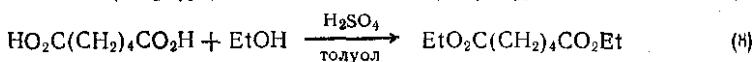
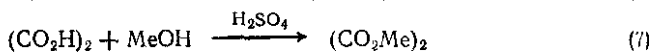
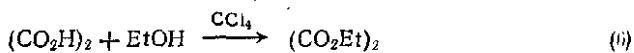
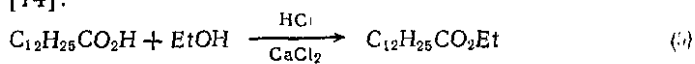
механизм $A_{AL} 1$

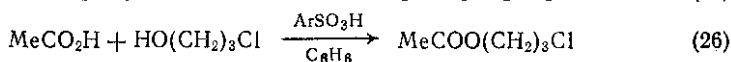
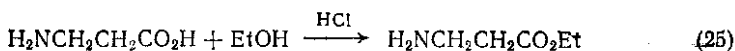


Большинство методик, используемых для прямого получения эфиров из карбоновых кислот и спиртов, может быть соотнесено с одним из приведенных трех механизмов, хотя дополнительно к ним целый ряд других методик ацилирования спиртов, и на этом мы остановимся позже в этой главе. Катализируемая кислородификация все еще часто используется для синтеза сложных эфиров, и в особенности этиловых и метиловых эфиров. Возникновение метода иллюстрируют схемы (5)–(26), где приведены изученные реакции, описанные в Organic Syntheses [9]. Из них наиболее часто в качестве кислых катализаторов используют серную кислоту, хлорид водорода (метод Фишера) [12], сульфокислоту и что этот метод может быть использован для синтеза ненасыщенных эфиров, кетоэфиров, эфиров галогенных кислот, гидроксикислот и алкоксиэфиров. В большинстве случаев механизм реакции не исследован, но, как полагают, он (а возможно и все) перечисленные реакции протекают в соответствии с обычно наблюдаемым механизмом $A_{AC} 2$ (см. схему 2).

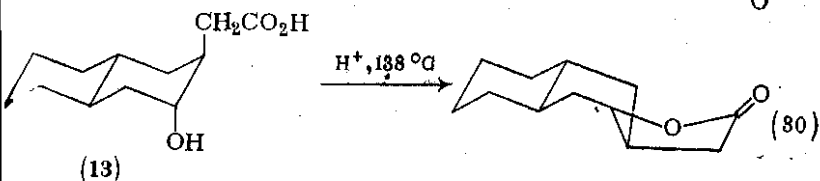
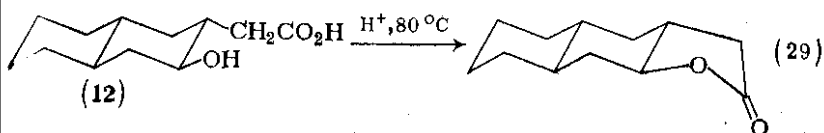
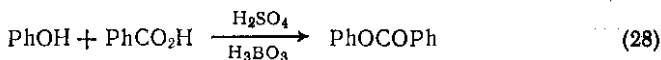
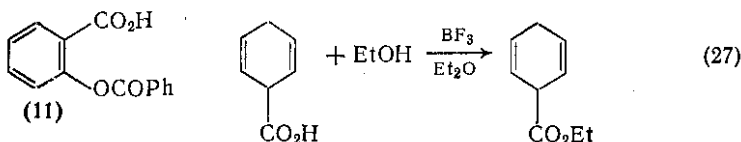
Интересно также отметить, что образование эфиров из очень сильных органических кислот, таких, как щавелевая и янтарная кислоты [13] может идти и в отсутствие кислого катализатора. Реакции, в которых используются растворители, такие как тетрагидрофуран, бензол или толуол, обычно проводят

в аппарате Дина и Старка [9], позволяющем с помощью азеотропной отгонки удалять воду из зоны реакции. Это способствует сдвигу равновесия схемы (1) в направлении этерификации; в других случаях применяют дегидратирующие агенты типа концентрированной серной кислоты, безводного хлорида кальция или молекулярных сит [14].



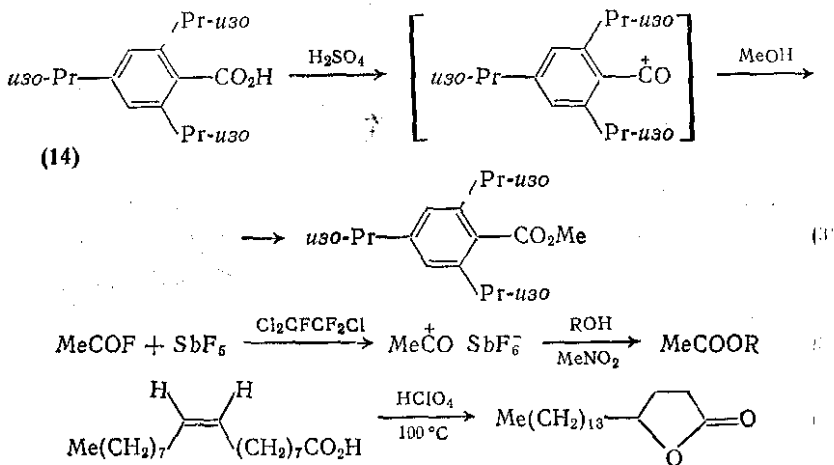


Применяются и другие катализаторы, помимо указанных на рис. (5) — (26). Так, эфират трифторида бора [15] использован в качестве катализатора этерификации некоторых кислот, и в примере, представленном на схеме (27), конечный продукт образуется с высоким выходом, не претерпевая перегруппировку двойных связей. Смесь борной и серной кислот катализирует ацилирование фенолов [16]; по этой методике фенолбензоат можно получить с высоким количественным выходом {схема (28)}. Фениловые эфиры можно синтезировать также при использовании полифосфорной кислоты в качестве катализатора [17]; этот метод использован для получения бензоата салициловой кислоты (11). Наряду с трифторидом бора находят применение в качестве катализаторов этерификации и другие кислоты Льюиса, например сульфат железа и оксид алюминия [18].



Хотя для γ- и β-гидроксикислот образование лактонов часто происходит спонтанно (см. гл. 9.4), в некоторых случаях требуется участие катализатора. Например, образование лактонов из производных *транс*-декалина (12) и (13) протекает под действием полисульфокислоты [19]; различие температур, необходимых для протекания обеих реакций {схемы (29), (30)} обусловлено тем обстоятельством, что образование лактона из диаксиального диола (13) требует конформации ванны для одного из шестичленных колец. Синтез лактонов, содержащих циклы с числом атомов более шести, требует специальных методов, которые будут рассмотрены далее.

Сложные эфиры пространственно затрудненных спиртов могут быть получены по аналогичной методике, предполагающей протекание реакции, вероятно, по механизму $A_{AL}1$. Так, *трет*-бутиловый эфир, являющийся удобным синтетическими интермедиатами, можно получать катализируемой кислотами, используя реакцию

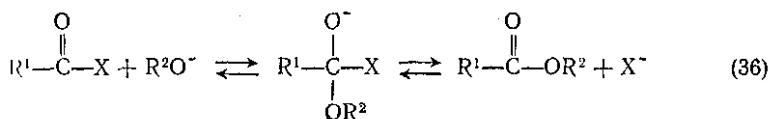
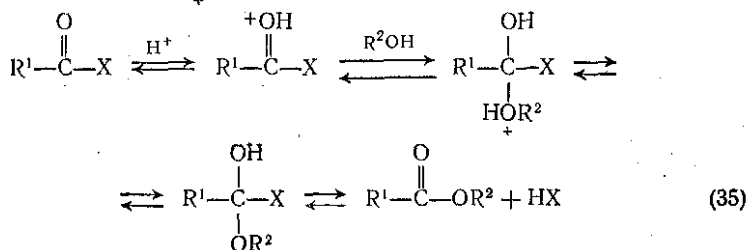
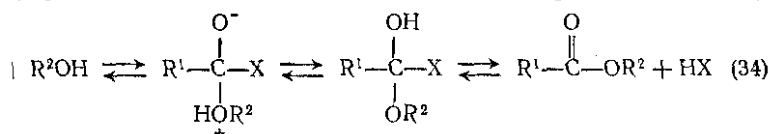


карбоновых кислот с 2-метилпропеном [22] или, что реже принимается, с ди-*трет*-бутиловым эфиром [23]. Другие примеры каталитического присоединения карбоновых кислот к олефинам, вероятно, протекают по аналогичным механизмам. В случае внутримолекулярного аналога этой реакции происходит образование лактона, хотя в примере, представленном на схеме (33), помимо образования лактона требуется миграция двойной связи [24].

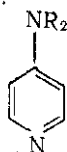
Карбоновые кислоты являются относительно мало эффективными ацилирующими агентами, но в общей реакции производства карбоновых кислот ($RCOX$) со спиртами или алкоксидными агентами.

схема (34)} ацилирующая способность возрастает в ряду: $\text{NR}_2 < \text{OR} < \text{OCOR} < \text{Hal}$, где стабильность аниона тем повышается с ростом ацилирующей способности. Протонирования включают переносы протона, и поэтому они протекают как под действием кислот {схема (35)}, так и под действием оснований {схема (36)}.

Более широко используемыми ацилирующими агентами в органических синтезах являются галогенангидриды ($\text{X} = \text{Hal}$)

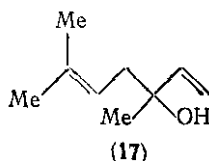


Ангидриды ($\text{X} = \text{OCOR}$) карбоновых кислот; примеры, приведенные на схемах (37) и (38), свидетельствуют о широте применения этих методов. Ацилирование пространственно затрудненных спиртов, например *трет*-бутилового спирта, обычно требует наличия катализатора; 4-диалкиламинопиридины (15) и (16) описаны [26] как особенно эффективные катализаторы, превосходящие по активности простые третичные амины. Так, даже неактивные третичные спирты, такие, как линалоол, могут ацилироваться ацетангидридом в присутствии основания. 2,4,6-триалкилфенолы ацилируют при использовании основания (15). Другие методики ацилирования спиртов представлены на схемах (37)–(52); отметим, что активными катализаторами могут служить как кислоты, так и основания.



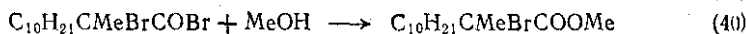
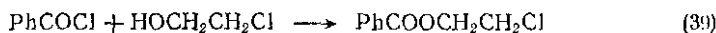
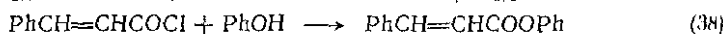
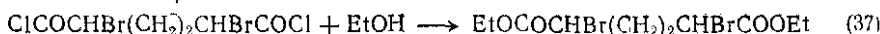
(15) $\text{R} = \text{Me}$

(16) $\text{R}_2 = (\text{CH}_2)_4$

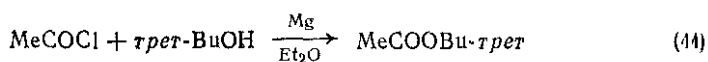
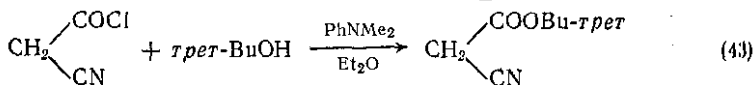
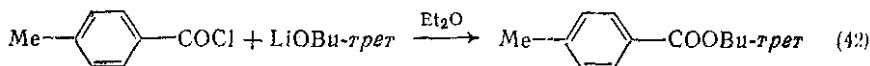
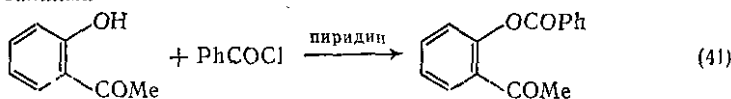


(17)

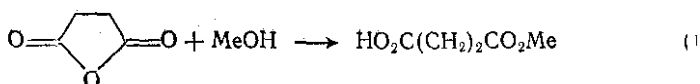
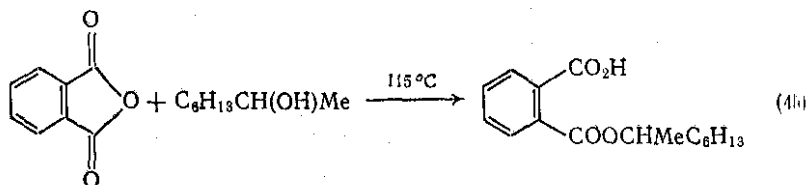
Без катализатора



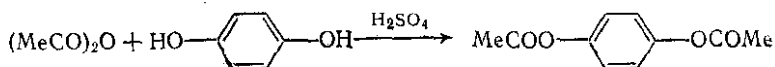
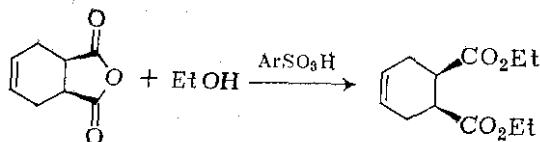
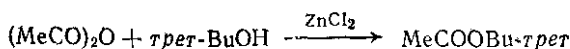
Катализ основаниями



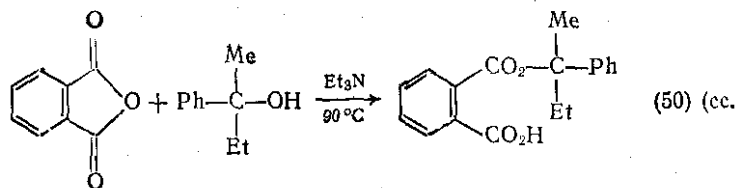
Без катализатора

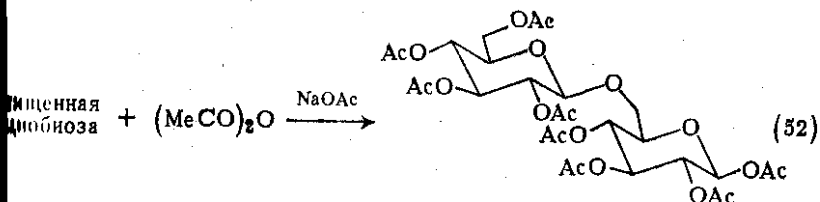
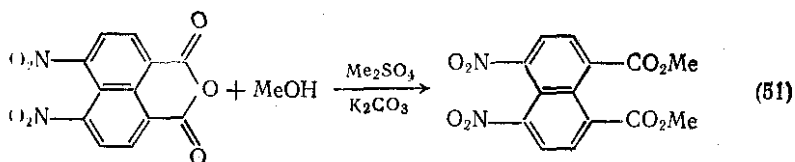


Катализ кислотами

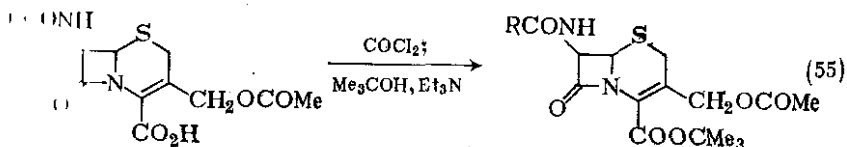
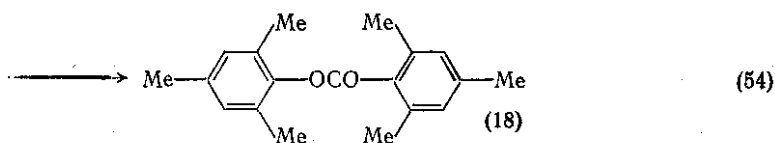
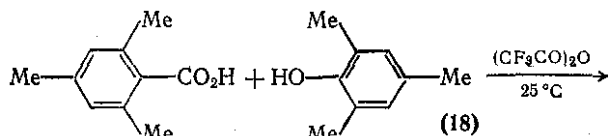
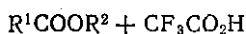


Катализ основаниями





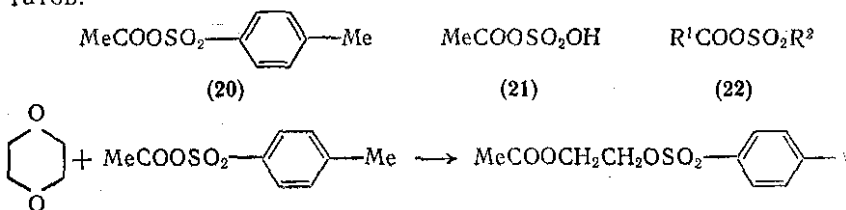
мется и много других соединений типа RCOX , которые являются эффективными ацилирующими агентами и используются для синтеза эфиров. Первая общая группа состоит из смешанных ангидридов карбоновых кислот; смесь ацетангидрида и муравьиной кислоты использована для синтеза эфиров муравьиной кислоты. Трифторацетаты первичных и вторичных спиртов получены

$$(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O} + \text{R}^1\text{CO}_2\text{H} \rightleftharpoons \text{R}^1\text{COOCOCF}_3 + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$$


при использовании ангидрида трифторуксусной кислоты [28] и в присутствии катализатора, так и без него. При смешении ангидрида трифторуксусной кислоты с другой кислотой сначала образуется смешанный ангидрид, который служит активным ацилирующим агентом {схема (53)}, поэтому ангидрид трифторуксусной кислоты можно использовать в качестве катализатора в реакции ацилирования. Хорошим примером его применения служит образование эфира (18) [29] из пространственно затрудненных кислот и фенола {схема (54)}.

Смешанные ангидриды образуются также при реакции карбоновых кислот с этиловым эфиром хлормуравьиной кислоты [30] фосгеном [31]; эти ангидриды можно использовать для синтеза эфиров или лактонов гидроксикислот. Получение трет-бутилового эфира производного цефалоспорины {схема (55)} [31] и макроциклического лактона (\pm)-дидезоксизеаралона (19) [32] {схема (56)} иллюстрируют эти методы.

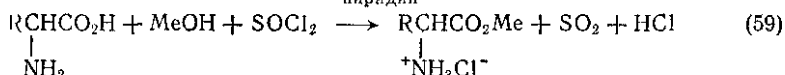
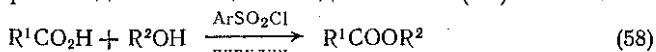
Различные смешанные ангидриды на основе карбоновых и серо-содержащих кислот также находят применение в синтезах; в некоторых случаях их выделяют перед использованием, в других случаях генерируют *in situ*. Ацетил-*n*-толуолсульфонат (20) получают из ацетилхлорида и *n*-толуолсульфокислоты; при взаимодействии со спиртами он дает ацетаты [33], а также расщепляет простые эфиры, давая ацетаты и *n*-толуолсульфонаты {например, по схеме (57)}. Сульфоексусная кислота (21) [34], образующаяся из ангидрида и серной кислоты, также служит активным ацетилирующим агентом и может быть использована для синтеза енолатов.



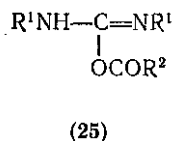
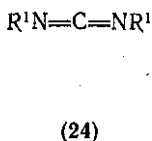
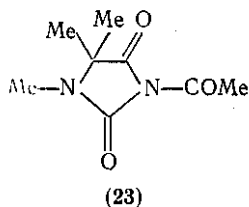
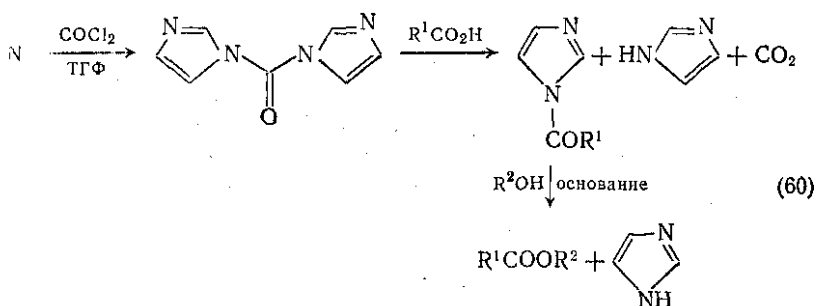
n-Толуолсульфонилхлорид и бензолсульфонилхлорид используются [35] как катализаторы реакций ацилирования в присутствии третичных оснований, таких, как пиридин {схема (58)}. Можно использовать и для синтеза β -лактонов из β -гидроксикислот [36]; реакция, по-видимому, включает образование ангидрида типа (22, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ или Ph). Аналогичные ангидриды ($\text{R} = \text{CF}_3$) выделены [37] при реакции хлорангидридов кислот с серебряной солью трифторметилсульфокислоты; они, как и ожидалось, обладают прекрасными ацилирующими свойствами. Тионилхлорид обычно применяют для превращения карбоновых кислот в соответствующие хлорангидриды, которые далее можно использовать как ацилирующие агенты. Альтернативный метод включает использование тионилхлорида в качестве катализатора

ения эфиров аминокислот {схема (59)}; этот путь, как
ось, удобнее обычного метода синтеза по Фишеру.

горы N-ацилированные гетероциклы также могут быть
ваны в качестве ацилирующих агентов. Наибольшее при-
находят, по-видимому, N-ацилимидазолы [39]; их полу-
ацилирующие свойства иллюстрирует схема (60). Сообща-
[10], что производные N-ацетилгидантоина (23) в мягких

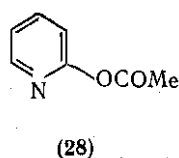
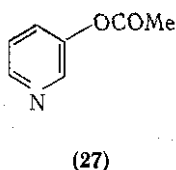
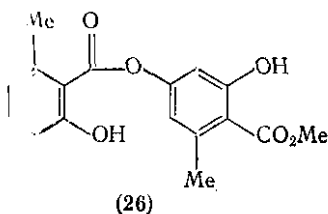


онных ацетируют только фенольные гидроксильные группы;
специфическая реакция может найти обширное применение.



$R^1 = \text{циклогексил}$

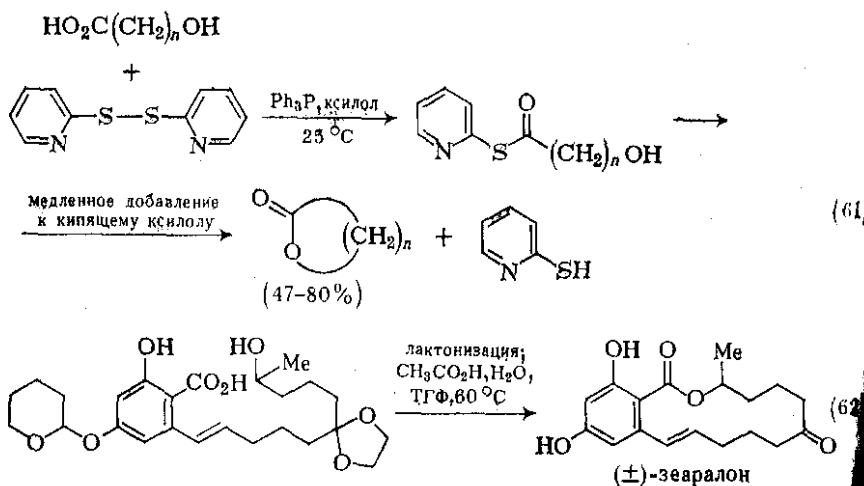
клогексилкарбодинимид ДЦК (24), при взаимодействии с
ыми кислотами дает аддукт (25), который служит эффек-
ацилирующим агентом для спиртов и аминов. ДЦК, од-
вольно редко используют для получения эфиров [41],
только применяют в синтезе амидов и пептидов. Получение
(26) [42] служит одним из немногих примеров примене-
НЦК в синтезе эфиров.



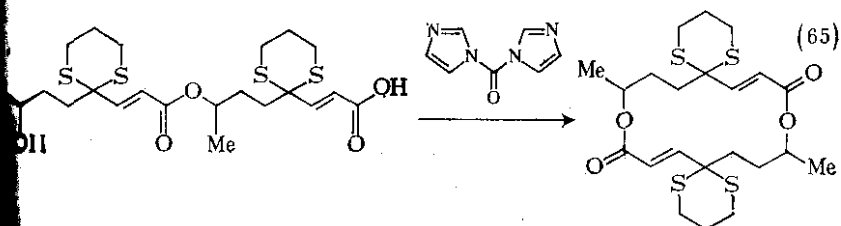
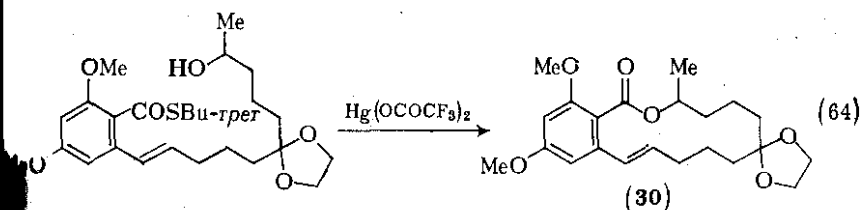
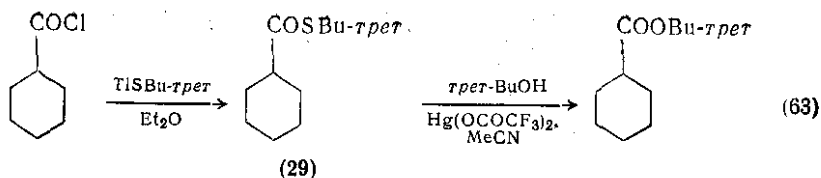
Енолацетаты (ср. 25) часто достаточно активны как ацилирующие агенты, и производные пиридина (27) и (28) ацетируют спирты и фенолы [43], однако активные эфиры этого типа чаще используют в синтезах амидов и пептидов.

S-Ацилтиолы также обладают ацилирующей способностью, и хотя они также не нашли широкого применения для синтеза сложных эфиров, эти соединения использованы недавно для получения макроциклических лактонов. В одном из методов [44] использовали пиридин-2-тиоловые эфиры [45] гидроксикислот, которые в кипящем ксилоле циклизуются с образованием с хорошими выходами макроциклических лактонов {схема (61)}. Этот путь был применен для синтеза природных макролидов, таких как зеаралон {схема (62)}, однако в случае девятичленных лактонов {схема (61)} $n = 7$ выходы продуктов низки.

Второй метод [46] основан на использовании S-трет-бутилтиоатов [например, (29)], получаемых реакцией хлорангидрида кислоты с 2-метилпропан-2-тиолатом таллия, который взаимодействует со спиртами в присутствии трифторацетата ртути с образованием эфиров практически с количественным выходом {схема (63)}. Эти реакции, быстро протекающие при 25 °C, использованы для синтеза макролидов {схема (64)}, например производных зеаралона (30), и метимецина. Реакции дают лучшие выходы продуктов в сравнении с использованием ангидрида трифторуксусной кислоты.

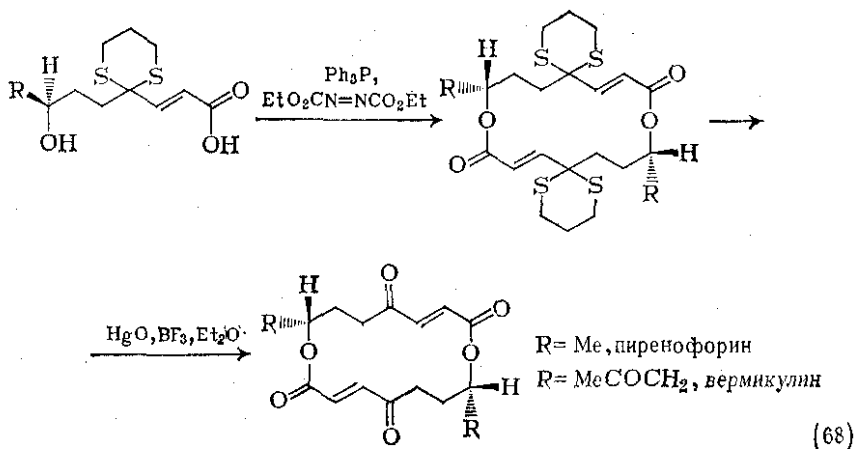
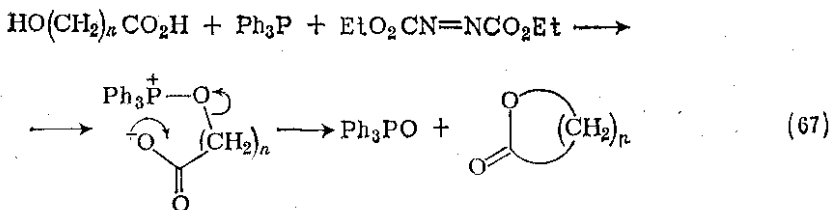
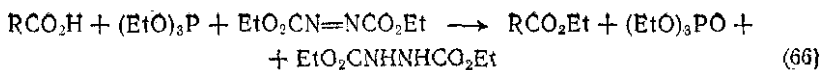


С хорошим выходом лактоны можно получать при использовании бисимидазолил-1-кетона [47] {ср. схему (60)}; пример подобной реакции представлен на схеме (65).

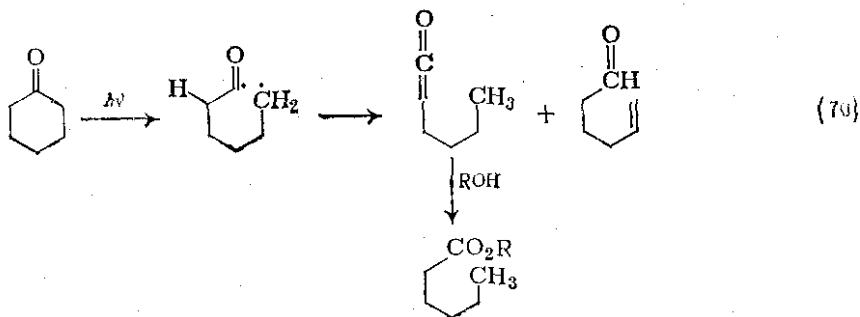
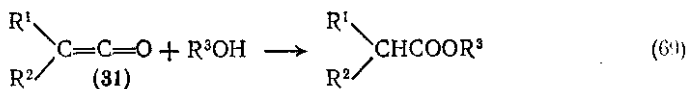


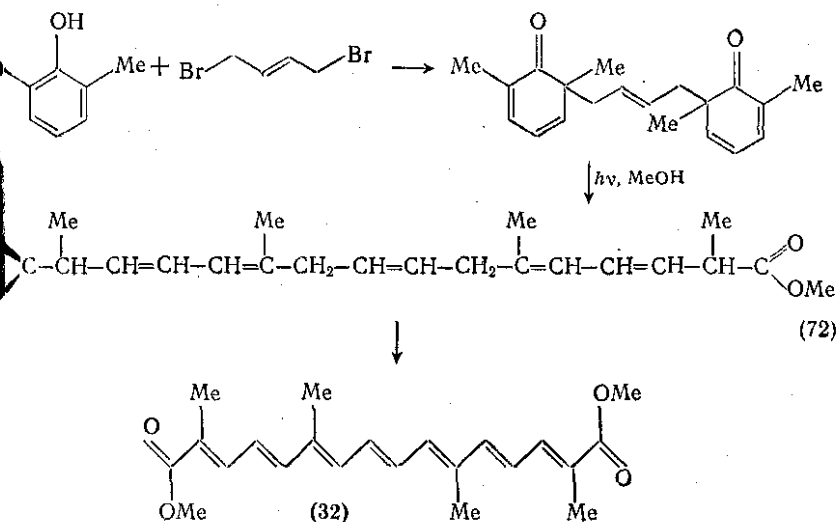
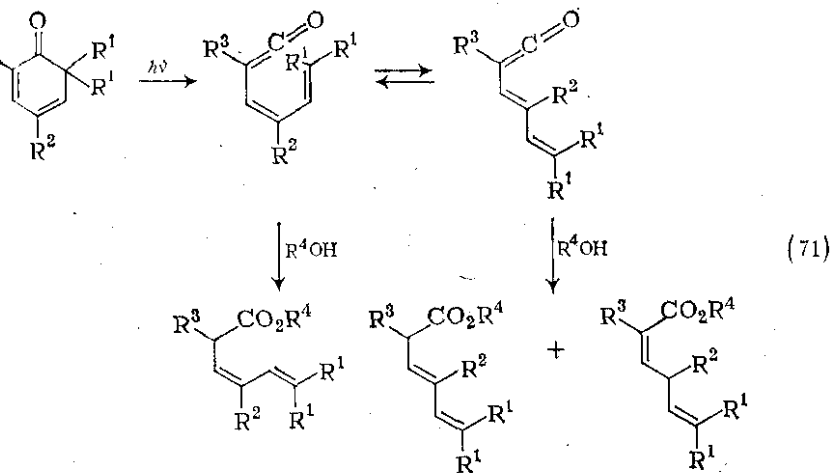
тиловые эфиры можно получать из карбоновых кислот при использовании в качестве алкилирующих агентов диэтилазодикарбоксилата и триэтилфосфита [48]. Механизм превращения сложных продуктов служат этиловый эфир кислоты, диэтилгидроазодикарбоксилат и триэтилфосфат {схема (66)}. Аналогичная схема синтеза лактонов [49] включает реакцию гидроксикислот с диазодикарбоксилатом и трифенилфосфином {схема (67)}; имеет внутримолекулярное нуклеофильное замещение при карбонильном атоме углерода, вследствие чего наблюдается инверсия конфигурации при этом центре, если он асимметричен. Эта реакция, принимая во внимание ее стереохимию, была недавно использована [50] в синтезе природных макролидов — пиренофолы вермикулина, возникающих при циклической димеризации (68).

Кетены (31) являются простейшими по строению ацилирующими агентами [51], и хотя в целом их не считают удобными реагентами для синтеза сложных эфиров, реакция этих соединений с спиртами протекает быстро и приводит к высоким выходам эфиров {схема (69)}. Кетены можно генерировать обычными методами, например реакцией ацилгалогенидов с основаниями; они используются также фотохимически [52] и могут быть уловлены в эфиров при проведении фотохимической реакции в спиртовом растворе. Примеры типичных реакций этого типа представлены в схемах (70) и (71), однако синтетические возможности кетенов ограничены. Тем не менее интересным примером применения



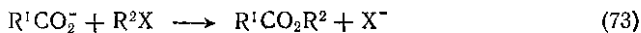
[53] метода фотохимического генерирования кетенов служит синтез диметилкроцетина (32) {схема (72)}; ключевую роль здесь играет электроциклическое фотохимическое раскрытие циклогександиеноновой системы.





(3) Алкилирование карбоксильных анионов

Нуклеофильное замещение карбоксильным анионом {схема (73)}, обычно в условиях, способствующих протеканию реакции по механизму S_N2 , широко используется для синтеза эфиров. Ряд примеров, демонстрирующих возможности этого метода, и широкий спектр алкилирующих агентов, которые могут быть использованы,



ставлены в табл. 9.8.1. Многие методики можно с успехом применять для синтеза эфиров пространственно затрудненных кислот. Это находит особое применение.

Таблица 9.8.1. Алкилирование карбоксилат-анионов

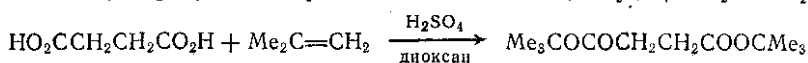
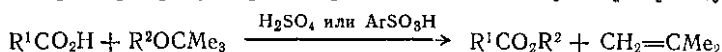
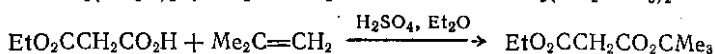
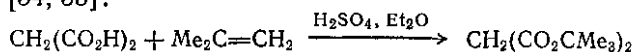
Соль	Алкилирующий агент	Растворитель	Литература
$\text{RCO}_2^-\text{Na}^+$	MeI	MeCONMe ₂	[53а]
	Et ₂ SO ₄	MeCONMe ₂	[53б]
	PhCH ₂ Cl	EtOH	[53в]
	PhCH ₂ Cl	Me ₂ SO	[53г]
	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂ Cl	RCO ₂ H	[53д]
	Ph ₃ CBr	C ₆ H ₆	[53е, ж]
	BuOSOCl	C ₆ H ₆	[53з]
	Et ₃ O ⁺ BF ₄ ⁻		[53и]
$\text{RCO}_2^-\text{Ag}^+$	(MeO) ₃ P=O ^(б)		[53к]
	MeI	MeCONMe ₂	[53л]
	MeI	Et ₂ O	[53м]
	PhCH ₂ Cl		[53ж]
RCO_2^-K^+	RHal	EtOH-ГМФТА(1:1) ^(а)	[53н]
$\text{RCO}_2\text{H} + \text{CaO}$	MeI	Me ₂ SO	[53о]
$\text{RCO}_2\text{H} + \text{Cu}_2\text{O} + \text{C}_6\text{H}_{11}\text{NC}$	RHal	C ₆ H ₆	[53 п, р]
$\text{RCO}_2\text{H} + \text{NR}_3$	Et ₂ SO ₄	MeOH	[53с]
$\text{RCO}_2\text{H} + \text{Et}_3\text{N}$	PhCOCH ₂ Br	Me ₂ CO	[53т]
$\text{RCO}_2\text{H} + (\text{MeCHONCH}_2)_3\text{N}$	Me ₂ SO ₄ или Et ₂ SO ₄		[53с]
$\text{RCO}_2\text{H} + \text{NR}_3$	C ₆ H ₁₃ Cl	Ксилол	[53у]
$\text{RCO}_2\text{H} + \text{EtN}(\text{CHMe}_2)_2$	Et ₃ O ⁺ BF ₄ ⁻	CH ₂ Cl ₂	[53ф]
RCO_2^-	Me ₄ N ⁺		[53х]
RCO_2^-	Me ₃ N ⁺ Ph		[53ц]
RCO_2H	EtOCH=N ⁺ Me ₂	HCONMe ₂ , (EtO) ₂ SO ₂	[53ч]
	EtOSO ₂ ⁻ (в)		

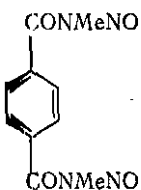
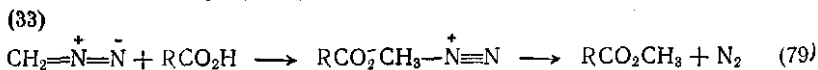
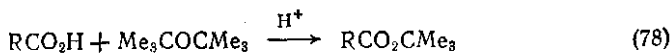
(а) ГМФТА — гексаметилфосфортриамид.

(б) Избыток триметилфосфита необходим потому, что реагирует лишь одна метильная группа.

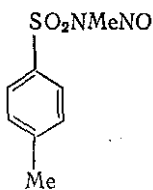
(в) Образуется этиловый эфир.

Выше уже упоминались катализируемые кислотами реакции карбоновых кислот с олефинами, например 2-метилпропенон, приводящие к образованию эфиров по механизму, эквивалентному S_N1. Другие примеры этой и аналогичной реакций, с помощью которых можно получать трет-бутиловые эфиры, приведены на примерах (74) — (78) (примеры заимствованы из Organic Syntheses, также из [54, 55]).

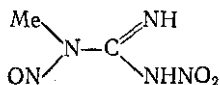




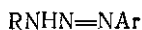
(34)



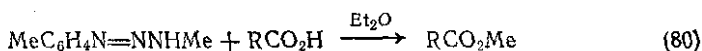
(35)



(36)



(37)



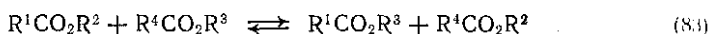
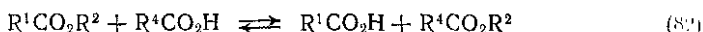
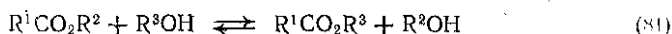
Реакция диазометана (33) с карбоновыми кислотами служит простым и мягким методом синтеза метиловых эфиров, в особенности пригодным для получения эфиров в небольших количествах. Механизм реакции в сущности представляет собой еще один пример реакции нуклеофильного замещения {схема (79)}. Диазометан можно генерировать в виде эфирного раствора с помощью ряда методов, однако обычно используют действие гидроксида калия на смеси продажных нитрозопроизводных (34), (35) или (36) [56]. Дейтерированный диазометан CD_2N_2 , можно получить дейтерий-обменным обменом с использованием эфирного раствора диазо-метана и NaOD в D_2O . Взаимодействие дейтерированного диазо-метана с дейтерированными кислотами RCO_2D приводит, как и следует ожидать, к тридейтерометиловым эфирам. Для синтеза эфиров использовали и другие диазоалканы {ср. схему (79)}, в числе диметилдиазометан $(\text{CH}_3)_2\text{CN}_2$ [57], фенилдиазометан $\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}_2$ [58] и дифенилдиазометан $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CN}_2$ [59]; два последних реагента важны для получения синтетически ценных бен-зиловых и бензгидриловых эфиров (см. также гл. 6.5).

Алкил-3-арилтриазены (37) также реагируют с карбо-новыми кислотами с образованием эфиров; типичным примером мо-жет служить использование 1-метил-3-*n*-толилтриазена для син-теза метиловых эфиров {схема (80)}.

(4) Алкоголиз и ацидолиз сложных эфиров

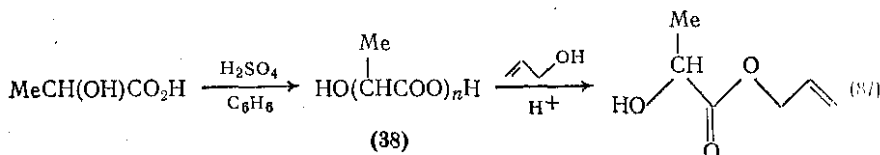
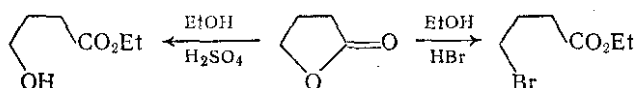
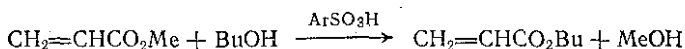
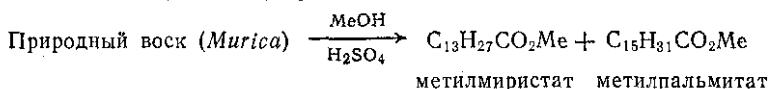
Существуют три типа обменных реакций эфиров [60]: алкого-лиз {схема (81)}, ацидолиз {схема (82)} и перераспределение {схема (83)}; два первых типа наиболее важны в препаративном отношении. Механизмы реакций классифицируются, как обычно, буквами А или В указывают на то, что процесс катализируется преимущественно кислотами или основаниями (англ. Acid — кислота

или Base — основание); индекс AC или AL обозначает соответственно ацильное или алкильное расщепление.



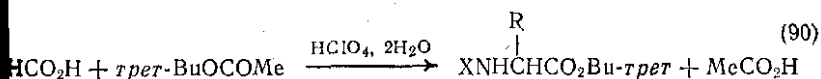
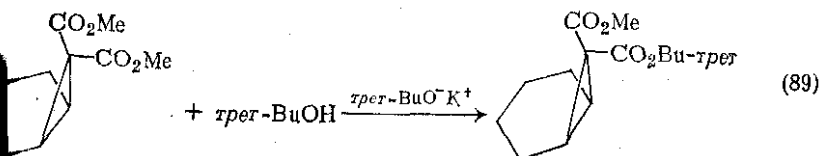
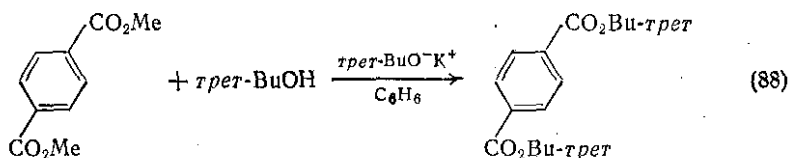
Большинство катализируемых основаниями реакций алкоголиза протекает по механизму $B_{AC}2$, за исключением пространственно затрудненных систем, где может иметь место механизм $B_{AL}1$, который не обязательно требует только основной катализ. Катализуемые кислотой реакции следуют A_{AC} -механизму в случае алкоголиза эфиров первичных и вторичных спиртов и фенолов A_{AL} -механизму в случае эфиров третичных спиртов, а также б-зилового и аллилового спиртов. Подробный анализ механизмов перечисленных реакций дан в [60], и здесь мы остановимся лишь на синтетических аспектах.

Метилловый и этиловый эфиры β -кетокислот весьма активны [61], и при нагревании с высшими спиртами подвергаются алкоголизу даже в отсутствие катализатора, однако обычно для протекания реакции необходимо присутствие основного или кислотного катализатора. Катализируемый кислотами алкоголиз эфиров не использовали для синтеза метиловых и этиловых эфиров; в качестве катализаторов применяли серную кислоту, *n*-толуолсульфокислоту и кислые иониты. Примеры реакций, используемых в препаративных целях, приведены на схемах (84), (85). Кислотный алкоголиз лактонов может приводить к эфирам гидроксикислот [62] и галогенотетракарбоновых кислот [63] {схема (86)}; алкоголиз полимеризованной молочной кислоты (38) использован для получения эфиров молочной кислоты {схема (87)}.



Катализируемый основаниями алкоголиз применяли для получения простейших эфиров; этот метод особенно удобен для синтеза [64] *трет*-бутиловых эфиров из метиловых эфиров с использо-

ем *трет*-бутоксиды калия в *трет*-бутиловом спирте, в некоторых случаях с добавлением молекулярных сит [65] для удаления за-
 емного метанола {схемы (88), (89)}.



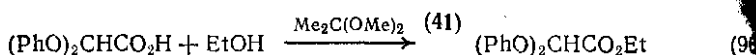
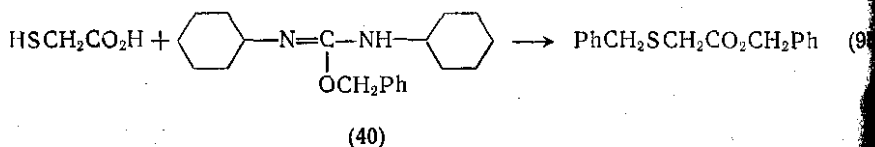
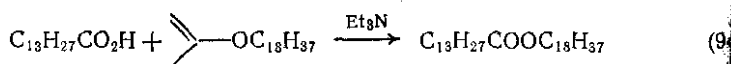
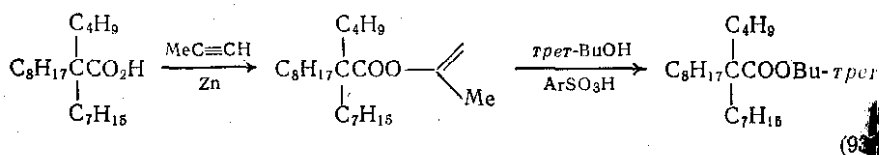
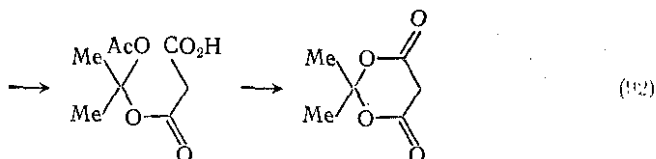
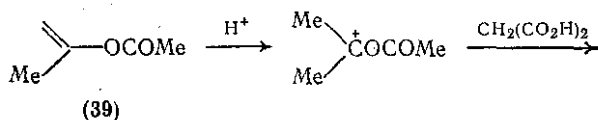
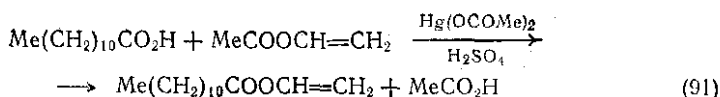
трет-Бутиловые эфиры приготовлены также ацидолизом в при-
 вии *трет*-бутилацетата и хлорной кислоты в качестве катали-
 заторов. Метод использован для синтеза *трет*-бутиловых эфиров
 защищенных аминокислот [66], как показано на схеме (90) (здесь
 соответствующая защитная группа).

(5) Реакции эфиров енолов, ацеталей и ортоэфиров

Ацидолиз винилацетата катализируется ацетатом ртути и сер-
 ной кислотой; реакция использована для получения широкого
 спектра виниловых эфиров; пример представлен на схеме (91).
 Ацидолиз изопропенилацетата (39), катализируемый серной кис-
 лотой [67], использован для получения изопропилиденмалоната —
 высшей степени активного эфира малоновой кислоты [68]; реак-
 ция, по-видимому, протекает по схеме (92).

Алкоголиз виниловых эфиров можно использовать для получе-
 ния эфиров третичных спиртов. Так, синтез [69] *трет*-бутилового
 эфира пространственно затрудненной кислоты по схеме (93) осно-
 ван на алкоголизе изопропенилового эфира; изопропенилацетат
 использован аналогичным образом [10] для ацетилирования
 третичных спиртов.

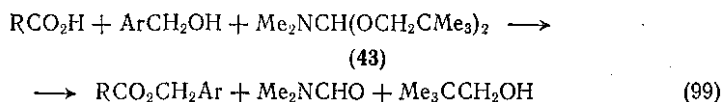
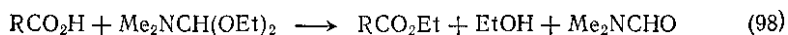
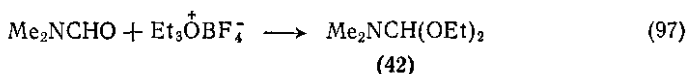
Сложные эфиры можно получать также ацидолизом сложных
 виниловых эфиров; реакция, представленная на схеме (94), служит
 примером [71] применения этого метода. Довольно необычное ис-
 пользование аддукта ДЦК и бензилового спирта (40) для бензили-
 рования групп —CO₂H и —SH тиогликолевой кислоты [72] также
 основано на этой реакции {схема (95)}.



Ацетали, например 2,2-диметоксипропан (41), которые, вероятно, играют роль дегидратирующих агентов, могут катализировать реакцию кислоты со спиртом, и этот путь может быть ценным методом синтеза [73] кислотолабильных сложных эфиров {например, по схеме (96)}. Аналогичные реакции между ортоэфирами и кислотами могут приводить к этерификации алкильными группами ортоэфира [74]; этот метод применен [75] для синтеза β-лактонов (см. разд. 9.8.4).

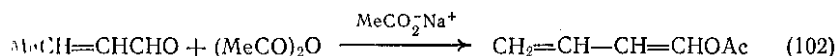
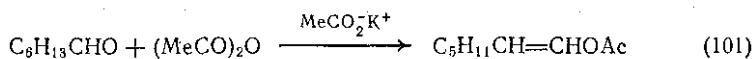
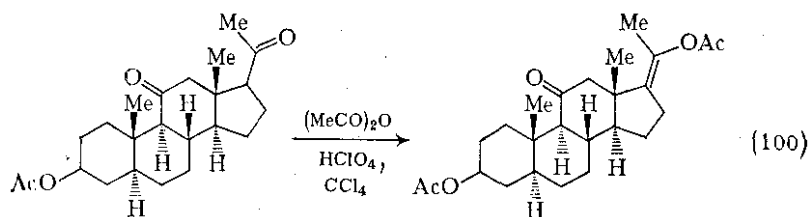
Этиловые эфиры можно получать из карбоновых кислот в очень мягких условиях [76] при использовании диэтилацетата (42) или метилформамида. Аналогичный динеопентилацеталь (43) можно использовать в качестве катализатора этерификации [77] при условии, что применяемый в реакции спирт, например бензиловый спирт, вступает в реакцию легче, чем пространственно высоко-

трудный неопентиловый спирт. Эти методы представлены на схемах (97) — (99) (см. также разд. 9.8.4).



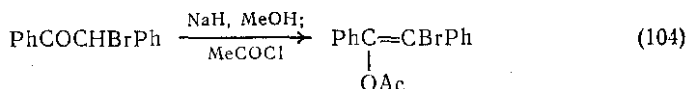
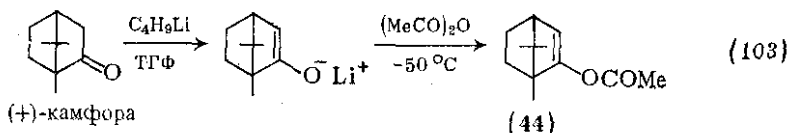
(6) Методы получения эфиров енолов

Эноловые эфиры получают прямым путем, как отмечалось в п. 1. Синтез эфиров енолов из альдегидов и кетонов, существующих в основном в keto-форме, требует в некоторых случаях специальных методов. Енолацетаты обычно получают реакцией карбонильного соединения с ацетангидридом и хлорной кислотой или метансульфокислотой, как, например, в случае селективного ацетирования ацетата стероида [78] {схема (100)}. Этот метод представляет собой общий путь синтеза енолацетатов из метилкетонов, так, как правило, образование продукта определяется термодинамикой процесса, в то время как при использовании в качестве катализатора изопропенилацетата (39) выход продукта зависит от кинетики [79]. Енолацетаты из альдегидов можно получать катализируемым основаниями ацилированием [80] {схемы (101) и (102)}. Для синтеза ацетатов из кетонов, способных к окислению, можно также использовать [34] сульфоуксусную кислоту $\text{MeCOOSO}_2\text{OH}$ [81].



Приведенные методы основаны на ацилировании относительно больших пропорций енольных таутомеров альдегида или кетона. Ацилирование енолят-анионов является эффективным методом синтеза эфиров енолов; примером такого подхода служит ацилирование [82] енолацетата камфоры (44) {схема (103)}. Анало-

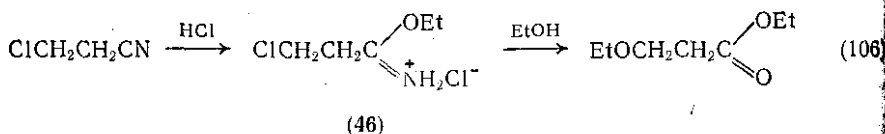
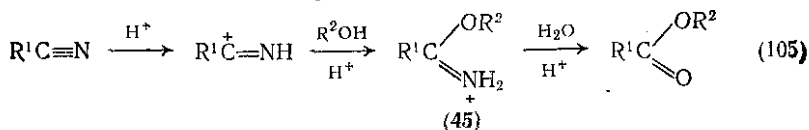
гичный путь [83], иллюстрируемый схемой (104), является, вероятно, одним из лучших методов синтеза енолацетатов α -галоген-кетонов.



9.8.1.2. Алкоголиз

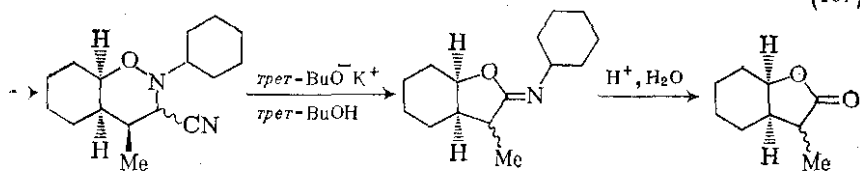
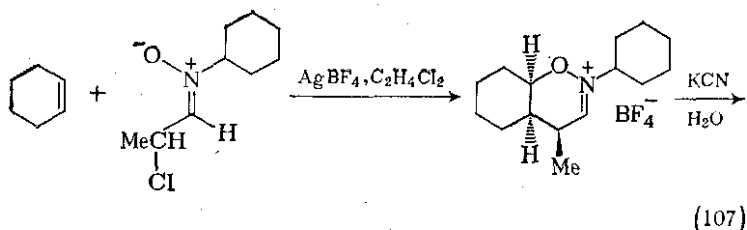
(1) Реакции с нитрилами и алкоксииминами

Катализируемый кислотами алкоголиз нитрилов {схема (105)} является хорошо известной альтернативой прямому гидролизу нитрилов, ведущему к карбоновым кислотам (см. также гл. 8). В качестве кислых катализаторов обычно используют серную кислоту, *n*-толуолсульфокислоту или соляную кислоту; необходима для завершающей стадии реакции вода {см. схему (105)} может либо присутствовать в реакционной смеси, либо добавляться после первоначального образования соли алкоксииминия (45). Ряд примеров этой реакции описан в Organic Syntheses [9], в основном для получения этиловых эфиров.

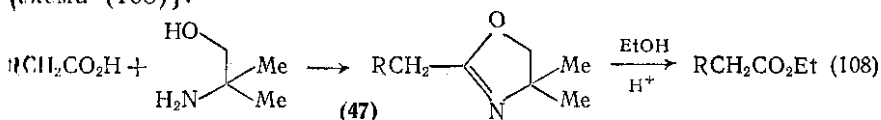


В некоторых случаях промежуточную соль (например, 46) выделяют и затем обрабатывают спиртом, как показано на схеме (106) [84]. Родственный алкоголиз амидов (см. гл. 9.9) также катализируется кислотами, но используется довольно редко; получение метиловых эфиров [85] при реакции первичных амидов с метанольным раствором бортрифторида служит примером этой реакции.

Синтез γ -лактонов [86] по схеме (107) протекает через образование и алкоголиз алкоксиимина (ср. 45 и 46). Широкое применение в качестве реакционных интермедиатов благодаря работам Мейерса и сотр. [87] получили оксазолины (47). На конечной стадии реакции они могут превращаться в сложные эфиры, если под

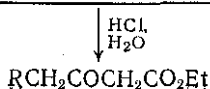
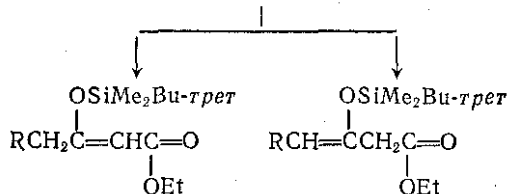
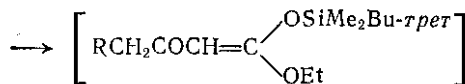
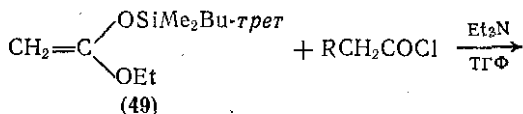
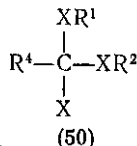
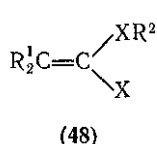


действием спирта происходит раскрытие оксазолинового кольца (схема (108)).



(2) Реакции с ацетальми кетенов

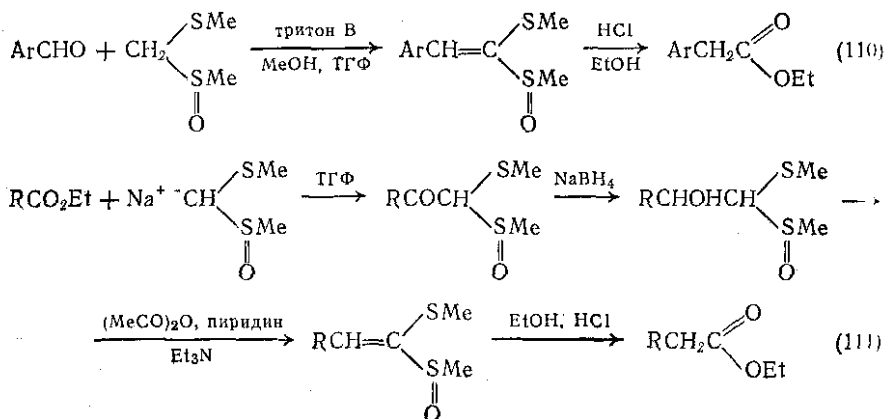
Алкоксиимины являются синтетическими эквивалентами ацеталей и тиацеталей кетенов (48, X = O или S); соединения этого



(109)

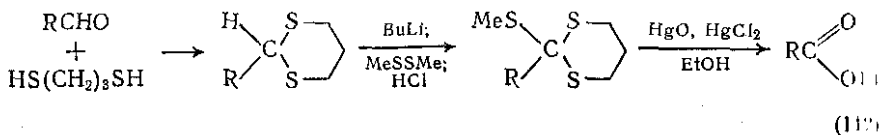
типа использованы в качестве интермедиатов в ряде синтезов сложных эфиров. Так, ацеталь кетена (49) можно ацилировать в присутствии основания [88] и далее после удаления защитной силильной группы получать эфир β-кетокислоты {схема (109)}.

Производные тиоацеталей кетена можно получать [89] конденсацией ароматических альдегидов с α-тиометилсульфоксидами; алкоголиз продукта конденсации приводит к образованию эфиров фенилуксусных кислот {схема (110)}. Вариант этой реакции, представленный на схеме (111), можно использовать [90] для гомологизации сложного эфира (см. также разд. 9.8.3).



(3) Реакции с ортоэфирами

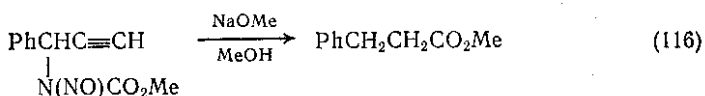
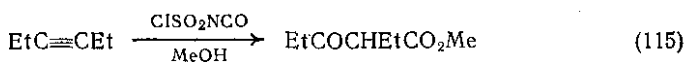
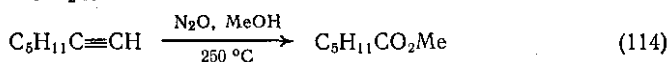
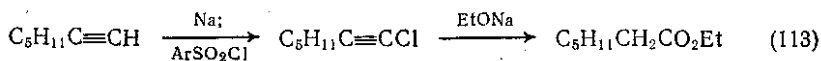
Сложные эфиры образуются при контролируемом гидролизе или алкоголизе ортоэфиров (50, X = O) или соответствующих тиоаналогов (50, X = S) (см. разд. 9.8.4). Недавно эта реакция использована [91] в общем методе синтеза сложных эфиров из альдегидов по схеме (112). Этот путь позволяет избежать относительно бурных окислительных процессов (см. разд. 9.8.1.3), с которыми обычно ассоциируется такое превращение.



(4) Реакции с ацетиленами

Эфирная группа может быть получена из ацетиленовых производных; ряд реакций этого типа [92—94] представлен на схемах (113)—(116). Хотя приведенные реакции не идут по какой-либо

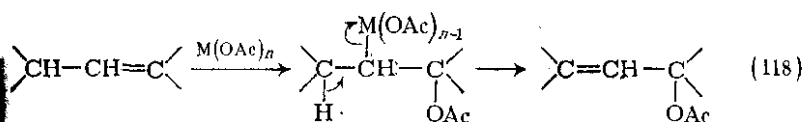
...ной схеме, в каждом случае важной стадией является алко-
...низ.



9.8.1.3. Окислительные методы

(1) Введение ацилоксигрупп





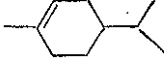
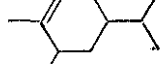



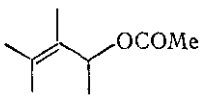
Формальное замещение водорода при углеродном атоме на ацилоксигруппу {схема (117)} может достигаться несколькими путями. Лучшим из известных методов является окисление аллильных групп {схема (118)}; ряд примеров этой реакции приведен в табл. 9.8.2 (обзор см. [95]).

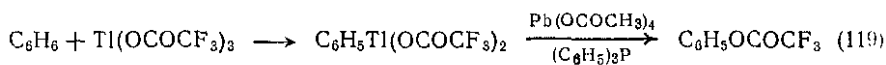


Из перечисленных в табл. 9.8.2 окисляющих агентов наиболее эффективным, вероятно, является ацетат палладия. Обычно реакция протекает через аллильную перегруппировку; предложен механизм с промежуточным присоединением и элиминированием окислительного агента {схема (118)}. Помимо того, существуют многочисленные примеры [95] присоединения ацилоксизаместителей по свободным атомам, активированным соседними карбонильными группами, где может происходить окисление енола, или по бензильному положению, когда более вероятен свободнорадикальный механизм. Типичные примеры реакций второго типа приведены в табл. 9.8.3.

Перечисленные в табл. 9.8.2 и 9.8.3 реакции не включают замещение при ароматических углеродных атомах. Аналогичное окисление ароматических СН-групп можно осуществить при использовании трифторацетата таллия [96]. Реакция протекает через образование соли ароматического соединения с последующим окислением тетраацетатом свинца и трифенилфосфином {схема (119)}. Образующийся трифторацетилфенол легко гидролизуется до фе-

Таблица 9.8.2. Примеры аллильного окисления

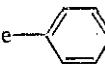
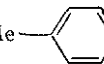
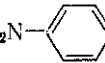
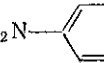
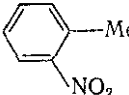
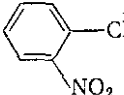
Углеводород	Окисляющий агент	Продукт	Литература
	Hg(OAc) ₂ в MeCO ₂ H SeO ₂ в (MeCO) ₂ O	MeCOO- 	[95а, 6] [95б]
	PhCOOOCMe ₃ , Cu ⁺	MeCOO- 	[95в]
	MeCOOOCMe ₃ , Cu ²⁺		[95г]
Et-  -Me	Pd(OAc) ₂	MeCOO-  -OCOMe	[95д]
	Pb(OAc) ₄ , N-бромсукцинимид; HO ⁻		[95е]



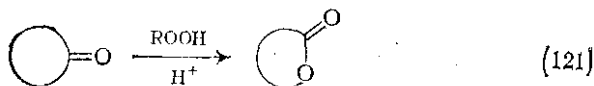
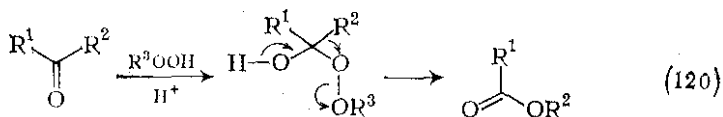
(2) Окисление по Байеру — Виллигеру

Реакция Байера — Виллигера [97], состоящая в окислении кетонов пероксикислотами, приводит к образованию сложных эфиров

Таблица 9.8.3. Окислительное введение ацилоксигрупп

Соединение	Окисляющий агент	Продукт	Литература
EtCH(CO ₂ Et) ₂	(PhCOO) ₂ , NaNH, C ₆ H ₆	EtC(CO ₂ Et) ₂ OCOPh	[96а]
RCH ₂ CHO	Pb(OAc) ₄ , BF ₃ , C ₆ H ₆ Ti(OAc) ₃	RCHCHO OCOMe	[96б]
Me-  -Me	CeIV(NH ₄) ₂ (NO ₃) ₆ , MeCO ₂ H	Me-  -CH ₂ OAc	[96г]
O ₂ N-  -Me	CrO ₃ , Ac ₂ O	O ₂ N-  -CH ₂ OAc	[96д]
	CrO ₃ , Ac ₂ O	 -CH ₂ OAc	[96е]

механизму перегруппировки, как показано на схемах (120), (121). В соответствии с этим ациклические кетоны дают сложные эфиры, а циклические кетоны приводят к лактонам. В качестве окислителей использовались разнообразные реагенты, отвечающие общей формуле $ROOH$, но в большинстве случаев применялись пероксикислоты (R -ацил). Механизм, приведенный на схеме (120), включает [1,2]-сигматропное перемещение группы R^1 (с сохранением конфигурации при центре миграции) в направлении к кислород-атому, обедненному электронами; вследствие этого мигрирует группа, которая обладает лучшей способностью стабилизировать электрондефицитное промежуточное состояние. Из алифатических альдегидов обычно образуются карбоновые кислоты (мало в результате миграции водорода); в случае ароматических альдегидов, особенно с электронодонорными *орто*- и *пара*-заместителями, наблюдается миграция арильной группы и образование форматов фенолов (схема (120), для случая $R^1 = H$, Ar).

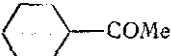
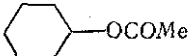

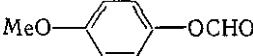
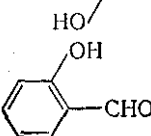
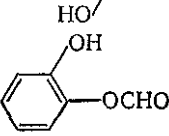
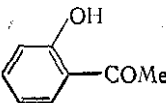
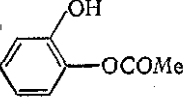
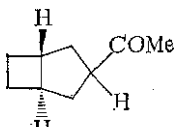
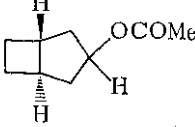
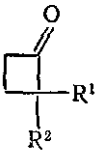
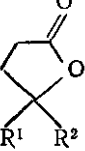

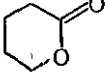
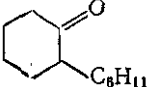
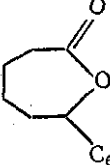
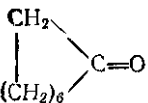
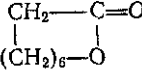


Ряд примеров применения окисления по Байеру — Виллигеру синтеза эфиров и лактонов дан в табл. 9.8.4. Следует, однако, отметить следующее. В качестве наилучшего реагента для ациклических кетонов рекомендована трифторперуксусная кислота. Другие реагенты (помимо пероксикислот) редко используются для окисления неароматических кетонов, хотя подобные примеры включены в таблицу. Окисление ароматических альдегидов щелочным оксидом водорода обычно называют окислением по Дакину; называющиеся при этом эфиры муравьиной кислоты гидролизуются до фенола, как правило, уже в процессе реакции. Реакцию Байера — Виллигера часто используют в качестве синтетического метода; детальное рассмотрение этой реакции выходит за рамки настоящей главы. Упомянем лишь о ее применении в синтезе простагландинов [98].

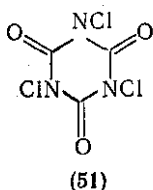
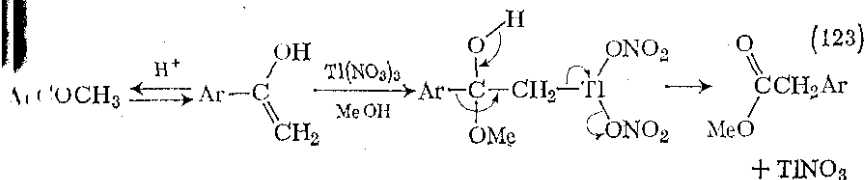
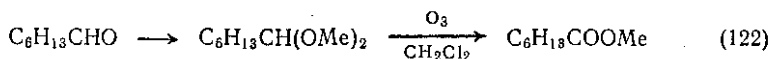
(3) Другие окислительные методы

Известны и другие методы синтеза сложных эфиров из альдегидов и кетонов или их производных, и некоторые из них по-прежнему достаточно общи. Так, ацетали альдегидов можно

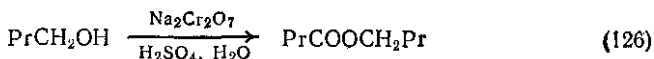
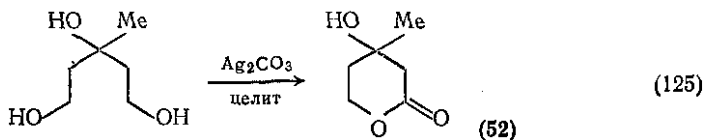
Таблица 9.8.4. Примеры окисления по Байеру — Виллигеру

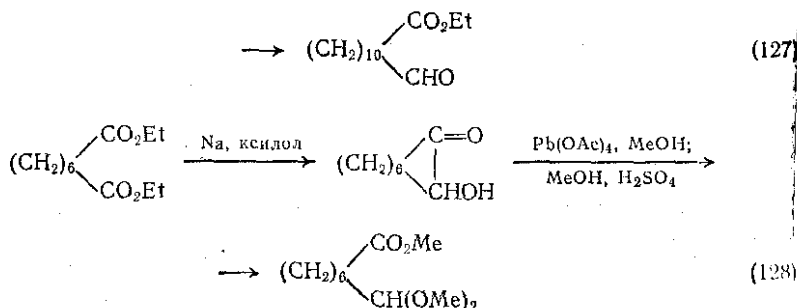
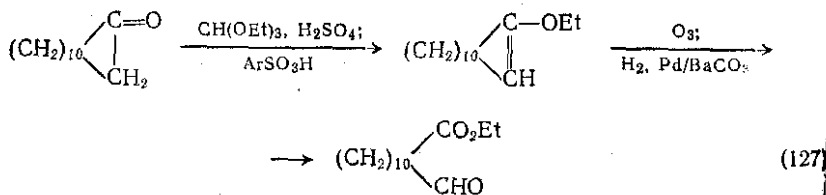
Карбонильное соединение	Реагент	Продукт	Лит. Т.
EtCOEt $C_6H_{13}COMe$	$H_2O_2, (CF_3CO)_2O, Na_2HPO_4$ H_2O_2, BF_3, Et_2O	EtCOEt $C_6H_{13}OCOMe$	[97.4] [97б]
	$PhCO_3H, CHCl_3$		[97в]
Me_2CHCH_2COMe	Пероксималеиновая кислота, $CHCl_3$	Me_2CHCH_2OCOMe	[97г]
$C_8H_{11}COMe$	$(CF_3)_2C \begin{smallmatrix} \nearrow OOH \\ \searrow OH \end{smallmatrix}, PhNO_2$	$C_8H_{11}OCOMe$	[97д]
	$MeCO_3H$		[97е]
	$H_2O_2, NaOH$		[97ж]
	H_2O_2, Me_4NOH^+		[97з]
	$m-ClC_6H_4CO_3H, CHCl_3$		[97и]
	$H_2O_2, NaOH$		[97к]
	$MeCO_3H$		[97л]
	$MeCO_3H$		
	Пероксималеиновая кислота, CH_2Cl_2		[97.4]

средственно окислять до сложных эфиров озон [99] {схема }); окисление ацетофенонов при действии галоформа и гипохлорита калия в метаноле непосредственно приводит к метиловым эфирам [100]. Метиловые эфиры фенилуксусной кислоты [101] можно получить в одну стадию при действии на ацетофеноны 10%-ного раствора нитрата таллия, содержащего каталитическое количество хлорной кислоты; эта реакция служит удобной альтернативой хорошо известного метода Вильгеродта — Киндлера [123].



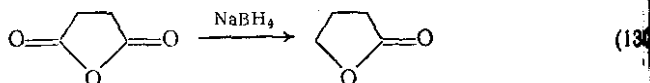
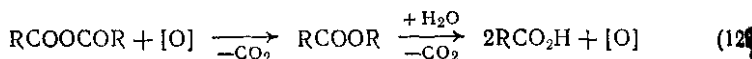
В литературе неоднократно сообщалось о прямом окислении простых эфиров в сложные эфиры {схема (124)}, однако, по-видимому, метод не обладает достаточной общностью. Используемые реагенты включают трихлоризоциануровую кислоту (51) [102], оксид рутения [103] и триоксид хрома [104]. Первичные 1,4-, 1,5- и 1,6-диолы можно окислить до соответствующих лактонов [105] при использовании в качестве окисляющего агента карбоната серебра на целите; применение этой реакции для синтеза (±)-мевалонлактона (52) {схема (125)} демонстрирует общие возможности метода. Сообщалось об аналогичном окислении первичных спиртов до эфиров под действием различных агентов, один из примеров представлен [106] на схеме (126).





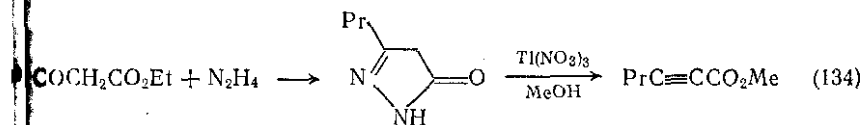
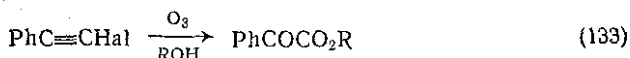
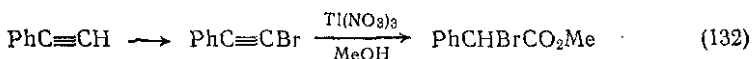
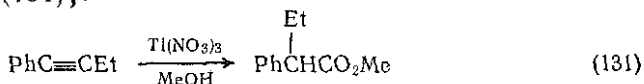
Озонолиз сложных эфиров енолов, полученных из циклических кетонов [107], служит потенциально удобным методом синтеза ω-альдегидэфиров {схема (127)}; их можно также получать [108] окислением циклических ацилоиновых производных из α,ω-диэфиров по хорошо известной методике {схема (128)} (см. разд. 9.8.3). Простейшие сложные эфиры можно получать озонолизом винилгалогенидов в растворе метанола [109].

Окислительное декарбонирование ангидридов или карбоновых кислот {схема (129)} также ведет к сложным эфирам. может достигаться действием на карбоновую кислоту тетраацетата свинца и иода [110] или действием на ангидрид озона, оксид ртути и иода [111]. Отметим, что в принципе сложные эфиры можно получить восстановлением ангидридов ($-\text{COOCO}- \rightarrow -\text{CH}_2\text{OCO}-$), и этот путь был действительно использован [112] при синтезе лактонов из циклических ангидридов {схема (130)}.

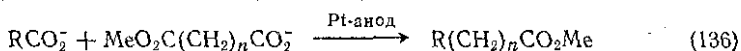
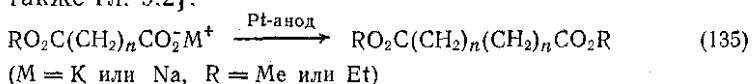


Ацетиленовые производные можно окислить до сложных эфиров действием метанольного раствора нитрата таллия; реакция сопровождается скелетной перегруппировкой [113, 114] {схемы (131), (132)}. Альтернативно, галогенацетилены можно превращать в эфиры α-кетокислот озонолизом в спиртовом растворе [115]. В данном случае {схема (133)} не отмечалось скелетной перегруппировки. Другой метод с использованием нитрата таллия позво-

превращать эфиры β-кетокислот в эфиры кислот ацетиленового ряда {схема (134)}.



Эфиры α,ω-дикарбоновых кислот, содержащих длинную углеводородную цепочку, традиционно получают по Кольбе электролитическим окислением моноэфиров дикарбоновых кислот {схема (135)}. Эфиры длинноцепочечных монокрбоновых кислот можно получить [116] по Кольбе реакцией смешанного сочетания монокрбоновой кислоты с моноэфиром дикарбоновой кислоты {схема (136)}, см. также гл. 9.2}.

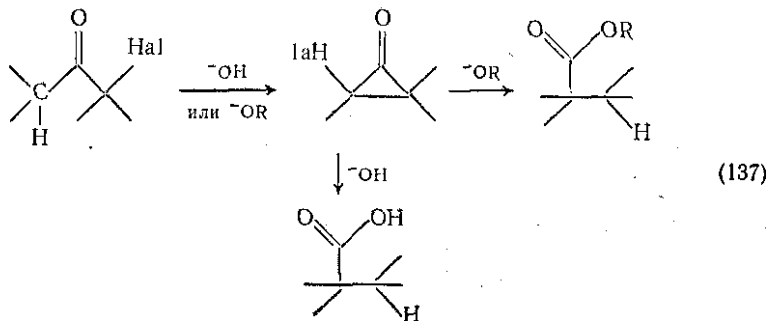


9.8.1.4. Перегруппировки

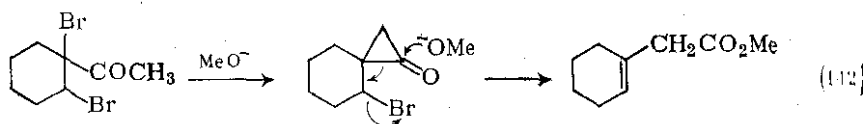
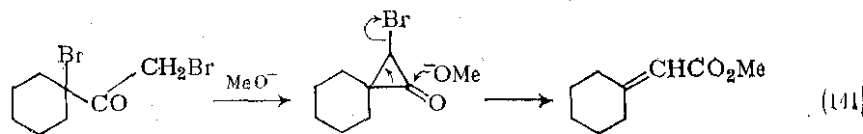
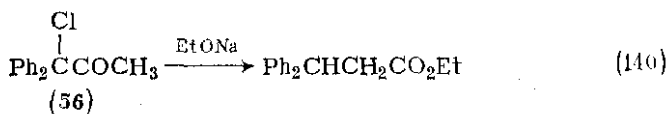
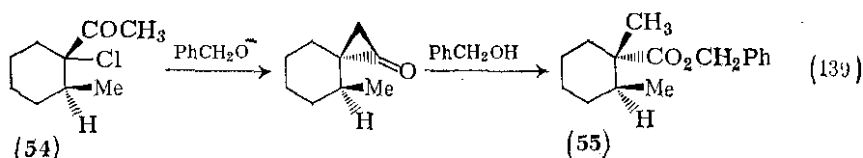
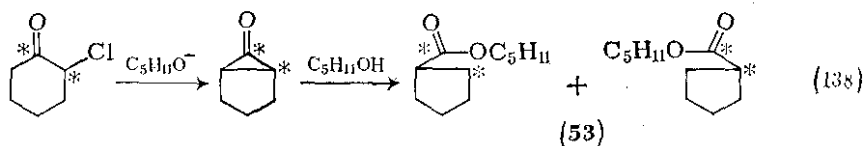
исление по Байеру — Виллигеру и некоторые окислительные с использованием нитрата таллия сопровождаются перегруппировками, однако для удобства изложения эти два типа и рассмотрены в разд. 9.8.1.3.

(1) Перегруппировка Фаворского

перегруппировку Фаворского [117] α-галогенкетониров {схема (137)} можно использовать для получения карбоновых кислот, качестве основания использовать водный гидроксид, или



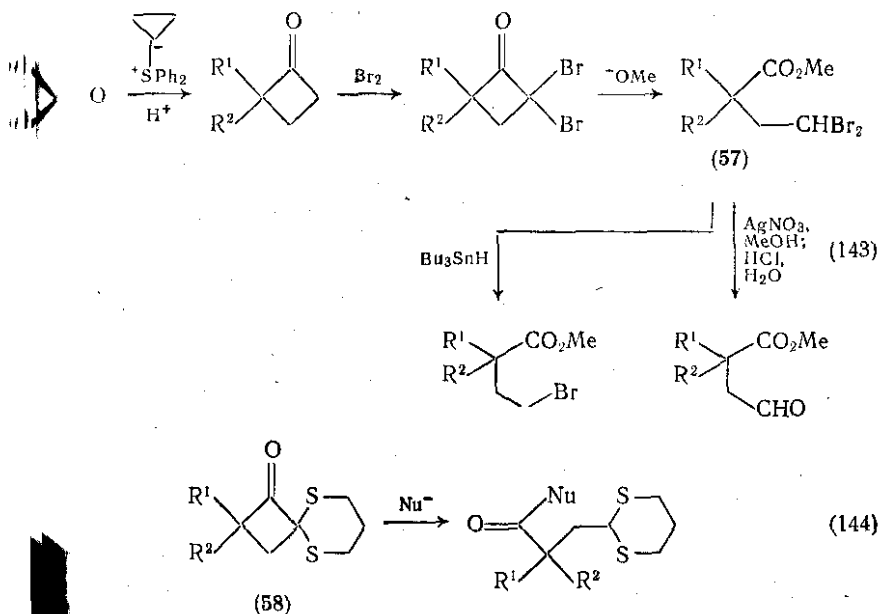
эфиров, если перегруппировку проводить в присутствии спиртового раствора алкоксида щелочного металла. Обычно полагают, что механизм этой реакции [118] включает образование промежуточного циклопропанона, поскольку это хорошо согласуется, например, с распределением меченого углерода в эфире (53), полученном перегруппировкой 2-хлор [1,2- $^{14}\text{C}_2$]циклогексанона [см. отметку звездочкой на схеме (138)], однако в некоторых случаях циклопропанон может быть представлен в виде не полностью циклизированного мезомерного цвиттериона. Стереохимия перегруппировки Фаворского [119] при проведении реакции в простом эфире согласуется с механизмом, приведенным на схеме (137); так, хлоркетон (54) дает бензиловый эфир (55) {схема (139)}. Область применения и пределы реакции подробно исследованы [117]. В общем случае перегруппировка приводит к эфиру с большим числом заместителей при α -углеродном атоме, хотя известны исключения, например *трет*-галогенкетон (56), который перегруппировывается, давая β,β -дифенилпропионат {схема (140)}.



Аналогичные перегруппировки дигалогенкетонов [117, 120] приводят, как и следует ожидать, к α,β -ненасыщенным эфирам в случае α,α' -дигалогенкетонов {схема (141)} и к β,γ -ненасыщенным эфирам в случае α,β -дигалогенкетонов {схема (142)}, возможно

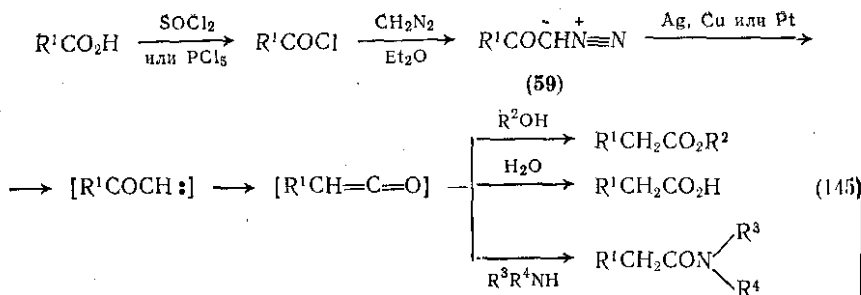
ьтате прямой нуклеофильной атаки на промежуточные гало-
клопропаноны.

ли исходным соединением является α,α -дигалогенкетон, не
жащий α -водородного атома, то реакция может протекать
ерегруппировки с расщеплением связи $\text{CO}-\text{CHAl}_2$. Это ис-
овано [121] в синтезе сложных эфиров по схеме (143). Про-
(57) такого расщепления можно использовать для получения
функциональных эфиров, как показано на схеме; вся после-
ельность реакций получила название геминального алкилиро-
и. В альтернативном методе [122] избегают стадии галогени-
ия, используя производное дитиана (58), которое подвергают
офильному расщеплению кольца, как показано на схеме
ведущему к получению функционализованного эфира, если
офилом является алкоксид-анион.

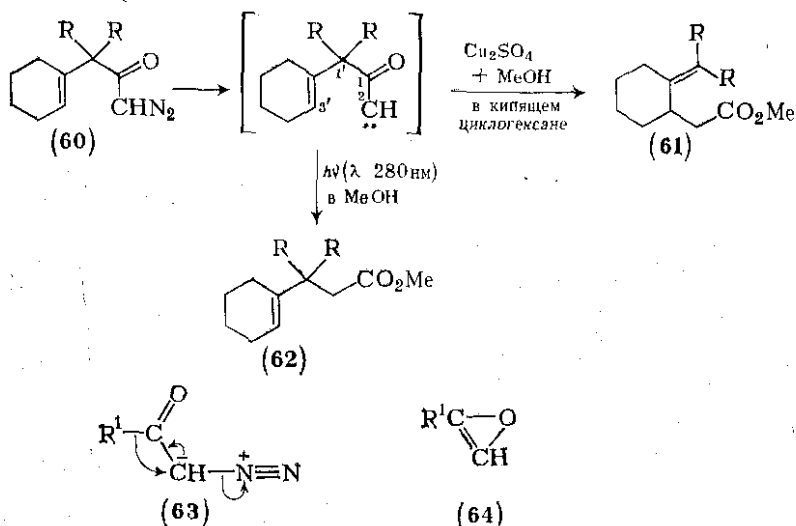


Синтез Арндта-Эйстера и перегруппировка Вольфа

Синтез Арндта-Эйстера [123] используют для превращения
иновых кислот в соответствующие гомологичные кислоты,
и или амиды по схеме (145). Промежуточный диазокетон (59)
о выделить; его разложение обычно катализируется мелко
обленным или коллоидным серебром. Этот шаг приводит к
иновению ацилкарбена, который перегруппировывается (пе-
группировка Вольфа) с образованием кетена; последний связы-
и с добавляемым нуклеофильным агентом. Если группа R^1
иона, то она мигрирует с сохранением конфигураций [124]

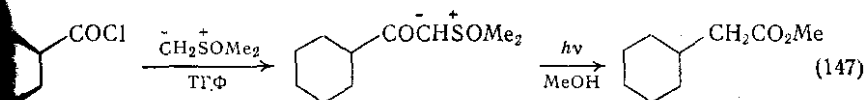


Механизм перегруппировки Вольфа был предметом дискуссий. Реакция может катализироваться целым рядом соединений, особенно рекомендованы бензоат серебра и триэтиламин [125], часто используют оксид серебра. Реакция не столь проста, как может показаться при рассмотрении схемы (145); в качестве альтернативы термического процесса использовалась фотохимическая перегруппировка Вольфа. Интересно соотношение между фотохимической и термической перегруппировкой. Так, термическое превращение диазокетона (60) приводит к эфиру (61), формально являющемуся продуктом [3,2]-сигматропной перегруппировки, в то время как при фотохимической реакции образуется эфир (62) — продукт [1,2]-перегруппировки {схема (146)} [126].



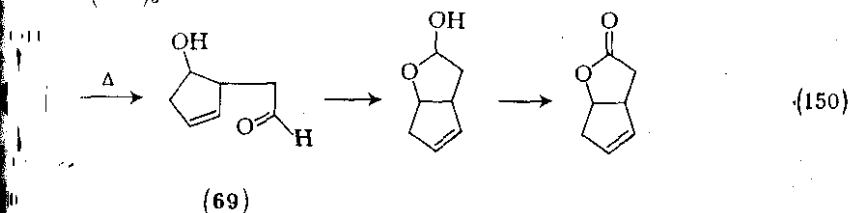
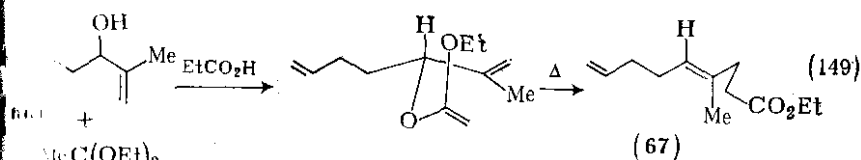
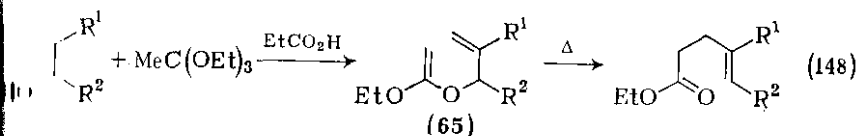
Хотя на схемах (145) и (146) показано возникновение ацилкетена в качестве интермедиата, реакция может протекать и иначе через образование кетена из диазокетона в результате синхронного отщепления азота и скелетной перегруппировки (см. 6) или даже через промежуточное образование оксирена (64). Формализация, достигаемая по реакции Арндта — Эйлера

можно добиться и другими путями, например при использовании логичной перегруппировки, показанной на схеме (147) [127].



Сигматропные перегруппировки

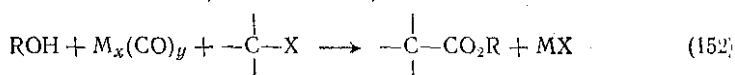
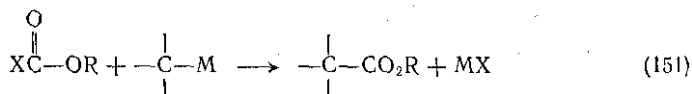
Для синтеза сложных эфиров использован и ряд других реакций, сопровождаемых перегруппировками, классифицируемыми как сигматропные [128]. Применение [3,3]-сигматропной перегруппировки [129] требует участия ацетала аллилкетена, получающегося реакцией обмена с ортоэфиром по схеме (148); процесс протекает в одну стадию без выделения ацетала (65). Эта реакция являлась важной ступенью в синтезе (\pm)-прогестерона циклизацией олефина по типу биогенетической циклизации. Исследована химия этой реакции, и установлено, что перегруппировка аллильного кетена, возникающего из аллилового спирта (66), приводит к образованию (*E*)-эфира (67) в результате стереоселективного процесса, протекающего через переходное состояние, имеющее форму кресла {схема (149)}.



[3,3]-Перегруппировка винилаллилового эфира (68) приводит к образованию гидроксиальдегида (69) в результате реакции, являющейся примером хорошо известной перегруппировки Клайзена в алифатическом ряду. Циклический полуацеталь продукта (69) можно окислить далее до γ -лактона [130] обычным путем {схема (150)}.

9.8.1.5. Алкоксикарбонилирование

Синтез сложных эфиров путем внедрения алкоксикарбонильной группы {схемы (151), (152)} охватывает широкий ряд исходных соединений и реагентов [131]. В общем случае, если атом углерода, по которому должно идти внедрение, обладает нуклеофильным характером, то в качестве реагентов используют производные диоксида углерода {схема (151)}. Если этот атом потенциально электрофилен, то используют спирты или карбонилы металла $M_x(CO)_y$ {схема (152)}.

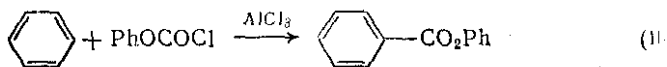
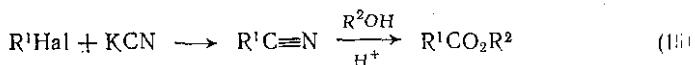
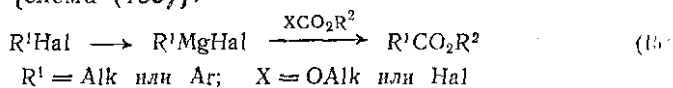


(1) Алкоксикарбонилирование по нуклеофильному атому углерода

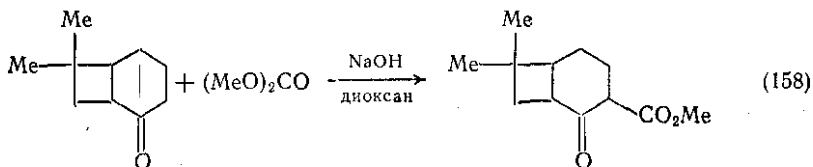
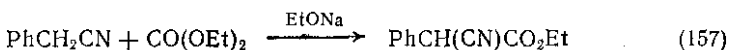
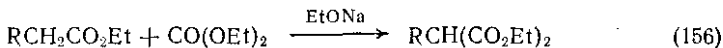
Нуклеофильный углерод обычно предполагает использование в качестве реагентов металлорганических соединений {схема (151). $M = \text{металл}$ }; выбор метода генерации металлорганических соединений зависит от кислотности соответствующего соединения

>C-H . Поэтому удобно рассматривать эти реакции в соответствии с типом синтезируемого сложного эфира.

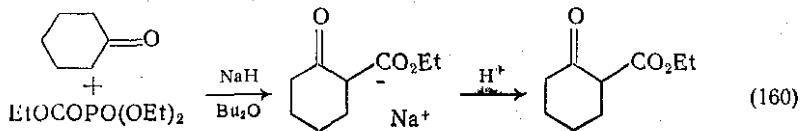
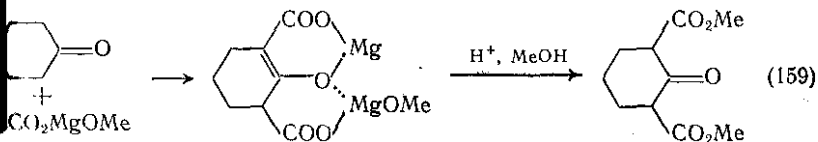
Простейшие алифатические и ароматические эфиры R^1CO_2R и $ArCO_2R$ можно легко получить алкоксикарбонилированием реактивов Гриньяра, синтезированных из алкил- или арилгалогенидов {схема (153)}. Это наиболее используемая методика, но имеются и вариации, например синтез карбоновой кислоты действием диоксида углерода на реактив Гриньяра с последующей этерификацией. В тех случаях, когда присутствие других функциональных групп исключает использование высокоактивного реактива Гриньяра, для алифатических соединений можно воспользоваться следовательностью реакций, представленных на схеме (154). Ароматические эфиры в этом случае получают реакцией Фридланда-Краффта [132] {схема (155)}.



При алкоксикарбонилировании карбанионов, образованных из этих карбоновых кислот, можно использовать значительно более широкий набор металлоорганических соединений. Так, сложные эфиры и нитрилы можно превратить в эфиры замещенных карбоновых и цианокислот (соответственно) конденсацией с диэтилкарбонатом [133] в присутствии этоксида натрия, используемого для генерации карбанионов {схемы (156), (157)}. Альтернативная методика включает использование этилхлорформата вместо диэтилкарбоната и таких оснований, как гидрид натрия или тритилнатрий. Кетоны особенно легко превращаются в кетоз эфиры; имеются многочисленные примеры подобных синтезов. Для получения высоких выходов продуктов рекомендовано [134, 135] совместное использование гидрида натрия в диоксане и диэтилкарбоната; метод использован на промежуточной стадии синтеза (\pm) -кариофиллена {схема (158)} и непетовой кислоты [135]. Отмечалось, что реакция идет преимущественно по наименее замещенному α -углеродному атому кетона.

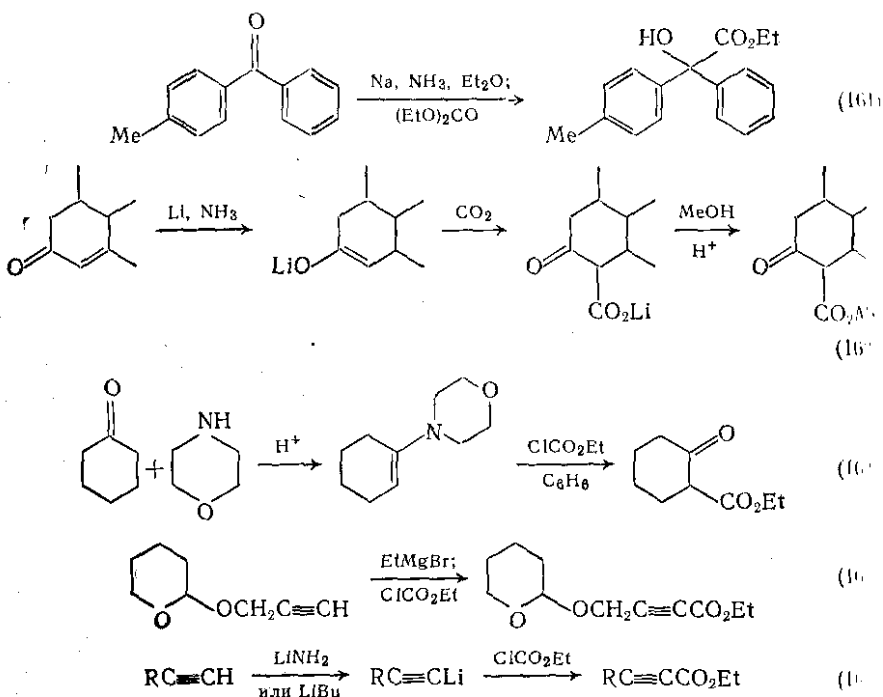


Метилмагнийкарбонат MeOCOOMgOMe , получаемый из метилмагния и диоксида углерода в диметилформамиде [136], служит как основание и как производное диоксида углерода. Образующийся магниевый комплекс β -кетокислоты легко этерифицируется метанольным раствором хлорида водорода; примером такой реакции может служить синтез 2,6-бисметоксикарбонил-пикоеканона {схема (159)}. Тот же реагент использован для синтеза других α -замещенных кислот и эфиров [131].



Этилдиетоксифосфинилформиат $\text{EtOCOP}(\text{OEt})_2$ получен [137] из триэтилфосфита и этилхлорформиата. Утверждается, что это соединение более эффективный реагент, чем диэтилкарбонат, и что его можно успешно применять для проведения реакций в очень мягких условиях {схема (160)}.

Ароматические кетоны, не образующие енолят-анионов, могут быть восстановлены до дианионов действием натрия в аммиаке. Такие дианионы вступают в реакцию с диэтилкарбонатом [138], давая эфиры α -гидроксикислот {схема (161)}. Этот тип восстановительного алкоксикарбонилирования не нашел общего применения; более широко используются реакции [139] с участием α, β -ненасыщенных кетонов. Так, β -кетоефиры можно получать из α, β -ненасыщенных кетонов в три стадии. Первая стадия состоит в восстановлении кетона до енолята лития действием лития в аммиаке. На второй стадии проводят карбоксилирование диоксидом углерода, и завершает синтез этерификация {схема (162)}.



Ацилирование кетонов можно также проводить при использовании енамина вместо енолята металла [140]; в некоторых случаях это дает сравнимые выходы β -кетоефиров {схема (163)}.

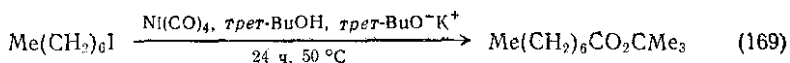
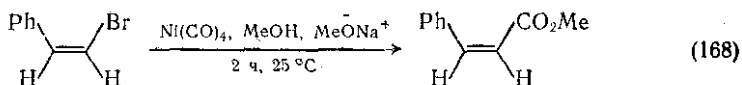
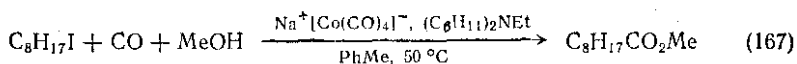
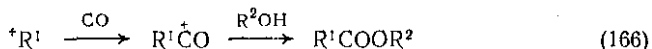
Алкоксикарбонилирование служит также удобным методом синтеза эфиров ацетиленовых кислот; ацетиленовые реагенты Гриньяра или литиевые и натриевые соли используются в э

нии (обычно вместе с этилхлорформиаом) в качестве произ-
ного диоксида углерода. Типичные методики иллюстрируются
ами (164) [141] и (165) [142].

Алкоксикарбонилирование по электрофильному у углерода

Принципиальная схема процесса показана на схеме (166),
ко на практике алкильные и ацильные катионы обычно ста-
зованы в виде комплексов металлов, которые промотируют
ню карбонилирования. Установлено [143], что реакция алкил-
енидов с оксидом углерода и спиртом в присутствии основа-
и карбонила металла в качестве катализатора открывает воз-
юсть прямого синтеза сложных эфиров из галогенидов {ср.
ы (153) и (154)}. Оригинальная методика с использованием
йтетракарбонилкобальтата $\text{Na}^+[\text{Co}(\text{CO})_4]^-$ оказалась прием-
й для синтеза метиловых эфиров из простых галогенидов
меренными выходами), например по схеме (167), и получения
ициных малоновых эфиров из α -бромэфиров.

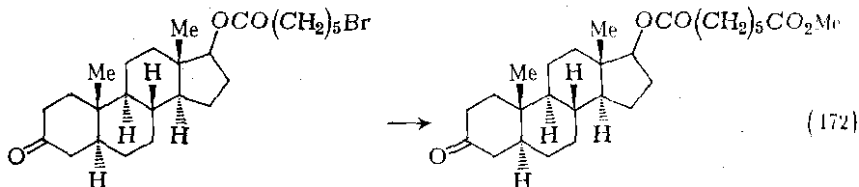
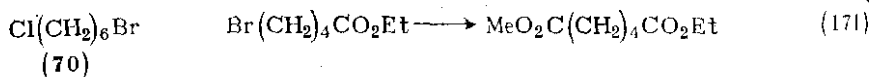
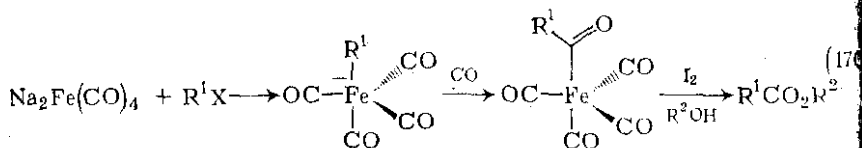
тот метод был позднее усовершенствован использованием
их карбонильных производных металлов. Тетракарбонилни-
и метиловый спирт вступают в реакцию [144] с винил- и арил-
енидами при 25–60°C в присутствии метоксида натрия или
д, давая с хорошими выходами сложные метиловые эфиры



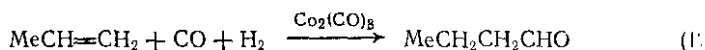
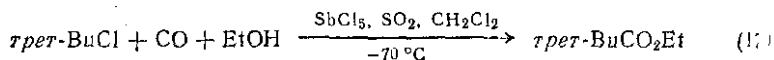
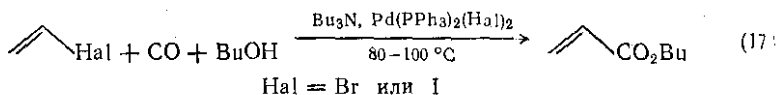
на (168)}. Алкилгалогениды менее активны, но тетракарбонил-
и *трет*-бутилат калия в *трет*-бутиловом спирте представ-
собой более мощную алкоксикарбонилирующую систему, и
их условиях алкилиодиды дают хорошие выходы сложных
бутиловых эфиров {схема (169)}. Предложена трехстадийная
шка, на первой стадии которой алкилгалогенид или *n*-то-
ульфонат взаимодействуют с натрийтетракарбонилферратом
 $(\text{CO})_4$, образуя анионный комплекс. Последний последова-
реагирует с оксидом углерода, галогеном и спиртом, давая
возможно через промежуточный ацилгалогенид {схема
}. Сообщалось, что общий выход в процессе достаточно высок
кция обладает некоторой селективностью. Так, дигалогенид

(70) реагирует предпочтительно с замещением бромид-аниона ($\kappa_{\text{отн}} > 10^4$ по сравнению с замещением хлорид-аниона); реакция способна сложнэфирной и кетонной функций не подвержена влиянию условий реакции {схемы (171), (172)}.

Сообщалось о разработке методов с использованием арил-, бензил- и винилгалогенидов [146] {схема (173)}, а также трет-алкилгалогенидов [147] {схема (174)}; реакции последних включаю

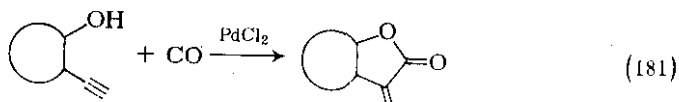
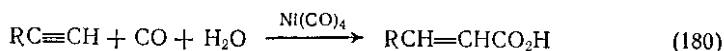
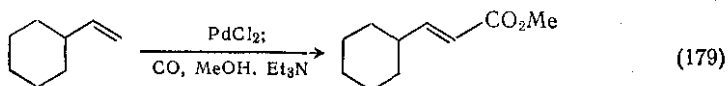
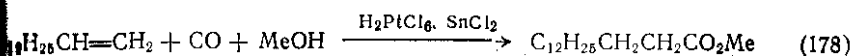
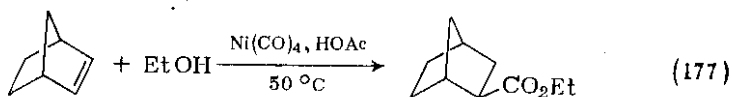
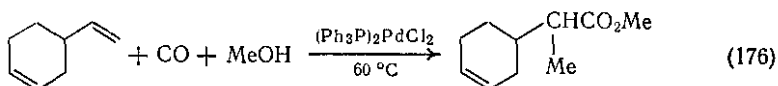


образование карбений- и ацилий-катионов в стабилизирующей среде {ср. схему (166)}.



Оксосинтез уже много лет используется как промышленный метод получения альдегидов и спиртов из алкенов {схема (175)}; Аналогичным путем из алкенов могут быть получены и сложные эфиры [148] (гидроалкоксикарбонилирование). Использованы различные условия реакций; на схемах (176)–(178) {соответственно по работам [149–151]} представлены три успешных примера. В этих реакциях эквивалентное количество электрофильных атомов углерода генерируется при атаке металла на двойную связь олефина. При использовании мягкого окисляющего агента могут возникать α,β -ненасыщенные эфиры, как, например, в реакции комплекса хлорида палладия и стирола {схема (179)}

2]. Эта реакция, однако, по-видимому, не может служить общим методом синтеза α,β -ненасыщенных эфиров.



Ненасыщенные эфиры обычно получают этерификацией α,β -ненасыщенных кислот, которые, в свою очередь, можно получать тем же самым используемым родственником синтезом из ацетилена {схема (178)}. Эти реакции являются развитием трудов Реппе и сотр. по карбонилированию; обзор см. [154]. Предпринята попытка аналогичного прямого синтеза α,β -ненасыщенных эфиров из ацетилена [155], однако реакция сложна и приводит к смешанным продуктам. Тем не менее этот путь использован [156] для синтеза тиллен- γ -лактонов {схема (181)}.

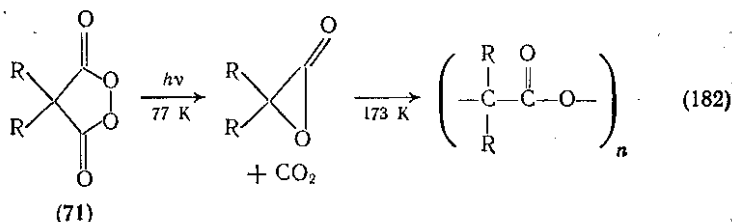
9.8.1.6. Методы получения лактонов

В разных разделах ранее мы уже касались вопроса получения лактонов, в настоящей главе целесообразно сгруппировать ряд методов, значительно отличающихся от тех, которые используются для синтеза ациклических эфиров. Получение лактонов обсуждалось в разд. 9.8.1.1 и здесь рассматриваться не будет.

Получение α -лактонов

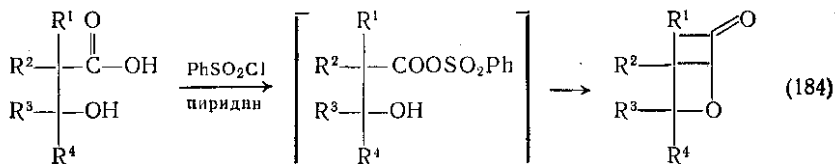
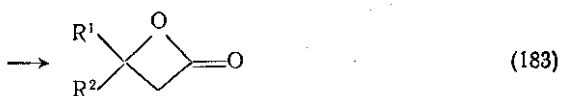
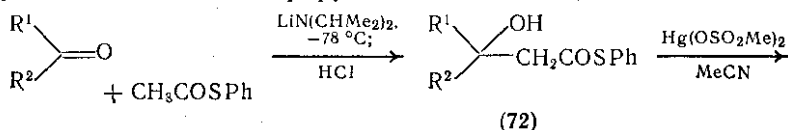
Обобщение о синтезе и свойствах α -лактонов появилось в гл. [157], хотя ранее считали, что эти соединения являются побочными интермедиатами, возникающими в ряде реакций. Реакция 4,4-дизамещенных 1,2-диоксолан-3,5-дионов (71) при нагревании приводит к диоксиду углерода и незамещенному α -лактону

($\nu_{\text{C=O}}$ 1895 cm^{-1}). При температурах выше 173 К α -лактоны разлагаются с образованием полиэфиров {схема (182)}.

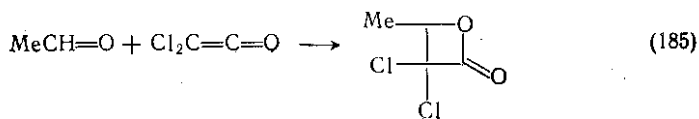


(2) Получение β -лактонов

В отличие от высоконапряженных α -лактонов β -лактоны достаточно стабильны, и их получение и свойства подробно описаны. Синтез [158], основанный на катализируемой ртутью лактонизации фенилтиозфира β -гидроксикарбоновой кислоты (72) приводит к прекрасным выходам β -лактонов {схема (183)}. Опубликованные до 1971 г. методы получения β -лактонов рассмотрены в обзоре [159]. Сообщалось об усовершенствованной методике получения из β -гидроксикислот. Последний метод, основанный на этерификации кислотолабильных спиртов и гидроксикислот представлен на схеме (184). Пиролиз β -лактонов дает с высоким выходом олефин и диоксид углерода с сохранением стереохимии связи C—C. В обратном направлении эту реакцию провести не удастся, однако сообщалось [160] об использовании альтернативной реакции циклоприсоединения, иллюстрируемой схемой (185).

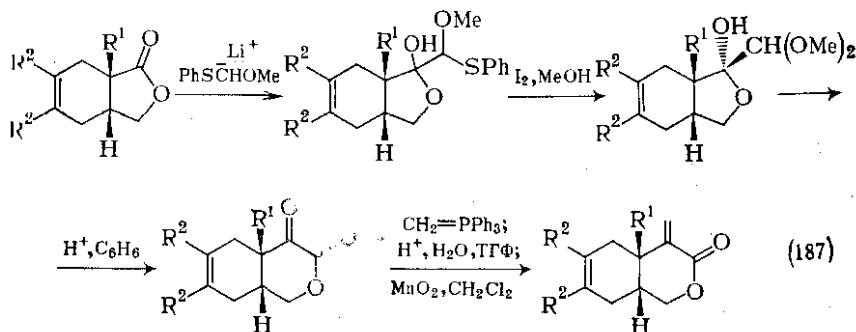
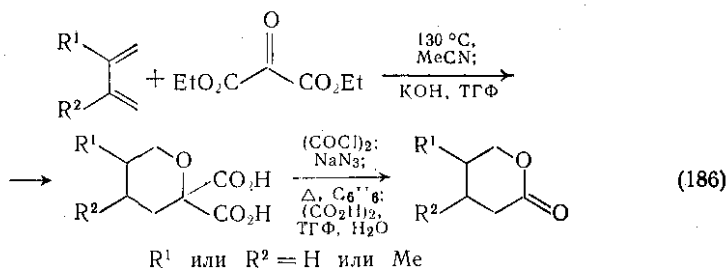
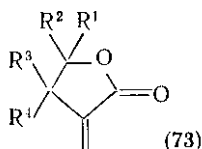


R^1 до $\text{R}^4 = \text{H}, \text{Me}, \text{CH}_2\text{Ph}$ или Ph



(3) Получение γ - и δ -лактонов

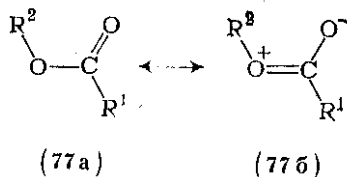
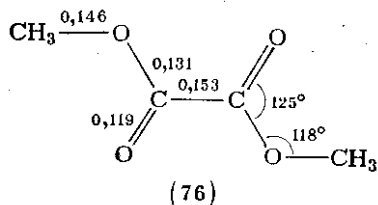
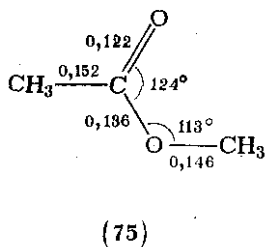
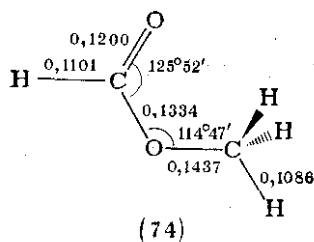
Оба типа лактонов спонтанно образуются из соответствующих гидроксикислот, если циклизации не препятствуют стерические факторы. Обзор методов получения α -метилена- γ -лактонов (73) дан в [161]; эти соединения представляют потенциальный интерес для химии лекарственных веществ. Шестичленные циклические δ -лактоны можно получать [162] по аналогичному реакции Дильса — Альдера присоединению диоксида углерода к диену по схеме (186). Интересен и метод [163] превращения γ -лактонов в δ -лактоны по реакции расширения углеродного кольца {схема (187)}.



9.8.2. СВОЙСТВА СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

9.8.2.1. Структура сложных эфиров

Структура простейших представителей сложных эфиров исследована дифракционным методом и методом микроволновой спектроскопии [164, 165]. Результаты этих исследований иллюстрируются представленными формулами метилформиата (74), метил-



ацетата (75) и метилоксалата (76), где цифрами показаны длины связей (нм) и величины углов между связями ОСО и СОС. Как и следует ожидать из рассмотрения резонансных структур [(77a) ↔ (77б)] и расчета методом молекулярных орбиталей [164], структурная группировка эфира С—СО—ОС планарна или близка к планарной. Обычно одинарная связь СО—О приобретает конформацию, при которой карбонильная двойная связь заклонена связью О—R², как показано в формуле (77a).

Таблица 9.8.5. Температуры плавления и кипения сложных эфиров [166]

Сложный эфир	Формула	Т. пл., °С	Т. кип., °С
Метилформат	HCOOMe	-99	31,5
Метилацетат	MeCOOMe	-98,7	57,1
Этилацетат	MeCOOEt	-83,6	77,1
Пропилацетат	MeCOOPr	-95	101,6
Этилпропионат	EtCOOEt	-73,9	99,1
Этилакрилат	CH ₂ =CHCOOEt		101
Этилхлорацетат	ClCH ₂ COOEt	-26	145
Этилгликолят	HOCH ₂ COOEt		160
Диэтилоксалат	EtOCOCOOEt	-41,5	185,2
Диэтилмалонат	EtOCOCH ₂ COOEt	-51,5	199,3
Диметиосукцинат	MeOCOCH ₂ CH ₂ COOMe	18,2	196
Этилбензоат	PhCOOEt	-34,7	212,4
Этил-о-толуилат	o-MeC ₆ H ₄ COOEt		227
Этилфенилацетат	PhCH ₂ COOEt		227,5
Диэтилфталат	o-C ₆ H ₄ (COOEt) ₂		289,5
Диэтилтерефталат	p-C ₆ H ₄ (COOEt) ₂	44	302
Октилоктаноат (октилкаприлат)	Me(CH ₂) ₈ COO(CH ₂) ₇ Me	-15,1	306,8
Гексадецилгексадеканоат (цетилпальмитат)	Me(CH ₂) ₁₄ COO(CH ₂) ₁₅ Me	51,6	
Гексадецилоктадеканоат (цетилстеарат)	Me(CH ₂) ₁₆ COO(CH ₂) ₁₅ Me	56,6	

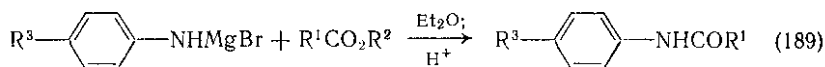
9.8.2.2. Физические свойства сложных эфиров

Простейшие низкомолекулярные сложные эфиры представляют собой низкозамерзающие бесцветные жидкости, температура кипения которых не намного выше таковой соответствующих углеводородов. Некоторые типичные значения [166] температур плавления и кипения эфиров даны в табл. 9.8.5.

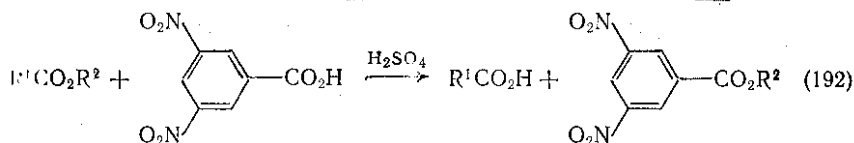
Более летучие эфиры часто обладают характерным запахом. Сложные эфиры длинноцепочечных спиртов с длинноцепочечными кислотами представляют собой воскоподобные вещества и входят в состав некоторых природных восков. Высококипящие сложные эфиры, например диэтилфталат, находят применение в качестве неподвижных фаз в газо-жидкостной хроматографии, поскольку они относительно мало полярны и обладают высокой термической устойчивостью. Простейшие эфиры используются в качестве растворителей, в особенности этилацетат и амил(пентил)ацетат $C_5H_{11}O_2$. Сложные эфиры обладают значительным дипольным моментом, величина которого колеблется в пределах 1,7—2,0D [167].

9.8.2.3. Идентификация сложных эфиров

Сложные эфиры можно охарактеризовать химически либо гидролизом до соответствующей кислоты и спирта, либо получением производных ацильного, или алкоксильного остатков [166]. Типичные реакции, используемые для превращения эфиров в подобные производные, приведены на схемах (188)—(192) [150].



$R^3 = \text{H}$ или Me



Эфиры обычно легко идентифицировать по их характерным спектральным свойствам, важнейшие из которых обсуждены ниже. Характеристические полосы поглощения в ИК-спектре [168], соответствующие валентным колебаниям карбонильной группы в разных типах сложных эфиров приведены в табл. 9.8.6. Валентные колебания связи $C-O$ также дают поглощение в области 1100—

⁻¹, и хотя эти полосы могут дать некоторую полезную информацию, обычно они используются редко.

таблица 9.8.6. Валентные колебания C=O в ИК-спектрах [168]

Тип сложного эфира	Частота, см ⁻¹
ароматические	1750—1735
алифатические и ариловые	1730—1715
спиртов и фенолов	1800—1770
α-кетонные	1825—1820
β-кетонные	1780—1760
γ-кетонные	1750—1735
α-кислотные γ-лактоны	1760—1740
β-кислотные γ-лактоны	1805—1785

9.8.7. Химические сдвиги сигналов в спектрах ПМР простейших сложных эфиров [169]

величины химических сдвигов протонов CH₃, CH₂ или CH групп R (показаны вверху каждой колонки в скобках)

группа	Химический сдвиг, млн ⁻¹ относительно ТМС								
	при R=Me (CH ₃)	при R=Et (CH ₂) (CH ₃)		при R=Pr (α-CH ₂) (β-CH ₂) (CH ₃)		при R=Pr-изо (CH) (CH ₃)		при R=CMe ₂ (CH ₃)	
Me	3,67	4,05	1,21	3,98	1,56	0,97	4,94	1,22	1,45
Ph	3,88	4,37	1,38	4,25	1,76	1,07	5,22	1,37	1,58
Ac	2,01	2,28	1,12	2,22	1,65	0,98	2,48	1,15	1,16

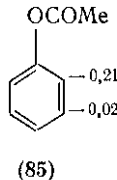
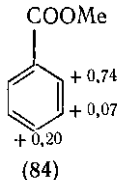
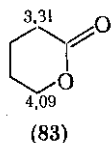
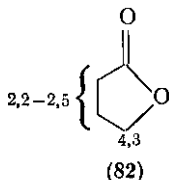
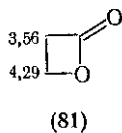
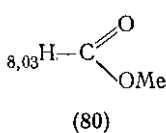
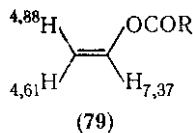
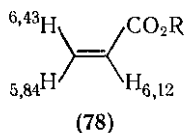
Спектры ¹H-ЯМР сложных эфиров [169] характеристичны для соединений, находящихся в α-положении по отношению к карбонильной группе или кислородной функции. Типичные величины химических сдвигов простейших сложных эфиров приведены в таблице 9.8.7. Для более сложных представителей величины химических сдвигов α-протонов могут быть оценены суммированием констант экранирования; величина химического сдвига, связанная с α-протоном группы —COOR, равна 1,55, группы —O—COR, — соответственно равна 3,13. Последняя величина значительно превышает величину сдвига, связанного с группой —ОН (2,56), и таким образом идентификация спиртов может быть использована для идентификации протонов, находящихся в α-положении к гидроксильной группе. Так, образование трифторацетатов из спиртов, что может происходить просто при добавлении трифторуксусной кислоты, вызывает сдвиг сигнала протонов группы CH—O в сторону слабых полей на величину 0,5—1,4 млн⁻¹. Типичные величины химических сдвигов сигналов олефиновых протонов в α,β-ненасыщенных эфирах и эфирах енолов приведены в таблицах (78) и (79). Протон группы CH в формиатах дает сигнал в очень слабом поле, как показано на формуле (80), и формиаты могут быть легко идентифицированы. Химические сдвиги протонов в β-положении к карбонильной группе или кислородной функции также могут быть оценены суммированием констант экранирования; величина химического сдвига, связанная с β-протоном группы —COOR, равна 1,55, группы —O—COR, — соответственно равна 3,13. Последняя величина значительно превышает величину сдвига, связанного с группой —ОН (2,56), и таким образом идентификация спиртов может быть использована для идентификации протонов, находящихся в β-положении к гидроксильной группе. Так, образование трифторацетатов из спиртов, что может происходить просто при добавлении трифторуксусной кислоты, вызывает сдвиг сигнала протонов группы CH—O в сторону слабых полей на величину 0,5—1,4 млн⁻¹. Типичные величины химических сдвигов сигналов олефиновых протонов в α,β-ненасыщенных эфирах и эфирах енолов приведены в таблицах (78) и (79). Протон группы CH в формиатах дает сигнал в очень слабом поле, как показано на формуле (80), и формиаты могут быть легко идентифицированы. Химические сдвиги протонов в β-положении к карбонильной группе или кислородной функции также могут быть оценены суммированием констант экранирования; величина химического сдвига, связанная с β-протоном группы —COOR, равна 1,55, группы —O—COR, — соответственно равна 3,13. Последняя величина значительно превышает величину сдвига, связанного с группой —ОН (2,56), и таким образом идентификация спиртов может быть использована для идентификации протонов, находящихся в β-положении к гидроксильной группе.

Н-К-
и при
9Me
81а.
-O-O-
9Me,
-Ba-

и ин
[OO],
в.ла
-и-и-
и-и-
-омо-
в.па
и-и-и-
-до-и-
оп по
и-и-и-
-и-и-

(=)
и
и
и
и
и
и
и

ские сдвиги, связанные с обоими типами α -протонов в β , γ - и δ -лак-
тонах показаны на формулах (81)—(83). Цифры, указанные при
формулах (84), (85), показывают влияние заместителей $-\text{CO}_2\text{Me}$
и $-\text{OCOMe}$ на химические сдвиги протонов бензольного кольца.
Положительные величины сдвигов указывают на смещение в сто-
рону слабых полей; заместители, оттягивающие электроны, такие,
как $-\text{CO}_2\text{Me}$, в основном вызывают сдвиг сигнала в сторону сла-
бых полей.



Как и следует ожидать, прекрасным методом идентификации
сложноэфирных групп является спектроскопия ^{13}C -ЯМР [170],
поскольку сигнал углерода ^{13}C , связанный с углеродом карбонила
эфирной группы, лежит в области 160—180 млн $^{-1}$ и обычно отли-
чается от сигнала углеродных атомов карбонильных групп других
типов. Величины химических сдвигов изменяются в зависимо-
сти от строения; в общем случае для эфира R^1COOR^2 группа
 R^1 оказывает большее влияние, чем группы R^2 , а ненасыщенность
приводит к смещению полосы в сторону сильных полей. Углерод-
ные атомы групп R^1 и R^2 дают сигнал, несколько сдвинутый по
сравнению с сигналами аналогичных атомов соответствующих
углеводородов; этот эффект наиболее заметен в случае α -угле-

Таблица 9.8.8. Химические сдвиги сигналов
в спектрах ^{13}C -ЯМР простейших сложных эфиров [170а]

Сложный эфир	Химический сдвиг, млн. $^{-1}$ относительно TMS					
	R	(C-2)	(C-3)	(C-4)		(Me)
CO ₂ Me	CH ₃	19,6	—	—		51,0
	C ₂ H ₅	27,2	9,2	—		50,8
	C ₃ H ₇	35,8	18,6	13,6		50,0
	(CH ₃) ₂ CH	33,5	18,4	—		—
		(C-1')	(C-2')	(C-3')	(C-4')	Me
COMe	C ₂ H ₅	60,1	14,3	—	—	20,3
	C ₃ H ₇	65,5	22,5	10,2	—	20,5
	(CH ₃) ₂ CH	65,6	20,2	—	—	20,0
	C ₄ H ₉	63,8	31,2	19,7	14,1	20,3

таблица 9.8.9. Химические сдвиги сигналов в спектрах ^{13}C -ЯМР ненасыщенных и ароматических сложных эфиров [170a]

группа	Химический сдвиг, млн^{-1} , относительно TMS				
	X	(C-1)	(C-2)	(C-3)	(C-4)
CO_2Me	128,7	129,9	—	—	—
OCOCH_3	141,7	96,4	—	—	—
CO_2Me	130,0	128,2	128,2	132,2	—
OCOCH_3	151,7	122,3	130,0	126,4	—

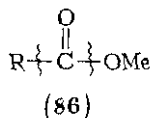
омов (табл. 9.8.8). Аналогичные смещения сигнала на соответствующих углеводородов наблюдаются также на ненасыщенных и ароматических сложных эфиров. Этих сдвигов даны в табл. 9.8.9.

нные спектры поглощения [171] простейших эфиров и характеризуются слабым поглощением, соответствующим максимумам, около 210 нм, однако эти данные не находят широкого применения для исследований с помощью методов оптического вращения и кругового дихроизма [172]. В области длинноволнового поглощения кетонов, связанного с максимумом. Тем не менее установлены общие закономерности, связывающие взаимные отношения между абсолютной конфигурацией лактонов, с одной стороны, и знаком и величиной наблюдаемого эффекта Коттона, с другой. Изучены и описаны по сложным эфирам [172]. α, β -Ненасыщенные эфир имеют сильную $\pi \rightarrow \pi^*$ -полосу около 210 нм; по мере увеличения ненасыщенности наблюдается сдвиг полосы в длинноволновую область. Ароматические эфиры также дают характеристические спектры поглощения, связываемые с $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами. В целом, однако, ИК- и ЯМР-спектроскопия оказались наиболее эффективными методами идентификации сложных эфиров.

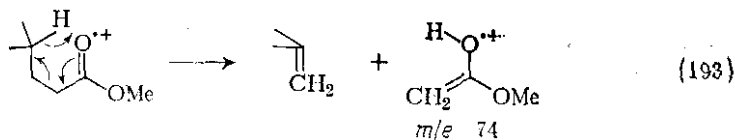
Важно исследована масс-спектрометрия сложных эфиров. Известно, что в спектре масс-спектрометрии эфиров наблюдается ряд общих закономерностей фрагментации, которые можно использовать при определении структуры. Так, метиловые эфиры подвергаются α - и β -расщеплению, но на схеме (193); особенно важен процесс β -расщепления, что группа R в (86) содержит водородный атом в β -положении. Этиловые эфиры претерпевают дополнительные превращения {схемы (194), (195)}, приводящие к образованию радикалов исходных карбоновых кислот или к образованию им протонированных карбоновых кислот. Наблюдается также протекание других специфических процессов распада.

щепления [173], примером которых могут служить специфические фрагментации алкилзамещенных γ - и δ -лактонов, показанные на схемах (196), (197).

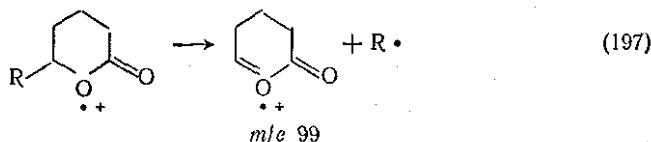
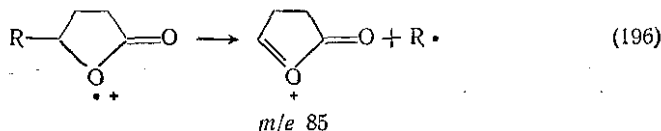
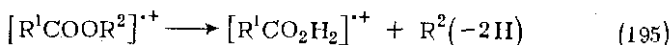
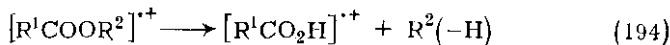
Метилловые эфиры
 α -расщепление



β -расщепление (перегруппировка Мак-Лафферти)



Этиловые эфиры



9.8.3. РЕАКЦИИ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

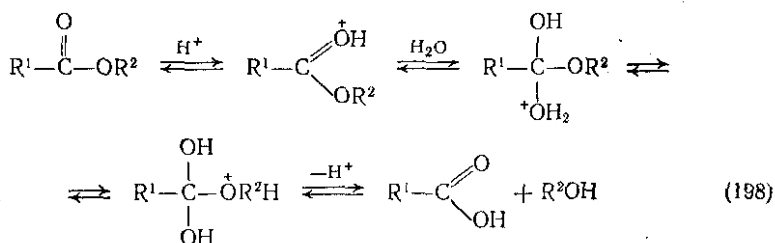
Реакции эфиров карбоновых кислот находят широкое применение в обсуждавшихся в главах 9.1—9.7 синтетических методах, и эти реакции будут лишь кратко упомянуты в настоящем разделе.

9.8.3.1. Гидролиз и другие реакции расщепления

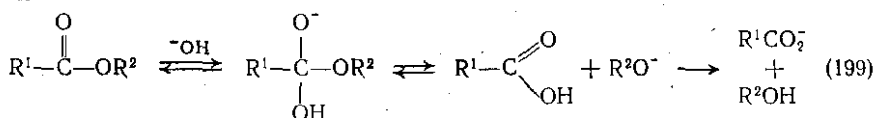
Различные аспекты механизма гидролиза сложных эфиров подробно исследованы, результаты обобщены [10, 11, 174]. Оценка различных путей (механизмов) протекания реакции, проведенная по данным и сотр. путем перебора имеющихся возможностей, здесь не будет; важно подчеркнуть, что простейшие представители эфиров (метилловые, этиловые эфиры и т. д.) гидролизуются в соответствии с одним из обычных механизмов [175],

классифицируемых [11] как $A_{AC}2$ {схема (198)} и $B_{AC}2$ {схема (199)}; оба пути (механизма) включают образование тетраэдрического интермедиата и в сущности являются механизмами присоединения-отщепления.

$A_{AC}2$



$B_{AC}2$



Кислотный гидролиз обычно проводят с использованием соляной кислоты или (иногда) серной кислоты, в воде или в водных спиртах; основной гидролиз ведут с использованием гидроксида натрия или калия или (реже) гидроксида бария, в воде, водном спирте или даже в апротонных растворителях типа диметилсульфоксида. Множество примеров этих реакций можно найти в *Organic Syntheses*. Основной гидролиз обычно предпочтительнее; наиболее характерные примеры реакции приведены в табл. 9.8.10. Гидролиз β -кетоэфиров, α -цианоэфиров и производных этилацетоацетата часто является важной стадией органического синтеза; методики осуществления этих реакций обсуждены ниже в настоящем разделе.

Гидролиз с образованием тетраэдрического интермедиата подвержен влиянию стерических факторов, особенно если группа R^1 в эфире $\text{R}^1\text{CO}_2\text{R}^2$ стерически громоздка. Разработан ряд методик, позволяющих обойти эти трудности. Например, для повышения нуклеофильной активности гидроксид-иона при гидролизе под действием гидроксида калия предложено [176] использовать дициклогексил-18-краун-6. В этих условиях удалось провести гидролиз стерически высоко затрудненного *трет*-бутилмезитоата (87). Альтернативно, можно использовать более сильное основание [177], например буюксид калия в диметилсульфоксиде. В ряде случаев применяли иодид лития в коллидине [178] или диметилформамиде [179]; этот реагент расщепляет эфиры по механизму нуклеофильного замещения, но не расщепляет амиды. Для расщепления стерически затрудненных эфиров использовались и другие нуклеофилы, например литийпропантиолят [180], который эффективен по отношению к стерически затрудненным эфирам и действует в очень

Таблица 9.8.10. Примеры катализируемого основаниями гидролиза сложных эфиров

Все примеры взяты из Organic Syntheses. Продуктами реакции (если не отмечено особо) является соответствующая кислота (и спирт)

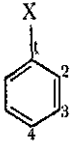
Сложный эфир	Реагент
	KOH, EtOH
	NaOH, H2O
	KOH, H2O
	KOH, MeOH, H2O
$C_5H_{11}CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_7CO_2Et$	NaOH, EtOH, H2O
$\begin{array}{c} NHCONH_2 \\ \\ CH_3C=CHCO_2Et \end{array}$	NaOH, H2O
$MeOCH_2CHBrCO_2Me$	NaOH, H2O
$\begin{array}{c} CH_2 \\ \\ C_{10}H_{21}CCO_2Bu-трет \end{array}$	KOH, EtOH
$MeO_2C(CH_2)_9CO_2Me$	Ba(OH)_2, MeOH*
$\begin{array}{c} NO_2 \\ \\ Me_2CCH_2CH_2CO_2Me \end{array}$	KOH, H2O
$\begin{array}{c} Me \quad \quad Me \\ \quad \quad \\ C_4H_9CHCH_2CO_2CH_2Et \end{array}$	KOH, EtOH, H2O

* Гидролиз до моноэфира.

мягких условиях. Он селективен также в отношении метиловых эфиров. Цианид натрия в гексаметилфосфорамиде также селективен в расщеплении метиловых эфиров, например сообщалось о селективном расщеплении метилмезитоата в присутствии этилбензата [181]. Расщепление пространственно затрудненных эфиров под действием указанных выше сильных нуклеофильных агентов протекает, по-видимому, по механизму типа $B_{AL}2$, включающему расщепление связи алкил-кислород {схема (200)}. Примеры нуклеофильного расщепления стерически затрудненных эфиров даны на схемах (201) — (204).

Высокоосновные амидины, 1,5-диазацикло[4.3.0]нонен (88) и 1,5-диазацикло[5.4.0]ундецен (89) также применялись для расщепления стерически затрудненных эфиров [182], обычно

Таблица 9.8.9. Химические сдвиги сигналов в спектрах ^{13}C -ЯМР ненасыщенных и ароматических сложных эфиров [170a]

Сложный эфир	Химический сдвиг, млн $^{-1}$, относительно ТМС				
	X	(C-1)	(C-2)	(C-3)	(C-4)
$\text{CH}_2=\overset{1}{\text{C}}\text{HX}$	CO_2Me	128,7	129,9	—	—
	OCOCH_3	141,7	96,4	—	—
	CO_2Me	130,0	128,2	128,2	132,2
	OCOCH_3	151,7	122,3	130,0	126,4

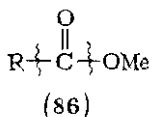
родных атомов (табл. 9.8.8). Аналогичные смещения сигнала относительно соответствующих углеводородов наблюдаются также в случае ненасыщенных и ароматических сложных эфиров. Величины этих сдвигов даны в табл. 9.8.9.

Электронные спектры поглощения [171] простейших эфиров и лактонов характеризуются слабым поглощением, соответствующим $n \rightarrow \pi^*$ -переходам, около 210 нм, однако эти данные не находят столь широкого применения для исследований с помощью методов дисперсии оптического вращения и кругового дихроизма [172], как данные длинноволнового поглощения кетонов, связанного с $n \rightarrow \pi^*$ -переходами. Тем не менее установлены общие закономерности, касающиеся взаимоотношения между абсолютной конфигурацией и конформацией лактонов, с одной стороны, и знаком и величиной наблюдаемого эффекта Коттона, с другой. Изучены и другие данные по сложным эфирам [172]. α, β -Ненасыщенные эфиры дают сильную $\pi \rightarrow \pi^*$ -полосу около 210 нм; по мере увеличения ненасыщенности наблюдается сдвиг полосы в длинноволновую область. Ароматические эфиры также дают характеристические электронные спектры поглощения, связываемые с $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами. В целом, однако, ИК- и ЯМР-спектроскопия оказались более ценными методами идентификации сложных эфиров.

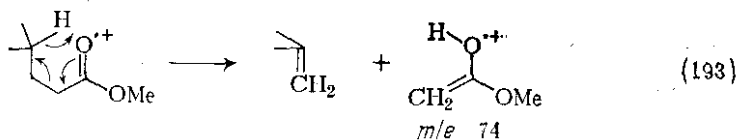
Интенсивно исследована масс-спектрометрия сложных эфиров [173], и установлен ряд общих закономерностей фрагментации эфиров, что можно использовать при определении структуры. Так, простейшие метиловые эфиры подвергаются α - и β -расщеплению, как показано на схеме (193); особенно важен процесс β -расщепления при условии, что группа R в (86) содержит водородный атом в нужном положении. Этиловые эфиры претерпевают дополнительные превращения {схемы (194), (195)}, приводящие к образованию катионов-радикалов исходных карбоновых кислот или соответствующих им протонированных карбоновых кислот. Наблюдалось также протекание других специфических процессов рас-

щепления [173], примером которых могут служить специфические фрагментации алкилзамещенных γ - и δ -лактонов, показанные на схемах (196), (197).

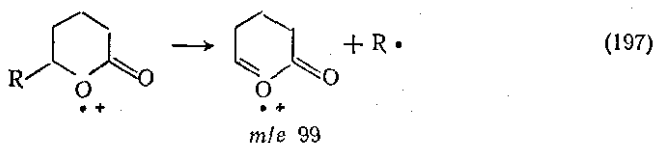
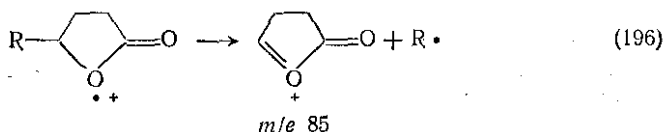
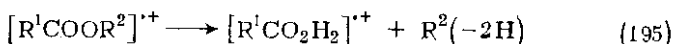
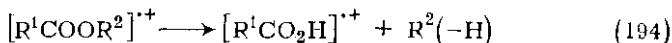
Метилловые эфиры
 α -расщепление



β -расщепление (перегруппировка Мак-Лафферти)



Этиловые эфиры



9.8.3. РЕАКЦИИ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

Реакции эфиров карбоновых кислот находят широкое применение в обсуждавшихся в главах 9.1—9.7 синтетических методах, и реакции будут лишь кратко упомянуты в настоящем разделе.

9.8.3.1. Гидролиз и другие реакции расщепления

Различные аспекты механизма гидролиза сложных эфиров подробно исследованы, результаты обобщены [10, 11, 174]. Оценка различных путей (механизмов) протекания реакции, проведенная Гольдом и сотр. путем перебора имеющихся возможностей, здесь рассматриваться не будет: важно подчеркнуть, что простейшие представители эфиров (метилловые, этиловые эфиры и т. д.) гидролизуются в соответствии с одним из обычных механизмов [175],

1300 см⁻¹, и хотя эти полосы могут дать некоторую полезную информацию, обычно они используются редко.

Таблица 9.8.6. Валентные колебания C=O в ИК-спектрах [168]

Тип сложного эфира	Частота, см ⁻¹
Ненасыщенные	1750—1735
α , β -Ненасыщенные и ариловые	1730—1715
Эфиры енолов и фенолов	1800—1770
β -Лактоны	1825—1820
γ -Лактоны	1780—1760
δ -Лактоны	1750—1735
α , β -Ненасыщенные γ -лактоны	1760—1740
β , γ -Ненасыщенные γ -лактоны	1805—1785

Таблица 9.8.7. Химические сдвиги сигналов в спектрах ПМР простейших сложных эфиров [169]

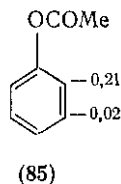
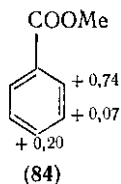
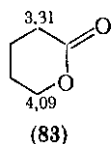
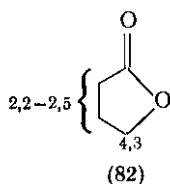
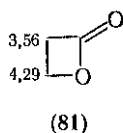
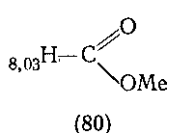
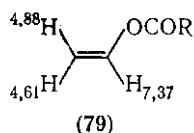
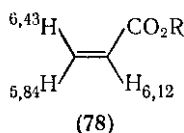
Приведены величины химических сдвигов протонов CH₃, CH₂ или CH группа R (показаны вверху каждой колонки в скобках):

Сложный эфир	Химический сдвиг, млн ⁻¹ относительно TMS							
	при R=Me (CH ₃)	при R=Et (CH ₂) (CH ₃)	при R=Pr (α -CH ₂) (β -CH ₂) (CH ₃)		при R=Pr-изо (CH) (CH ₂)		при R=CMe ₃ (CH ₃)	
R—OCOMe	3,67	4,05 1,21	3,98 1,56	0,97	4,94 1,22	1,45		
R—OCOPh	3,88	4,37 1,38	4,25 1,76	1,07	5,22 1,37	1,58		
R—COOMe	2,01	2,28 1,12	2,22 1,65	0,98	2,48 1,15	1,16		

Спектры ¹H-ЯМР сложных эфиров [169] характеристичны для протонов, находящихся в α -положении по отношению к карбонильной группе или кислородной функции. Типичные величины химических сдвигов простейших сложных эфиров приведены в табл. 9.8.7. Для более сложных представителей величины химических сдвигов α -протонов могут быть оценены суммированием констант экранирования; величина химического сдвига, связанная с наличием группы —COOR, равна 1,55, группы —O—COR, соответственно равна 3,13. Последняя величина значительно превышает величину сдвига, связанного с группой —OH (2,56), и таким образом этерификация спиртов может быть использована для идентификации протонов, находящихся в α -положении к гидроксильной группе. Так, образование трифторацетатов из спиртов, что может достигаться просто при добавлении трифторуксусной кислоты, вызывает сдвиг сигнала протонов группы CH—O в сторону слабых полей на величину 0,5—1,4 млн⁻¹.

Типичные величины химических сдвигов сигналов олефиновых протонов в α , β -ненасыщенных эфирах и эфирах енолов приведены на формулах (78) и (79). Протон группы CH в формиатах дает сигнал в очень слабом поле, как показано на формуле (80), и поэтому формиаты могут быть легко идентифицированы. Химиче

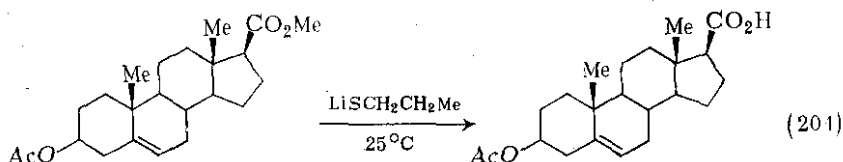
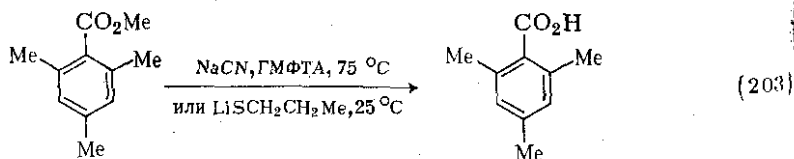
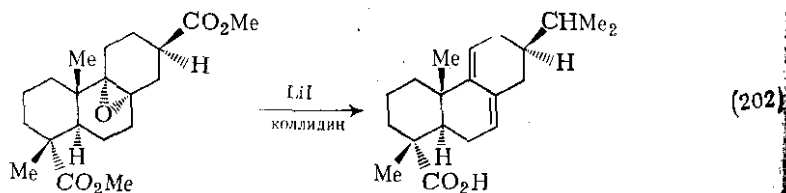
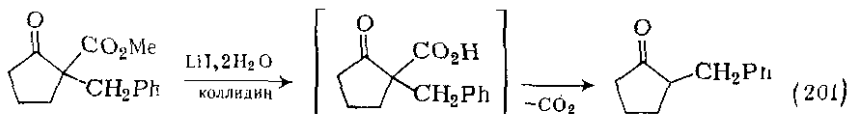
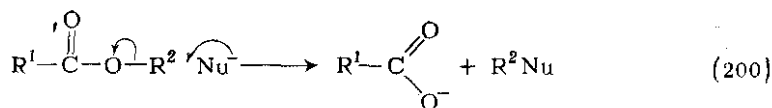
ские сдвиги, связанные с обоими типами α -протонов в β , γ - и δ -лак-
тонах показаны на формулах (81)—(83). Цифры, указанные при
формулах (84), (85), показывают влияние заместителей $-\text{CO}_2\text{Me}$
и $-\text{OCOMe}$ на химические сдвиги протонов бензольного кольца.
Положительные величины сдвигов указывают на смещение в сто-
рону слабых полей; заместители, оттягивающие электроны, такие,
как $-\text{CO}_2\text{Me}$, в основном вызывают сдвиг сигнала в сторону сла-
бых полей.



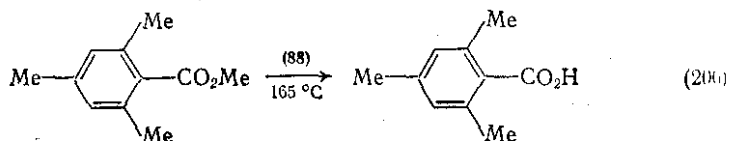
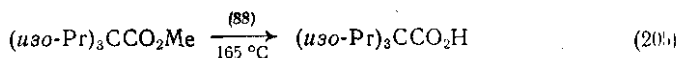
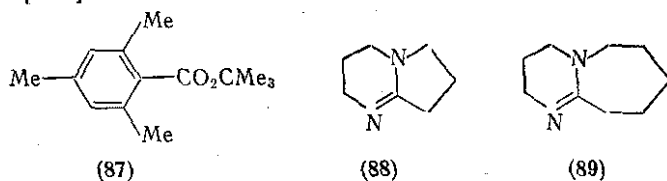
Как и следует ожидать, прекрасным методом идентификации
сложноэфирных групп является спектроскопия ^{13}C -ЯМР [170],
поскольку сигнал углерода ^{13}C , связанный с углеродом карбонила
эфирной группы, лежит в области 160—180 млн $^{-1}$ и обычно отли-
чается от сигнала углеродных атомов карбонильных групп других
типов. Величины химических сдвигов изменяются в зависимо-
сти от строения; в общем случае для эфира R^1COOR^2 группа
 R^1 оказывает большее влияние, чем группы R^2 , а ненасыщенность
приводит к смещению полосы в сторону сильных полей. Углерод-
ные атомы групп R^1 и R^2 дают сигнал, несколько сдвинутый по
сравнению с сигналами аналогичных атомов соответствующих
углеводородов; этот эффект наиболее заметен в случае α -угле-

Таблица 9.8.8. Химические сдвиги сигналов
в спектрах ^{13}C -ЯМР простейших сложных эфиров [170а]

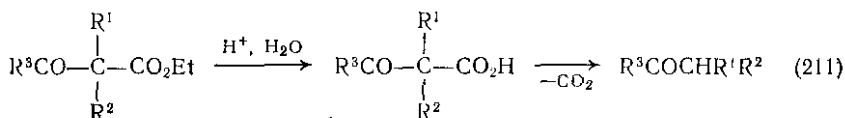
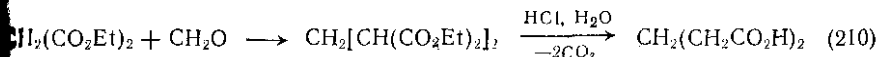
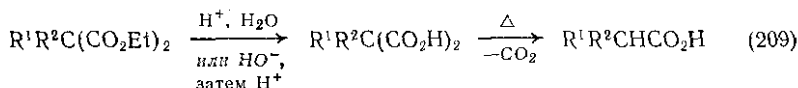
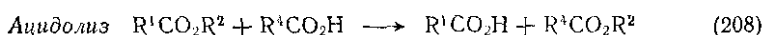
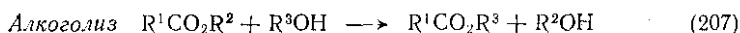
Сложный эфир	Химический сдвиг, млн. $^{-1}$ относительно TMC					
	R	(C-2)	(C-3)	(C-4)		(Me)
RCO_2Me	CH_3	19,6	—	—		51,0
	C_2H_5	27,2	9,2	—		50,8
	C_3H_7	35,8	18,6	13,6		50,0
	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	33,5	18,4	—		—
		(C-1')	(C-2')	(C-3')	(C-4')	Me
ROCOMe	C_2H_5	60,1	14,3	—	—	20,3
	C_3H_7	65,5	22,5	10,2	—	20,5
	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	65,6	20,2	—	—	20,0
	C_4H_9	63,8	31,2	19,7	14,1	20,3



нагревание эфира с основанием при высокой температуре {схемы (205), (206)}. Для расщепления затрудненных эфиров применяли также тригалогениды бора; обнаружена некоторая селективность действия [183].

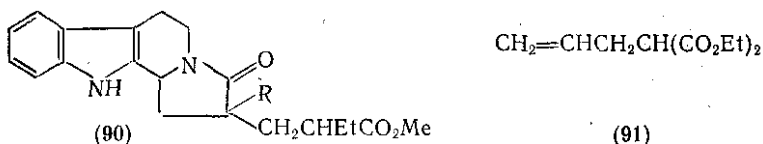
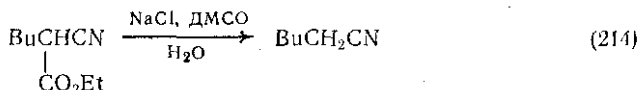
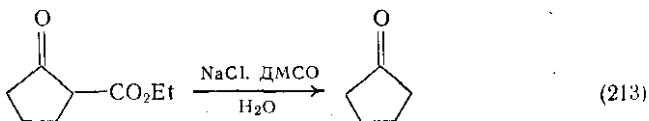
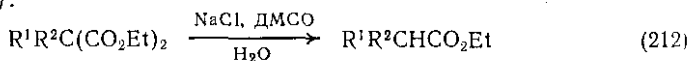


Алкоголиз {схема (207)} можно использовать не только для синтеза сложных эфиров (см. разд. 9.3.1.1), но и для их расщепления; наиболее активные эфиры, например трет-бутиловые эфиры, могут реагировать со спиртом без катализатора, хотя обычно для протекания реакции требуется присутствие кислого или основного катализатора. Ацидолиз {схема (208)} также иногда используют для расщепления эфиров, например муравьиная кислота [184] или уксусная кислота в сочетании с сильно кислым катализатором могут служить удобными реагентами для расщепления трет-бутиловых эфиров [185] или таких лабильных эфиров, как акрилаты.



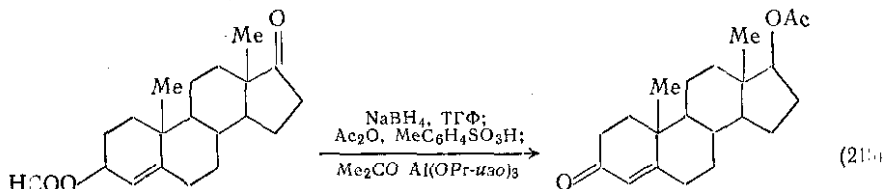
Гидролиз и декарбоксилирование эфиров замещенных малоновых кислот с образованием уксусных кислот проводят обычно либо действием соляной кислоты, которая сразу приводит к гидролизу и декарбоксилированию, либо действием гидроксида натрия или калия, приводящих первоначально к образованию соли малоновой кислоты, которая затем при нагревании с кислотой подвергается декарбоксилированию {схема (209)}. Синтез глутаровой кислоты {схема (210)} может служить примером этой методики. β-Кетоэфиры обычно гидролизуются под действием кислот до соответствующих β-кетокислот, которые самопроизвольно декарбоксилируются с образованием кетонов {схема (211)}; использование кислоты в качестве катализатора позволяет избежать катализаторного основаниями деацилирования. Селективное декарбоксилирование эфиров малоновой кислоты до эфиров уксусной кислоты и превращение β-кетоэфиров в кетоны может протекать в более мягких и более селективных условиях. Так, нагревание эфира с цианидом натрия в присутствии диметилсульфоксида и контролируемого количества воды рекомендовано [186] и применено [187] для селективного гидролиза синтетического интермедиата (90) ($\text{R} = \text{CO}_2\text{Et} \rightarrow \text{R} = \text{H}$). Показано [188], что хлорид натрия в диметилсульфоксиде служит более эффективным реагентом и что реакция может протекать даже в присутствии одного влажного диметилсульфоксида. Примеры реакции этого типа представлены на схемах (212) и (213); указанный метод применим также

к α -цианоэфирам, дающим нитрилы {схема (214)}, и к несопряженным ненасыщенным эфирам типа диэтилаллилмалоната (91), который дает этилпентен-4-оат (реакция протекает без миграции двойной связи).



(1) Использование эфирных групп в качестве защиты

Защита карбоксильной группы путем превращения ее в сложноеэфирную группировку обсуждалась в разд. 9.1.4.7; для регенерации исходной кислоты используют ряд селективных методов расщепления (см. также [189]). Защите гидроксильных групп посвящен обзор [190], и здесь будут рассмотрены лишь несколько примеров использования ацилирования, как метода защиты. Образование простейших эфиров, например ацетатов, таких соединений, как стероиды, сахара, нуклеозиды и циклические спирты, а также бензоатов получило широкое применение; расщепление таких эфиров достигается гидролизом с основанием, аммонолизом и метанолизом. Очень легко образуются формиаты, которые затем гладко гидролизуются в присутствии водных или спиртовых оснований, например бикарбоната натрия в метаноле. Формиаты поэтому можно использовать для селективной защиты в присутствии других этерифицированных гидроксильных функций; пример подобной селективной защиты представлен на схеме (215).

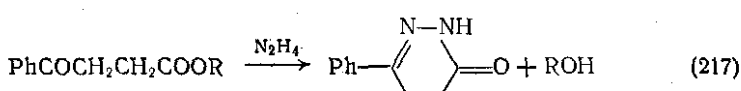
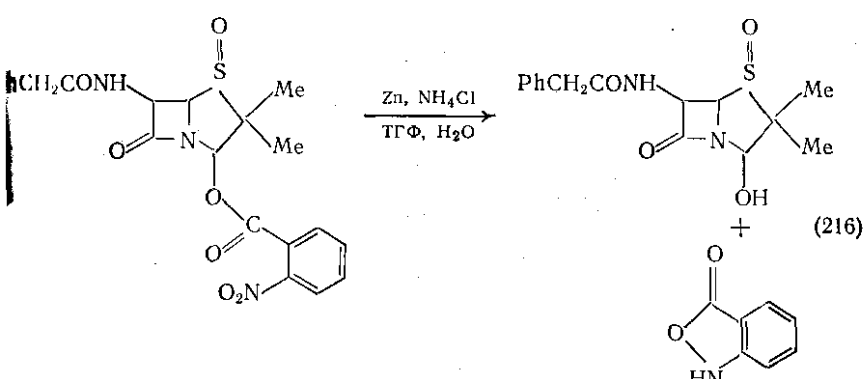


Эфиры типа трифторацетатов, хотя и могут быть легко получены, слишком чувствительны к спиртам и воде и не находят

широкого использования в качестве защитных групп. Другие замещенные ацетаты, обладающие меньшей активностью, например эфиры $\text{XCH}_2\text{CO}_2\text{R}$ (92) ($\text{X} = \text{Cl}$, OMe или OPh), расщепляются под действием нуклеофилов; это расщепление можно вести селективно в присутствии более стабильных эфирных групп, таких, как ацетаты и бензоаты.

Две специфические защитные группы, используемые в химии природных соединений, расщепляются в селективных условиях. Это *O*-нитробензоильная группа, которую можно удалить восстановительным расщеплением [191] {схема (216)} путем внутримолекулярного нуклеофильного расщепления, и β -бензоилпропионильная группа, которая удаляется действием гидразина [192] (схема (217)). Кратко мы еще остановимся на внутримолекулярном взаимодействии подобного типа в следующей части этого раздела.

Для защиты фенольных гидроксильных групп редко используют ацилирование в связи с широкими возможностями для присоединения алкильной защиты, однако иногда прибегают к ацетилированию или бензоилированию; в обоих случаях защитные группы легко снимаются гидролизом или аммонолизом.

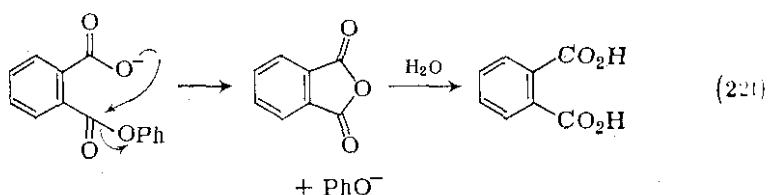
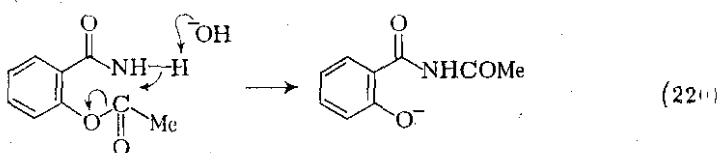
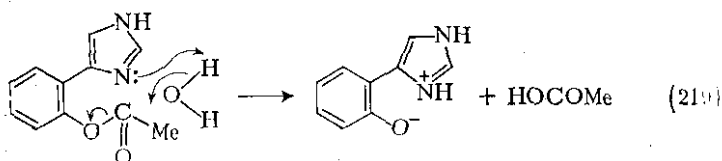
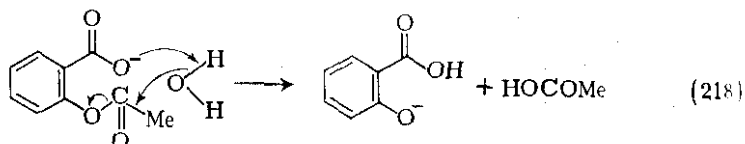


Гидролиз и внутримолекулярный катализ

Гидролиз сложных эфиров, катализируемый другими группами, содержащимися в молекуле эфира (влияние соседних групп или внутримолекулярный катализ), подробно исследован [193]; разработанные принципы легли в основу подбора защитных групп как для кислот, так и для спиртов. Эти исследования важны еще

и потому, что существует связь между такого рода катализом и ферментативным катализом.

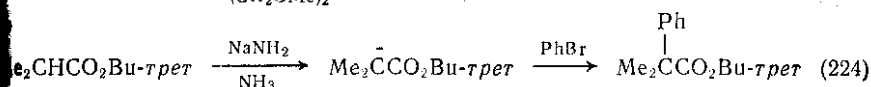
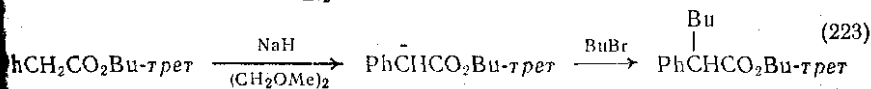
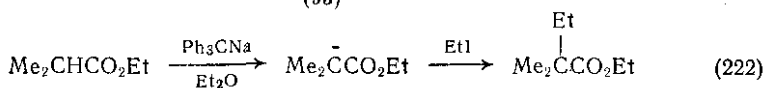
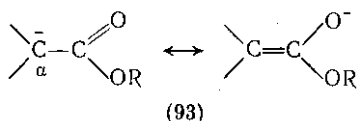
Нет возможности детально останавливаться на этом вопросе, но общие принципы иллюстрируют схемы (218)–(221), которые выбраны как соответствующие примеры внутримолекулярного общего основного катализа {схемы (218), (219)} и внутримолекулярного нуклеофильного катализа {схемы (220), (221)}. Во всех случаях гидролиз эфирной функции протекает значительно быстрее при наличии влияния соседней группы, чем при отсутствии такого влияния, например у соответствующих *пара*-замещенных ариловых эфиров.



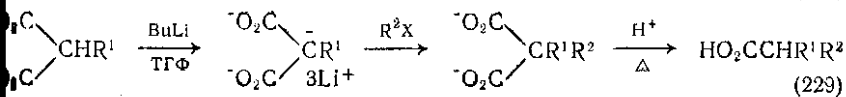
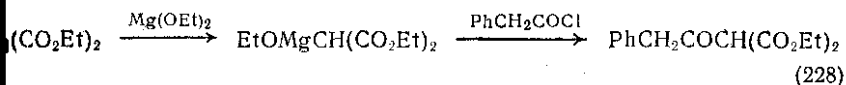
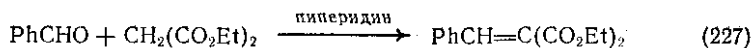
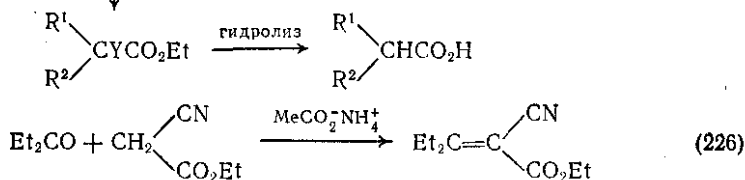
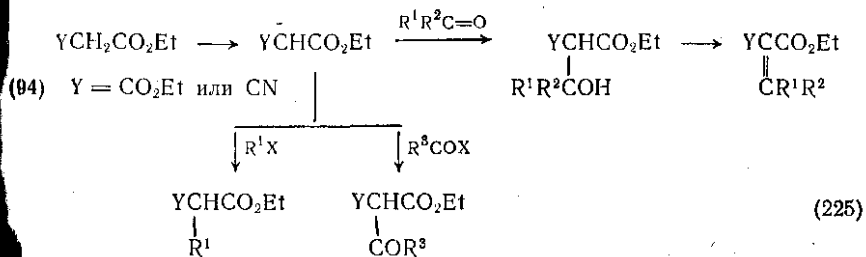
9.8.3.2. Реакции енолят-анионов

Отнятие протона от α -углеродного атома эфира приводит к образованию резонансно-стабилизованного енолят-аниона (9.8.3.1). Однако для реакции требуются специальные условия; в противном случае генерируемые таким путем анионы показывают тенденцию к конденсации с другими молекулами эфира (конденсация Клязена, см. разд. 9.8.3.3). В некоторых случаях анионы удаётся успешно генерировать действием классических органических оснований; такие анионы можно с умеренным выходом алкилировать по реакции этого рода, например, представленные на схем.

(222) — (224) (соответственно по работам [194—196]) требует применения относительно неактивных эфиров.

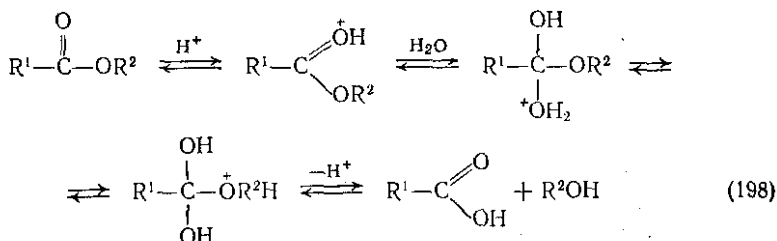


Сложные эфиры, например этилцианоацетат (94) ($\text{Y} = \text{CN}$) и этилмалонат (94) ($\text{Y} = \text{CO}_2\text{Et}$), которые образуют стабильные карбанионы и не проявляют тенденции к самоконденсации, широко используются в качестве синтетических реагентов, как видно из схемы (225). Структурные ограничения реакций этого типа очевидны; типичные примеры, заимствованные из Organic Synthesis, приведены на схемах (226) — (228).

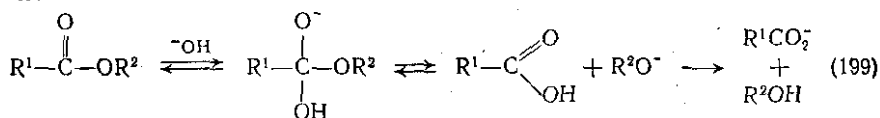


классифицируемых [11] как $A_{AC}2$ {схема (198)} и $B_{AC}2$ {схема (199)}; оба пути (механизма) включают образование тетраэдрического интермедиата и в сущности являются механизмами присоединения-отщепления.

$A_{AC}2$



$B_{AC}2$



Кислотный гидролиз обычно проводят с использованием соляной кислоты или (иногда) серной кислоты, в воде или в водных спиртах; основной гидролиз ведут с использованием гидроксидов натрия или калия или (реже) гидроксида бария, в воде, водном спирте или даже в апротонных растворителях типа диметилсульфоксида. Множество примеров этих реакций можно найти в Organic Syntheses. Основной гидролиз обычно предпочтительнее; наиболее характерные примеры реакции приведены в табл. 9.8.10. Гидролиз β -кетозэфиров, α -цианозэфиров и производных этилацетоацетата часто является важной стадией органического синтеза; методики осуществления этих реакций обсуждены ниже в настоящем разделе.

Гидролиз с образованием тетраэдрического интермедиата подвержен влиянию стерических факторов, особенно если группа R^1 в эфире $\text{R}^1\text{CO}_2\text{R}^2$ стерически громоздка. Разработан ряд методов позволяющих обойти эти трудности. Например, для повышения нуклеофильной активности гидроксид-иона при гидролизе под действием гидроксида калия предложено [176] использовать дициклогексил-18-краун-6. В этих условиях удалось провести гидролиз стерически высоко затрудненного *трет*-бутилмезитоата (87). Альтернативно, можно использовать более сильное основание [177], например бутоксид калия в диметилсульфоксиде. В ряде случаев применяли иодид лития в коллидине [178] или диметилформамид [179]; этот реагент расщепляет эфиры по механизму нуклеофильного замещения, но не расщепляет амиды. Для расщепления стерически затрудненных эфиров использовались и другие нуклеофилы, например литийпропантиолят [180], который эффективен в отношении к стерически затрудненным эфирам и действует в оче

Таблица 9.8.10. Примеры катализируемого основаниями гидролиза сложных эфиров

Все примеры взяты из Organic Syntheses. Продуктами реакции (если не отмечено особо) является соответствующая кислота (и спирт)

Сложный эфир	Реагент
	KOH, EtOH
	NaOH, H2O
	KOH, H2O
	KOH, MeOH, H2O
	NaOH, EtOH, H2O
	NaOH, H2O
	NaOH, H2O
	KOH, EtOH
	Ba(OH)2, MeOH*
	KOH, H2O
	KOH, EtOH, H2O

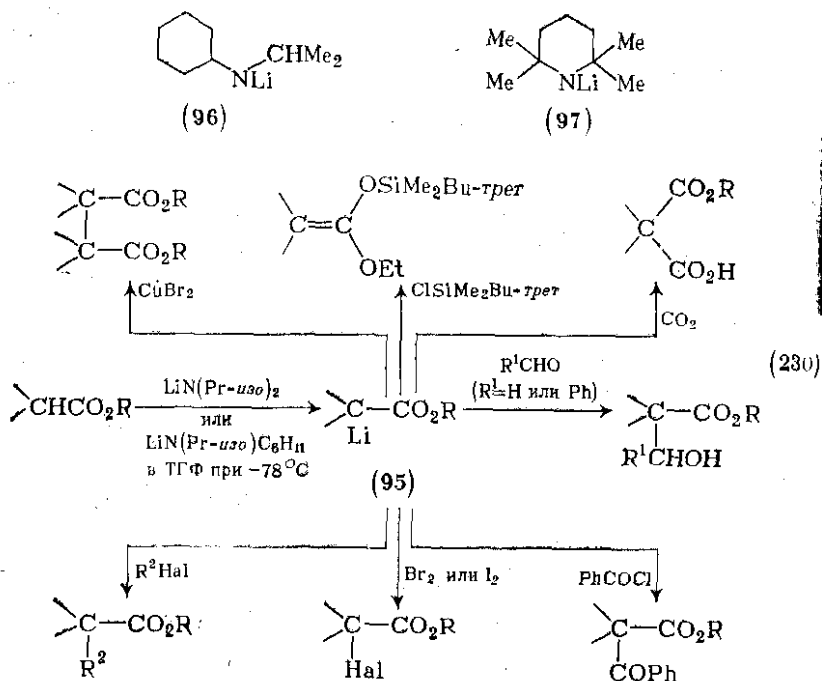
* Гидролиз до моноэфира.

таких условиях. Он селективен также в отношении метиловых эфиров. Цианид натрия в гексаметилфосфорамиде также селективен в расщеплении метиловых эфиров, например сообщалось о селективном расщеплении метилмезитоата в присутствии этилбензоата [181]. Расщепление пространственно затрудненных эфиров под действием указанных выше сильных нуклеофильных агентов протекает, по-видимому, по механизму типа $B_{AL}2$, включающему расщепление связи алкил-кислород {схема (200)}. Примеры нуклеофильного расщепления стерически затрудненных эфиров даны в схемах (201) — (204).

Высокоосновные амидины, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен (88) и 1,5-диазабицикло[5.4.0]ундецен (89) также применялись для расщепления стерически затрудненных эфиров [182], обычно

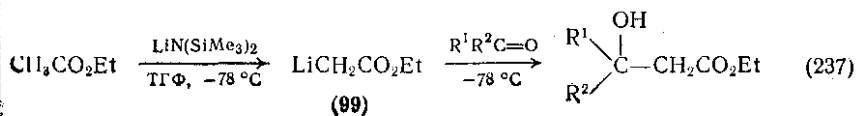
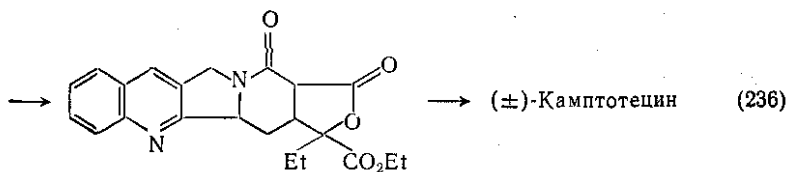
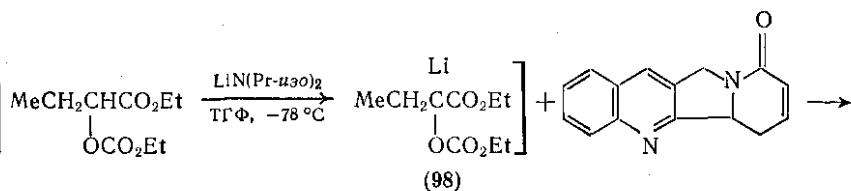
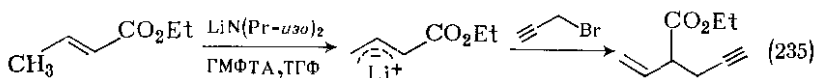
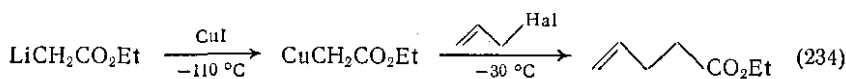
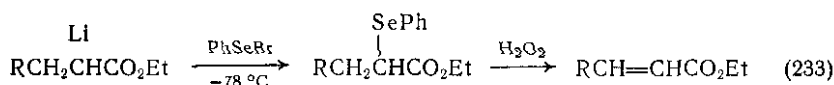
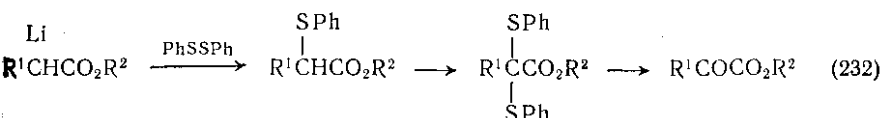
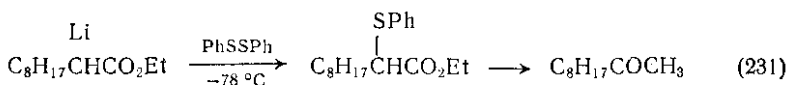
Применение трианионов, генерируемых из монозамещенных малоновых кислот, может упростить экспериментальную процедуру {схема (229)} [197], однако большинство работ проводилось с использованием реакционной последовательности, приведенной на схеме (225).

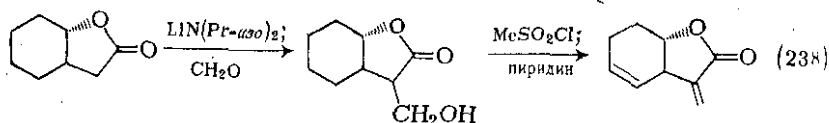
Литиевые производные енолятов эфиров (95) можно генерировать [198, 199] при низкой температуре (-78°C); в случае трет-бутиловых эфиров отмечена малая тенденция к самоконденсации. Использование подходящего литиевого основания, например литий-изопропилциклогексиламида (96) в ТГФ при -78°C , сводит эту тенденцию до минимума даже в случае метиловых эфиров [198]. Это открывает возможность широкого применения полученных из сложных эфиров литийенолятов в качестве синтетических интермедиатов. В других работах в аналогичных условиях использовались диизопропиламид лития [200] и 2,2,6,6-тетраметилпиперидид лития (97) [201]. Реакции полученных этим путем енолятов представлены на схеме (230), из которой следует, что целый ряд классических реакций органической химии, и, в частности, реакций, традиционно проводимых с помощью натриевых или калиевых производных этилцианоацетата или диэтилмалоната, может быть осуществлен альтернативно с помощью литиевых производных.



Некоторые другие синтетические методы, основанные на реакциях литийенолятов насыщенных сложных эфиров, суммированы

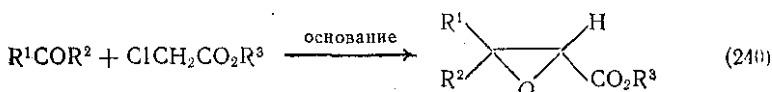
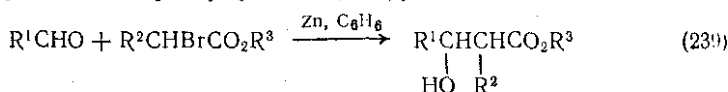
на схемах (231)–(234) (соответственно по работам [202–205]). α,β -Ненасыщенные эфиры также могут давать литийенолаты [206], которые алкилируются в α -положение, давая β,γ -ненасыщенные эфиры {схема (235)}. При низких температурах (-78°C) могут быть получены даже енолаты замещенных α -гидроксиэфиров; так, литийенолат (98) использован в синтезе [207] (\pm)-камптотенина {схема (236)}. Литийэтилацетат (99) может быть получен при использовании бис(триметилсилил)амида лития $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ в качестве основания. Генерированный таким путем енолат-анион [208] можно применять при синтезе β -гидроксиэфиров методом, служащим альтернативой хорошо известной реакции Реформатского [210] {схема (237)}.





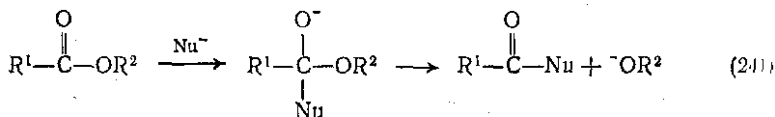
Литийеноляты лактонов также используются в синтезе, например для получения [209] α -метилена- γ -лактонов по схеме (238).

α -Галогенэфиры можно использовать и как источник металлоорганических соединений; реакции Реформатского для синтеза β -гидроксиэфиров [210] {схема (239)} основаны на взаимодействии цинковых производных енолятов эфира с альдегидом. α -Галогенэфиры под действием сильных оснований могут проявлять свойства карбеноидов, и в синтезе Дарзана [211] α,β -эпоксидэфиров используется реакция карбонильного соединения с α -галогенэфиром в присутствии сильных оснований, например амида натрия, трет-бутоксидка калия [218], бис(триметилсилил)амида лития [213] или бутиллития [214] {схема (240)}.



9.8.3.3. Нуклеофильное присоединение по карбонильной группе

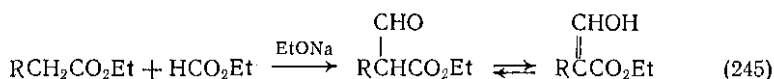
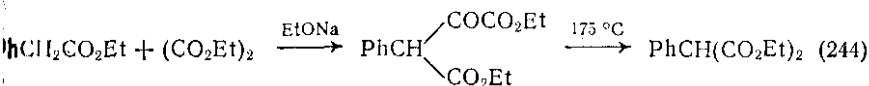
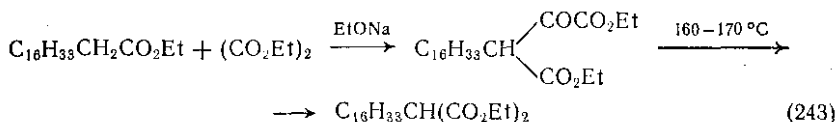
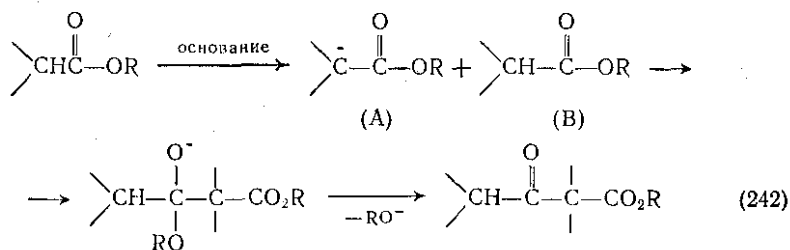
Щелочной гидролиз сложных эфиров по механизму $B_{AC}2$ протекает через нуклеофильное присоединение по карбонильной группе с образованием тетраэдрического интермедиата (см. разд. 9.3.3.1). Это общая реакция нуклеофилов с карбонильной группой эфира, и различные примеры ее применения будут рассмотрены ниже в настоящем разделе. Взаимодействие с гидрид-ионами приводит к восстановлению, поэтому эта реакция будет обсуждаться вместе с другими реакциями восстановления (см. разд. 9.8.3.4). Взаимодействие эфиров с нуклеофилами обычно приводит к замещению алкокси-группы {схема (241)}.



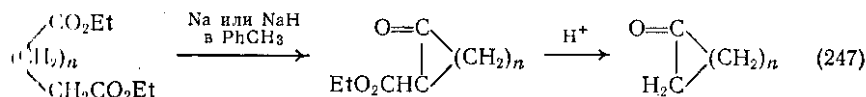
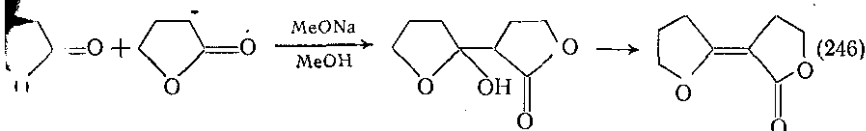
(1) Конденсация Кляйзена

Конденсация Кляйзена включает присоединение енолят-аниона эфира по карбонильной группе другой молекулы эфира. Реакция {схема (242)} приводит к образованию β -кетоефиров, например

ацетоацетата $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, уже отмеченного в гл. 9.5. Здесь будут рассмотрены лишь несколько примеров реакции.



Эфиры, не содержащие α -водородных атомов, могут использоваться в качестве компонента (B) {см. схему (242)}. Компонентом (A) в таком случае будет служить какой-нибудь другой эфир; особенно удобны в этом отношении диэтилоксалат и этилформиат. Диэтилоксалат реагирует с другими эфирами с образованием замещенных α -кетосукцинатов, которые декарбонилируются при высокой температуре, давая замещенные малоновые эфиры {схемы (243), (244)}. Этилформиат образует α -формильные эфиры, которые обычно существуют в виде енольного таутомера {схема (245)}. Лактоны также вступают в реакцию, аналогичную конденсации Кляйзена, однако поскольку отщепление алкоксидной группы невозможно {ср. схему (242)}, то образуется енол, а не кетон {схема (246)}.

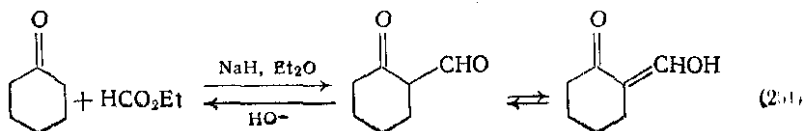
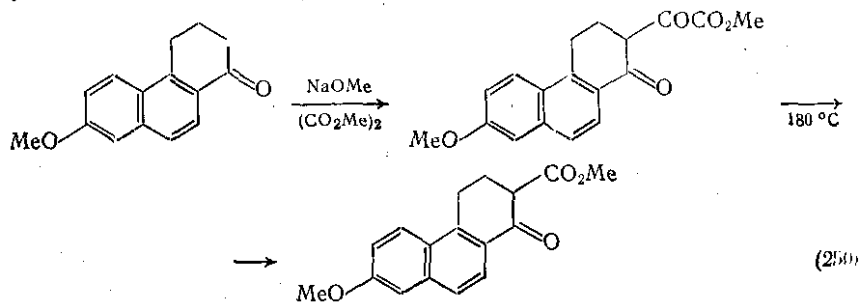
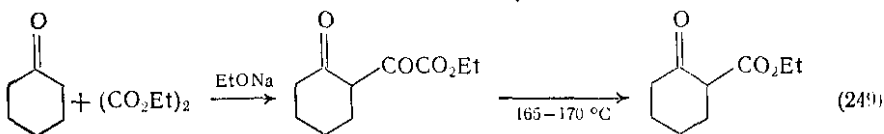
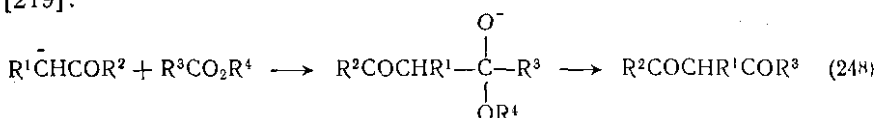


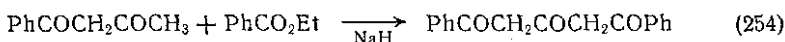
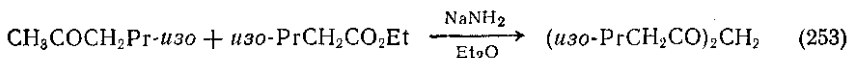
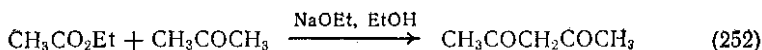
Внутримолекулярная конденсация Кляйзена диэфиров, или реакция Дикмана {схема (247)}, протекает особенно гладко, если в результате образуются пяти- или шестичленные циклы ($n = 3$

или 4). Однако и в случае циклов с большим числом углеродных атомов ($n = 11$ или 12) могут быть получены достаточно высокие выходы продуктов, особенно если использовать технику высокого разбавления [215]. Реакция Дикмана широко используется для синтеза производных циклопентанона и циклогексанона.

(2) Образование енолят-анионов из кетонов

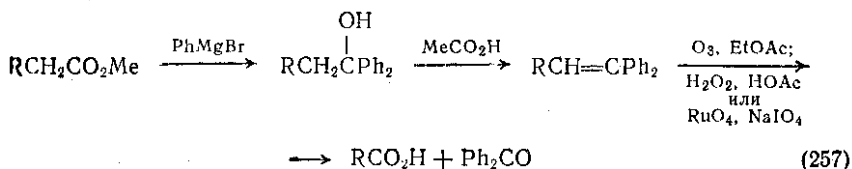
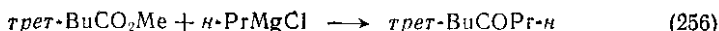
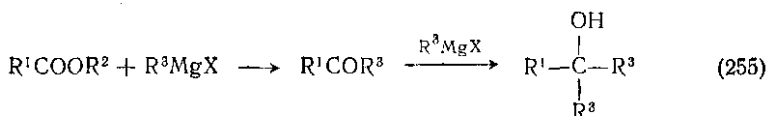
В принципе эта реакция представляет собой общий метод синтеза β -дикетонов, однако возможность протекания конкурирующих реакций конденсации Кляйзена и альдольной конденсации накладывает некоторые ограничения, касающиеся выбора групп R^1 , R^2 и R^3 на схеме (248). В качестве эфирных компонентов обычно используют этилоксалат и этилформиат и особенно диэтилоксалат [216] для синтеза β -кетозфиров из кетонов {схема (249)}. Примером может служить классический синтез эквиленина по Бахману [217], который частично представлен на схеме (250). Использование этилформиата дает β -кетоальдегиды. Реакция обратим (гидролиз) {схема (251)}, и это используется [218] для защиты α - CH_2 -групп в циклических кетонах, например при введении ангулярной метильной группы в синтезе стероидов. Другие примеры реакций кетонов со сложными эфирами в рамках общего синтеза β -дикетонов представлены на схемах (252), (253) и (254) [219].





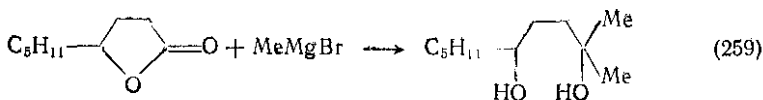
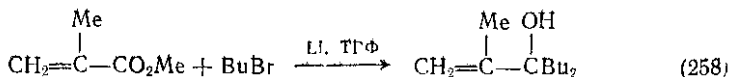
(3) Взаимодействие с реактивами Гриньяра

Сложные эфиры обычно взаимодействуют с реактивами Гриньяра в двустадийном процессе, дающем спирты {схема (255)}. В некоторых случаях, однако, удается выделить промежуточно образующиеся кетоны, например при реакции пространственно затрудненных эфиров типа метилпивалата {схема (256)} [220]. Филформнат дает вторичные спирты, в то время как другие эфиры приводят к третичным спиртам, которые часто легко дегидратируются до олефинов. Последняя реакция используется при расщеплении эфиров по Барбье — Виланду [221] {схема (257)}.



Литийалкилы также присоединяются по карбонильной группе эфиров, но и в этом случае процесс обычно протекает в две стадии {схему (255)}; пример такой реакции представлен на схеме (258) [222].

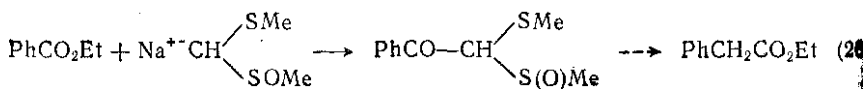
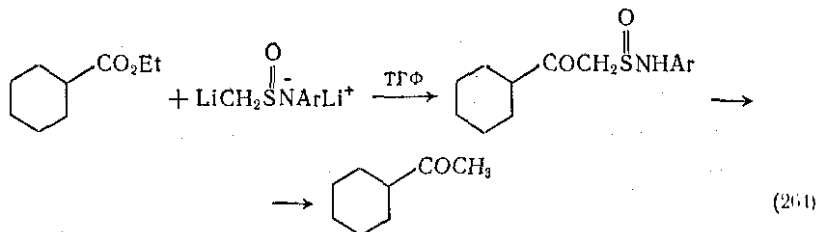
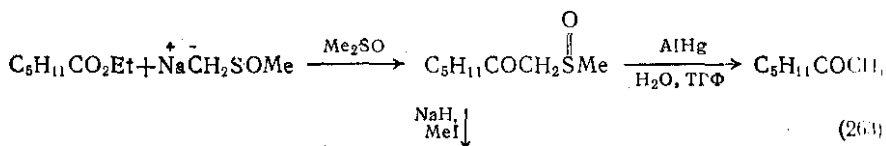
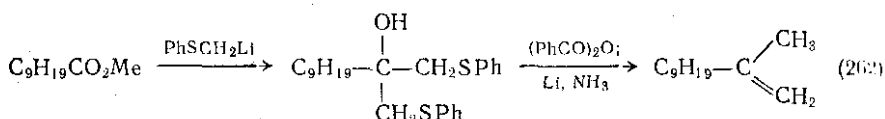
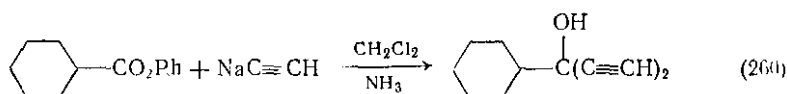
Лактоны также реагируют с реактивами Гриньяра; реакция аналогична взаимодействию с эфирами и приводит к диолам {например, по схеме (259)}.



(4) Реакции с другими карбанионами

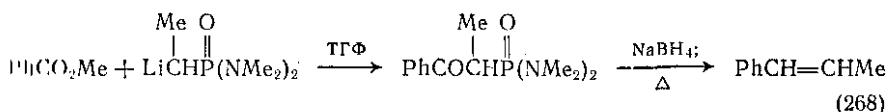
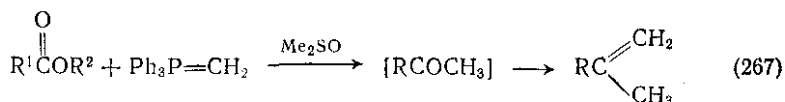
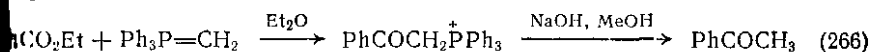
Большое количество других карбанионов может вступать во взаимодействие со сложными эфирами, давая разнообразные продукты. Отдельные примеры таких реакций кратко рассмотрены ниже.

При взаимодействии ариловых эфиров с ацетиленидом натрия [223], аналогично реакции эфиров с реактивами Гриньяра, образуются третичные спирты {схема (260)}. В большинстве других случаев, однако, реакция с высокостабилизированными карбанионами останавливается на стадии ацилирования. Так, эфиры конденсируются с карбанионами, стабилизированными присутствием группы CN, давая α -цианокетоны; эта реакция использована для синтеза ароматических кетонов из арилацетонитрилов {схема (261)}.



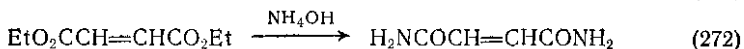
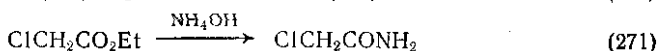
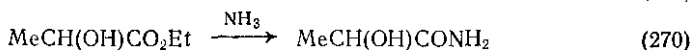
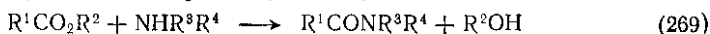
Карбанионы различных структурных типов, стабилизированные присутствием серы, реагируют со сложными эфирами. Эти реакции в ряде случаев можно использовать в синтетических целях; примеры представлены на схемах (262) — (265) (соответственно по работам [224—227]).

Илиды фосфония реагируют с эфирами по одностадийной реакции, давая кетоны {схема (266)} [228], или по двухстадийной реакции с образованием олефинов {схема (267)} [229]. Альтернативно, олефины из сложных эфиров [230] можно получать по схеме (268); эта реакция родственна синтезу олефинов по Витмеру.

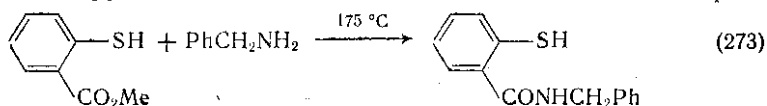


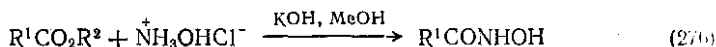
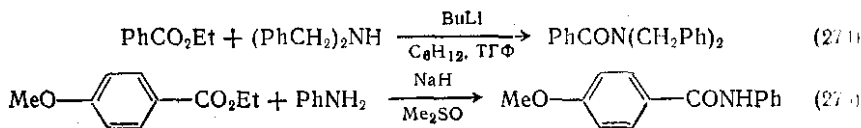
(б) Реакции с азотсодержащими нуклеофилами

Реакция сложных эфиров с аммиаком и первичными и вторичными аминами, ведущая к амидам {схема (269)}, служит широко применяемым методом синтеза амидов и обсуждается в главе 9.9. Здесь же она будет лишь кратко упомянута.



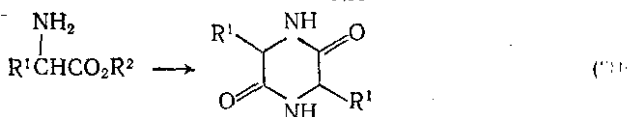
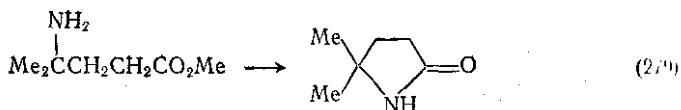
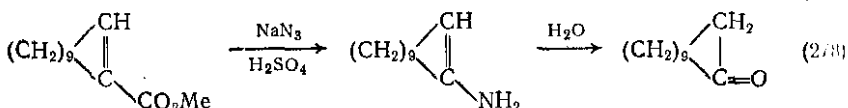
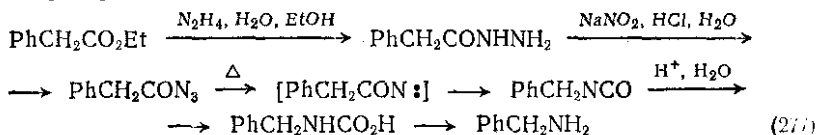
Реакцию метиловых или этиловых эфиров с аммиаком ведут в растворителе, таком, как метанол, обычно без катализатора, или обычно используют основной катализатор (от хлорида аммония до метоксида натрия и других сильных оснований). Примеры этой реакции представлены на схемах (270) — (272); отметим, что из α -хлорэфира образуется не α -аминоэфир, а амид. На схемах (273) — (275) (соответственно по работам [231—233]) представлены примеры аналогичных реакций с участием первичных и вторичных аминов, а также ароматических аминов; эти реакции также катализируются основаниями, такими, как метоксид натрия.





Взаимодействие сложных эфиров с гидроксиламином приводит к гидроксамовым кислотам {схема (276)}; прежде эта реакция не пользовалась для обнаружения сложноефирных группировок, поскольку гидроксамовые кислоты с раствором хлорида железа дают характерное красное окрашивание.

Сложные эфиры легко реагируют с гидразином с образованием гидразидов; эта реакция лежит в основе расщепления эфиров до аминов по Шмидту [234] {схема (277)}. Расщепление по Шмидту можно также проводить действием азидата натрия и серной кислоты, что ведет прямо к ацилазиду, как, например, в синтезе циклоундеканона [235] по схеме (278).

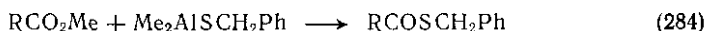
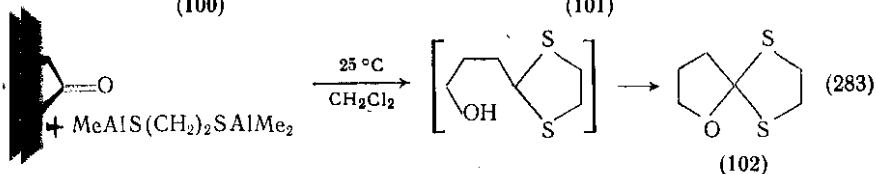
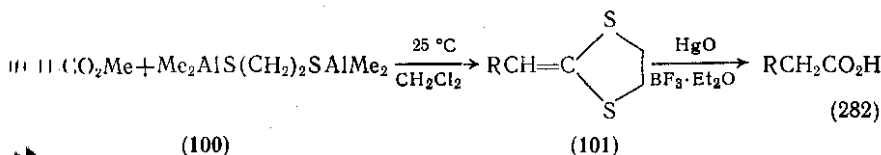
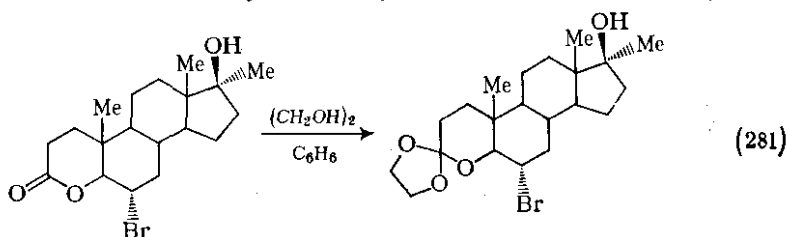


Особенно легко протекает реакция внутримолекулярного монолиза, и, например, γ -аминоэфиры, циклизуются уже при комнатной температуре или при нагревании, давая пирролидоны {схема (279)}. Эфиры α -аминокислот циклизуются с образованием дикетопиперазинов {схема (280)}.

(6) Реакции с кислород- и серусодержащими нуклеофилами

К наиболее важным реакциям с нуклеофильным кислородом относятся гидролиз и алкоголиз, атака гидроксида или алкоксида обычно приводит к протеканию реакции по механизму присоединения-отщепления (см. разд. 9.8.3.1). Реакция между лактоном и этиленгликолем протекает аномально, и может происходить

образование ортоэфира [236] в условиях, которые обычно ведут к гидролизу сложных эфиров; пример такой реакции дан на схеме (281). Однако обычно для образования ортоэфиров требуются специфические условия (см. разд. 9.8.4).

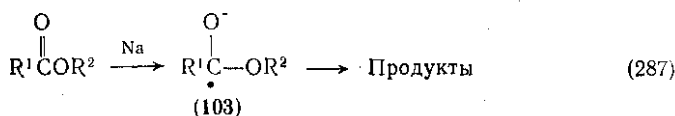
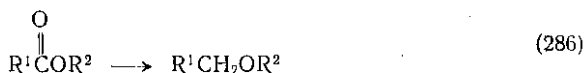
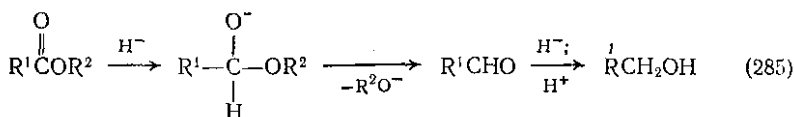


Реакции типа, представленного на схеме (282), легче протекать с серосодержащими нуклеофильными реагентами, хотя и требуют тщательного подбора условий. Так, сложные эфиры реагируют с алюминиевыми производными этандитиола-1,2 (100), давая ацетали кетена (101), которые можно превратить в кислоту действием оксида ртути и эфира трифторида бора [237] (схема 282)). Эта реакция представляет способ защиты сложноэфирных групп в процессе синтеза, поскольку производное (101) устойчиво к действию органических кислот, нуклеофильной атаке оснований, гидриду лития и даже к металлоорганическим соединениям. Другим образом можно защитить лактоны [237], однако в этом случае первоначально образующийся продукт циклизуется с образованием дитиоортоэфира (102) (схема (283)). Если в качестве реагента использовать соответствующее производное толилола, то реакция приводит к ацилтиолам [237]; соединения этого типа находят применение в качестве мягких ацилирующих агентов (схема (284)).

9.8.3.4. Восстановление

Восстановление сложных эфиров можно рассматривать еще как пример реакций карбонильной группы, в данном случае с гидрид-анионом. Восстановление первоначально приводит

к образованию альдегида в соответствии с обычным механизмом присоединения-отщепления {схема (285)}, но во многих случаях альдегид восстанавливается далее до первичного спирта, который служит конечным продуктом реакции. Существуют и другие возможные направления восстановления, включая образование простых эфиров {схема (286)} или продуктов превращения анион-радикала (103), образующегося при присоединении одного электрона к сложноэфирной группе {схема (287)}.

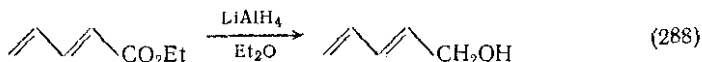


(1) Восстановление до спиртов

Впервые сложные эфиры были восстановлены до спиртов действием натрия, растворенного в этаноле или в смеси этанол-толуол; в ранних выпусках Organic Syntheses имеются многочисленные примеры использования этой методики. Можно также использовать каталитическое гидрирование в присутствии хромита меди при повышенных температуре и давлении. Применение в качестве восстанавливающего агента алюмогидрида лития LiAlH_4 [238] существенно улучшило выход и надежность процесса; в настоящее время это соединение наиболее широко используется для восстановления эфиров до первичных спиртов. Реакцию с алюмогидридом лития обычно проводят с избытком реагента в среде простого эфира, ТГФ или другого подходящего эфирного растворителя; эффективность действия реагента несколько изменяется в зависимости от применяемой температуры и растворителя. Лактоны восстанавливаются до диолов.

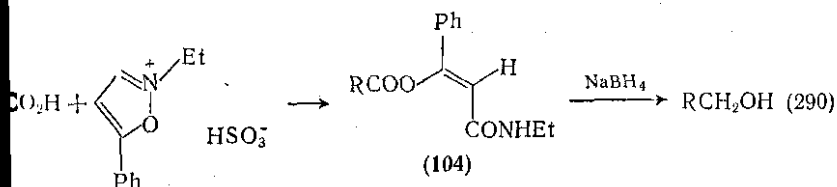
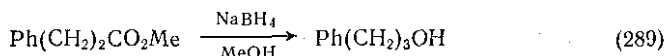
Алюмогидрид лития с хорошими выходами восстанавливает α,β -ненасыщенные эфиры до алиловых спиртов, например по схеме (288), однако в отдельных случаях может протекать восстановление сопряженных двойных связей. Во избежание этого осложнения в качестве восстанавливающих реагентов рекомендованы этоксиалюмогидрид лития $\text{LiAlH}_3(\text{OEt})$ [239] или смесь алюмогидрида лития и хлорида алюминия [240]. Для восстановления эфиров в спирты использовались и другие производные алюмогидрида лития, в которых один или более водородных атомов

менены алкоксильной группой, в особенности в случаях, когда требуется селективность реакции.



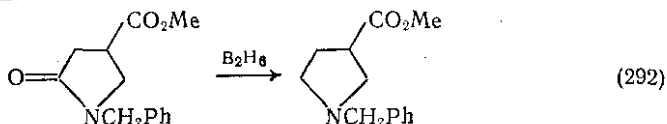
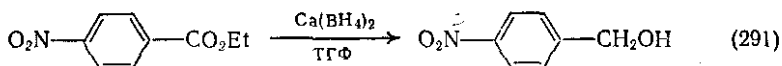
Сообщалось об использовании для восстановления сложных эфиров в спирты гидрида алюминия [241]; иногда для тех же целей применяют диизобутилалюмогидрид [242], хотя обычно последний реагент используют для селективного восстановления эфиров до альдегидов (см. ниже).

Алюмогидрид лития можно применять лишь в безводных условиях; натрий-, литий- и кальцийборогидриды, относительно устойчивые в водных и спиртовых растворах, были поэтому исследованы с точки зрения возможности их использования в качестве реагентов для восстановления сложных эфиров. Эти работы часто приводили к отрицательным результатам, тем не менее борогидрид натрия в качестве восстановителя, таким, как метанол, неоднократно использовали в различных синтезах {например, по схеме (289)} [243], а получение эфиров β-кетоамидов (104) с последующим их восстановлением борогидридом натрия служит удобным методом [244] получения первичных спиртов из карбоновых кислот {схема (290)}.



Борогидрид натрия с добавками этандитиола-1,2 [245], анилина [246] или хлорида алюминия [247] также использовали в качестве восстановителя, но эти методики не получили широкого распространения. Сообщалось [245] об использовании в качестве активного восстанавливающего агента триметоксиборогидрида натрия $\text{NaBH}(\text{OMe})_3$, который быстрее восстанавливает эфиры, полученные из первичных спиртов, чем эфиры, содержащие остаток вторичного спирта.

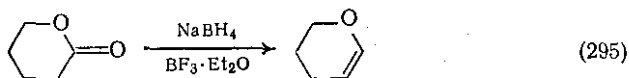
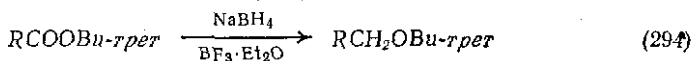
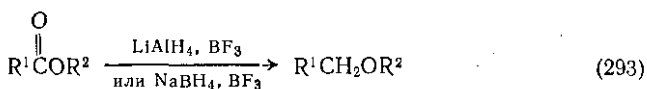
Борогидрид лития, полученный из борогидрида натрия и хлорида лития, обладает промежуточной активностью между борогидридом натрия и алюмогидридом лития; этот реагент восстанавливает до спиртов как сложные эфиры, так и лактоны [249], и обладает более высокой селективностью, чем алюмогидрид лития. Борогидрид кальция, полученный из борогидрида натрия и хлорида или хлорида кальция, рекомендован [250] в качестве активного восстанавливающего агента для превращения эфиров в спирты; пример его использования дан на схеме (291).



Большинство функциональных групп, восстанавливаемых действием алюмогидрида лития, можно восстанавливать и дибораном [249, 251]; однако сложные эфиры в отличие от карбоновых кислот относительно инертны к этому реагенту, так что возможно даже селективное восстановление амидов [252] в присутствии эфиров (схема (292)).

2) Образование простых эфиров

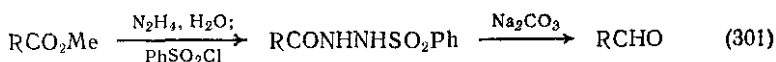
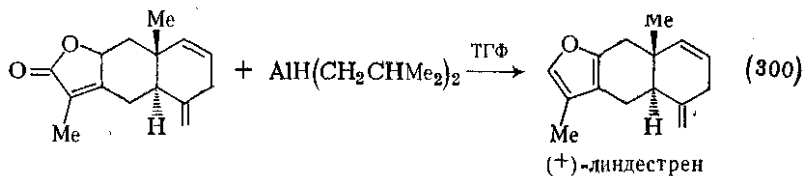
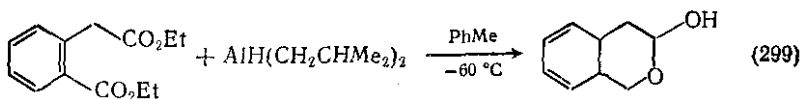
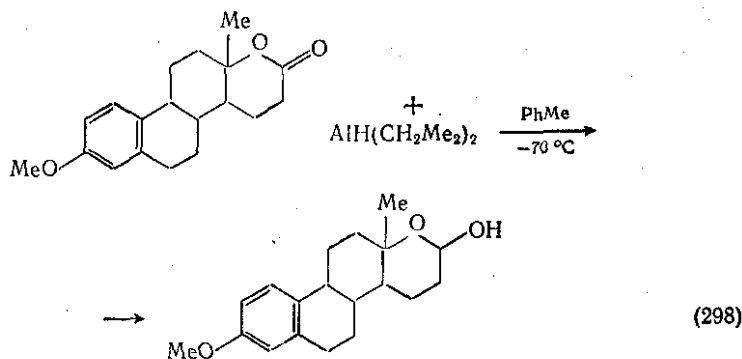
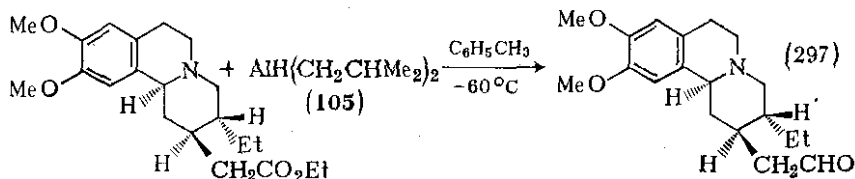
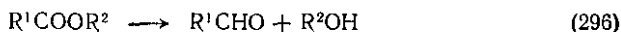
Восстановление до простых эфиров {схема (293)} ряда сложных эфиров, в особенности *трет*-бутиловых эфиров {схема (294)}, можно осуществлять действием борогидрида натрия и эфирата трифторида бора в растворителе, таком как диглим [253], или при использовании алюмогидрида лития и эфирата трифторида бора в эфире [254]. Лактоны, как полагали вначале, дают в этих условиях циклические простые эфиры [253, 254], однако позднее было показано [255], что в действительности образуются циклические простые эфиры енолов {схема (295)}.



(3) Восстановление до альдегидов

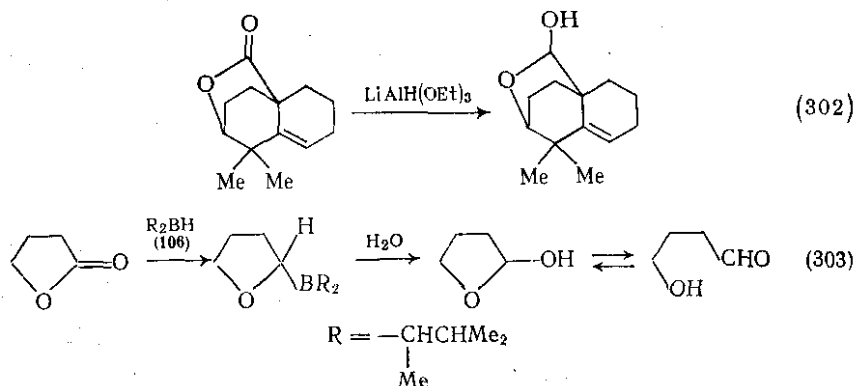
Восстановление сложных эфиров до альдегидов {схема (296)} является потенциально важным синтетическим методом; значительное количество различных восстанавливающих агентов испытаны для этой реакции. Лучшим из них оказался диизобутилоалюмогидрид (105) [256]; схема (297) иллюстрирует его использование на одной из стадий синтеза эметина [257]. Этот реагент оказался также полезным в синтезе простагландинов (см. гл. 9.4). Лактоны восстанавливаются до лактолов {схема (298)}, которые образуются также при восстановлении некоторых диэфиров {схема (299)}. С другой стороны, α, β -ненасыщенные лактоны можно

прямо восстанавливать до фуранов [258] {схема (300)}. Аллюмогидрид натрия [259] и три-*трет*-бутоксигидрид лития [260] используются для восстановления сложных эфиров (только эфиров фенолов) в альдегиды. Реакция бензолсульфонилгидразидов с основанием также дает альдегиды [261]; эта реакция открывает еще один путь от ароматических сложных эфиров к ароматическим альдегидам {схема (301)}, хотя он и менее удобен, чем прямое восстановление.



Лактоны можно восстановить до лактолов действием различных реагентов, но результат не всегда однозначен, и часто в смеси конечных продуктов реакции получают диолы. Триэтоксигидрид лития предложен [262] в качестве реагента, позволяющего избежать образования диолов {схема (302)};

органоборан (106) также рекомендован [263] как селективный восстанавливающий реагент {схема (303)}.

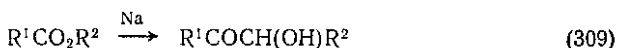
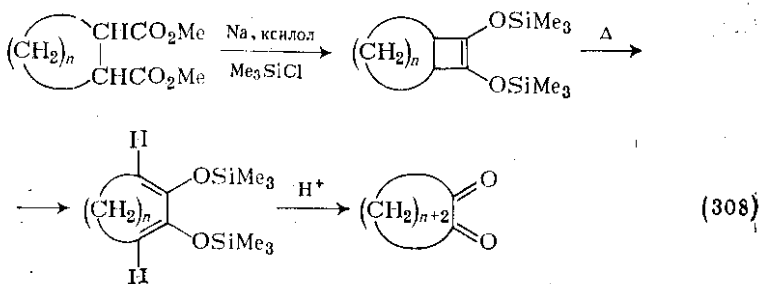
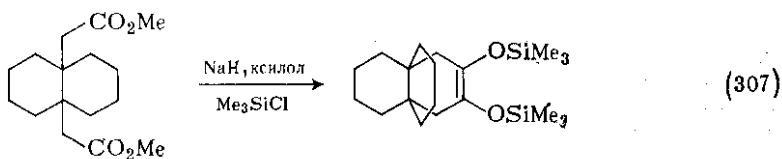
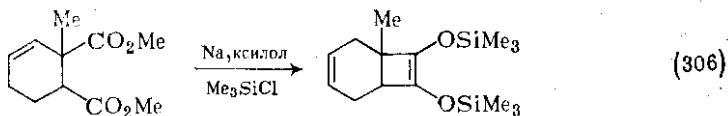
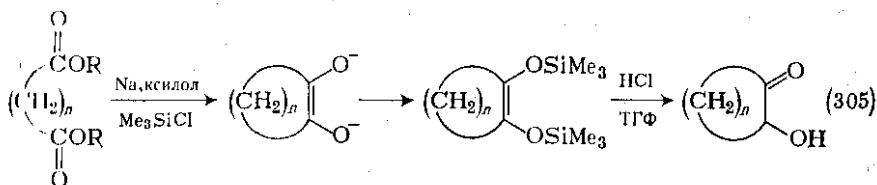
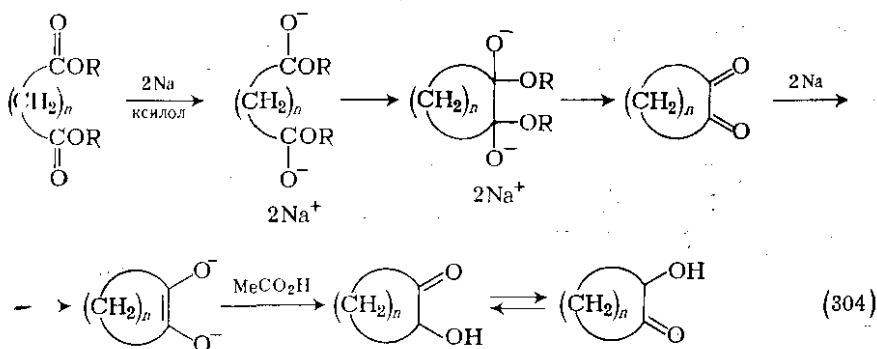


(4) Ацилоиновая реакция

Ацилоиновая реакция [264] была предложена для синтеза карбоциклических соединений со средними или большими циклами; она оказалась одним из наиболее надежных методов получения этих соединений. Реакция состоит в восстановлении диэфира длинноцепочечной дикарбоновой кислоты натрием в кипящем ксилоле; ее механизм представлен на схеме (304). В общем реакция протекает довольно гладко, если этому не препятствует образование пяти- и шестичленных колец по конкурентной конденсации Дикмана {схема (304), $n = 4$ или 5 }. Добавление к реакционной смеси триметилсилилхлорида [265] приводит к образованию бис(триметилсилильного) производного ацилоина, которое далее гидролизуются кислотой {схема (305)}. Эта модификация метода препятствует циклизации по Дикману и позволяет успешно получать соединения с малыми циклами [266] {схемы (306), (307)}. Сообщалось о распространении этого метода [267] на превращение лиэфира циклической 1,2-дикарбоновой кислоты в циклический дион-1,2. Реакция протекает с расширением цикла. Ключевой стадией в этой реакционной последовательности является электроциклическое раскрытие кольца промежуточного производного циклобутана {схема (308)}. Ацилоиновую реакцию можно использовать и применительно к эфирам монокарбоновых кислот для синтеза ациклических ацилоинов {схема (309)}.

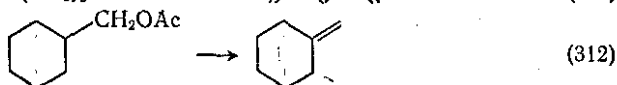
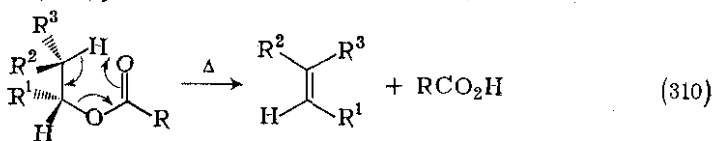
9.8.3.5. Пиролиз и перегруппировки

Препаративным аспектам и изучению механизма реакций этого типа посвящен обзор [268]. Пиролиз сложных эфиров нашел широкое применение для получения олефинов из спиртов; реакция включает *цис*-элиминирование через симметричное шестичентро



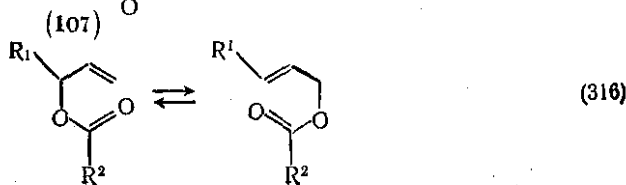
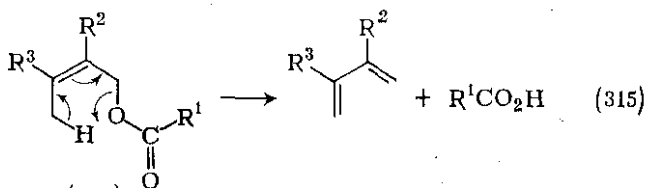
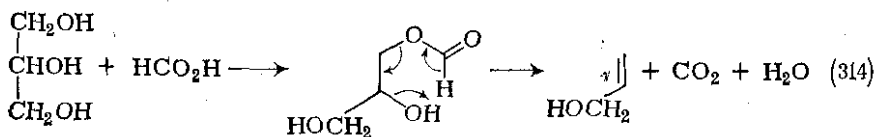
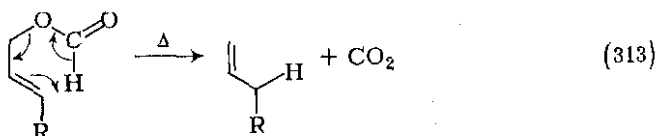
переходное состояние {схема (310)} и может проводиться в жидкой фазе. Так, пиролиз ацетатов обычно ведут в жидкой фазе при 500—600 °С; элиминирование протекает гладко

и обычно без перегруппировки двойных связей в образующемся олефине. Метод особенно удобен для синтеза [269] несопряженных диенов {схема (311)} и метилениклогексанов {схема (312)}.



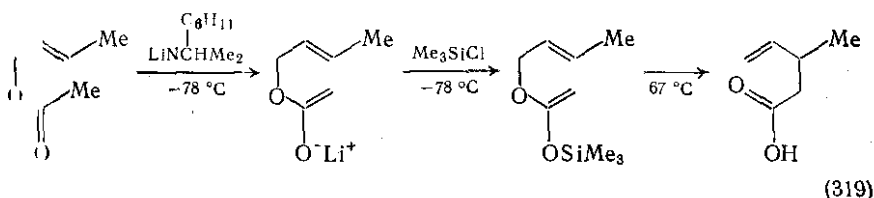
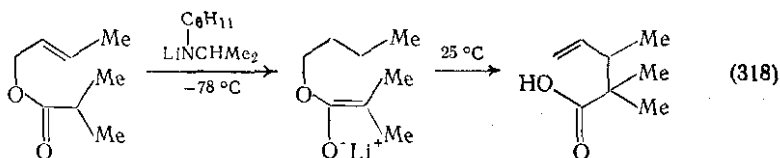
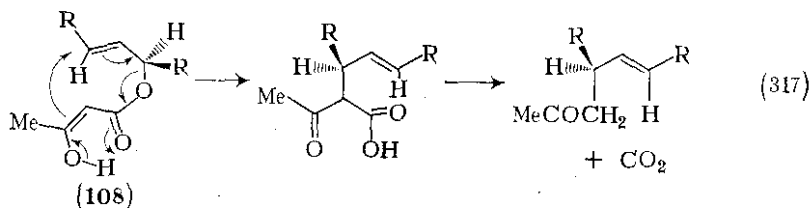
Такие сложные эфиры, как бензоаты [270] и оксалаты [271], разлагаются при более низких температурах в жидкой фазе, однако эти эфиры не находят столь широкого применения, как ацетаты.

Аллиловые эфиры имеют дополнительную двойную связь, которая может принимать участие в реакции; аллилформилаты разлагаются по еновому механизму {схема (313)} с миграцией двойной связи. Образование аллилового спирта при пиролизе глицерина и муравьиной кислоты протекает через аналогичное расщепление образующегося моноформата глицерина {схема (314)}.



цис-3'-Алкилаллиловые эфиры (107) также подвергаются элиминированию по шестичентовому механизму с образованием 1,3-диенов {схема (315)}, хотя эта реакция может далее осложниться в силу общей склонности аллиловых эфиров к перегруппировке в результате [3,3]-сигматропного процесса {схема (316)}.

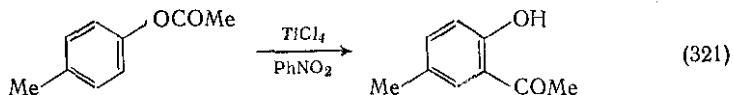
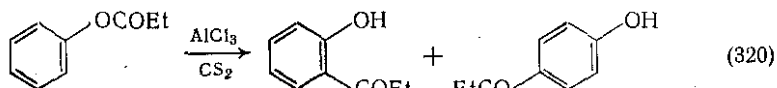
Аллилацетоацетаты (108) перегруппировываются по другому механизму, представленному на схеме (317); в качестве первоначального продукта образуется ацетоуксусная кислота, которая далее теряет двуокись углерода, превращаясь в конечный продукт реакции — аллилкетон. Перегруппировка хиральных аллиловых сложных эфиров приводит к оптически активным продуктам в соответствии с синхронным механизмом перегруппировки; стереохимические превращения этого типа представлены на схеме (317).



Аллиловые сложные эфиры легко перегруппировываются через анион-анионы [272]; продуктом превращения служит аллилуксусная кислота {схема (318)}. В альтернативном процессе анион переносит отрицательный заряд на атом кислорода, превращаясь в триметилсилилпроизводное, которое далее легко подвергается перегруппировке Кляйзена, давая аллилуксусную кислоту {схема (319)}.

Пере́группировка Фриса эфиров фенолов приводит к смеси *о*- и *п*-аллилфенолов [273]; она катализируется кислотами Льюиса, а именно хлоридом алюминия. При высоких температурах преимущественно образуется *орто*-изомер; перегруппировка, по-видимому, протекает через промежуточный ацилий-катион, что несколько напоминает ацилирование фенолов по Фриделю—Крафтсу.

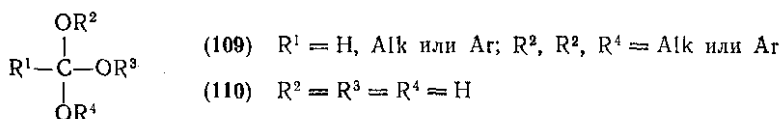
Примеры перегруппировки Фриса представлены на схемах (320) и (321) [274].



Перегруппировка Фриса может также протекать как фотохимический процесс, но синтетическое использование этой реакции вряд ли можно сравнить с каталитическим процессом.

9.8.4. ОРТОЭФИРЫ

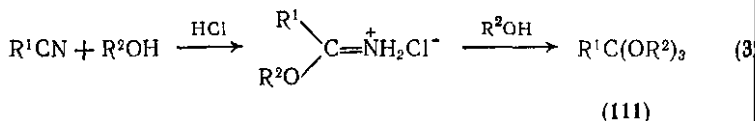
Ортоэфиры (109) [275, 276] представляют собой триалкил- или триарилпроизводные нестабильных ортокислот (110); ввиду их близкого химического родства со сложными эфирами карбоновых кислот эти соединения рассматриваются в данной главе.

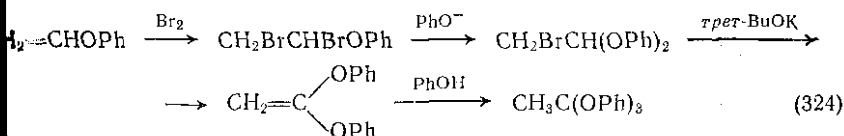
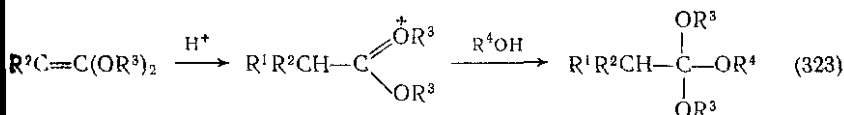


9.8.4.1. Методы получения ортоэфиров

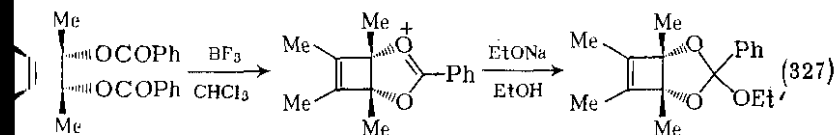
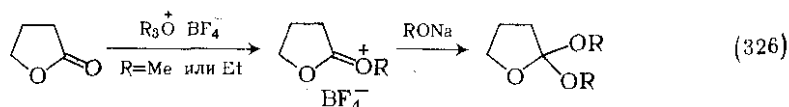
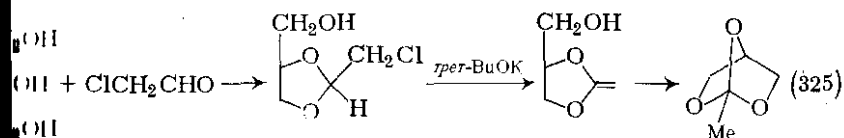
Имеется ограниченное число общих методов получения ортоэфиров, и они будут рассмотрены в настоящем разделе. Информация о других, более специальных методах получения читатель может найти в монографии [275].

Первым и наиболее важным методом синтеза ортоэфиров служит алкоголиз гидрохлоридов имидатов, чаще всего действием метилового или этилового спиртов (синтез Пиннера) [277]. Реакция, представленная на схеме (322), включает первоначальное превращение нитрила в гидрохлоридимидат, который подвергается алкоголизу и дает ортоэфир (111), содержащий три одинаковые алкоксигруппы. Ортомуравьиные эфиры (111) ($\text{R} = \text{H}$) можно получать из цианида водорода [278], но синтез из хлороформа по-видимому, в данном случае удобнее.

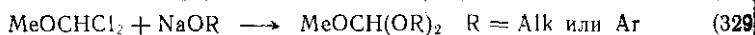




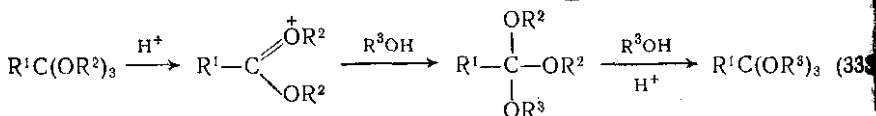
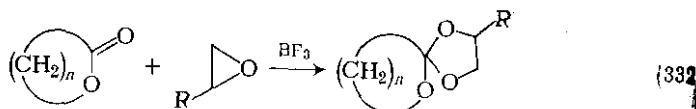
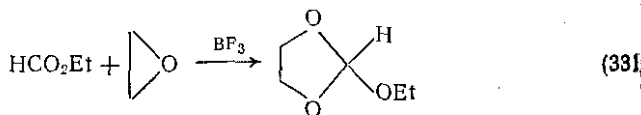
Присоединение спиртов к другим соединениям, содержащим тройные или формально кратные связи, также может быть полезным. Так, ортоэфиры образуются при катализируемом кислотами присоединении спиртов к ацеталям кетена {схема (323)}. При таких синтесах представлены на схемах (324) [279] и (325) [280]. Карбониевые соли, полученные из циклических ацеталей лактонов, также реагируют со спиртами с получением ортоэфиров; число реакций этого типа, используемых в препаративных целях, невелико; два примера для иллюстрации даны на схемах (326) [281] и (327) [282].



Метод получения простых эфиров по Вильямсону может быть использован для синтеза ортоэфиров; этот метод носит общий характер, однако наиболее важен он для получения ортомуравьиных эфиров [283] {схема (328)}, и в особенности метиловых и этиловых эфиров. Простые α-галогеналкиловые эфиры также могут быть использованы в синтесах этого типа, например ортомуравьиные эфиры с умеренными выходами можно получать при реакции 1,1-дихлорметилового эфира с алкоксидами или феноксидами натрия {схема (329)} [284]. Арил- и алкилдифенилортоформаты с хорошими выходами получаются [285] из хлордифенок-сина по аналогичной реакции {схема (330)}.

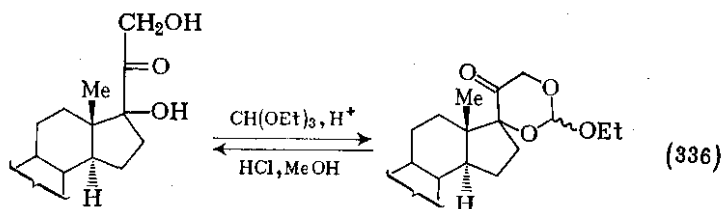
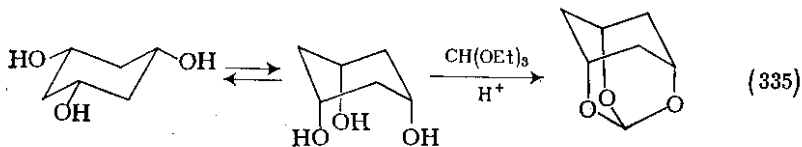
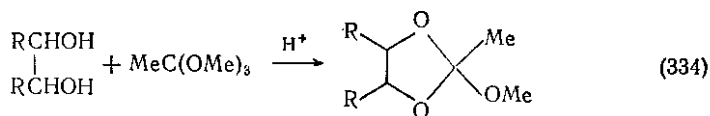


Циклические ортоэфиры, содержащие 1,3-диоксолановое кольцо, иногда можно получить по реакции сложных эфиров с эпоксидами {схема (331)} [286]. Этот простой и привлекательный метод не получил, однако, широкого распространения, хотя синтез спиртовых ортоэфиров из эпоксидов и лактонов [287] {схема (332)} служил неоднократно использовавшимся примером этой реакции.

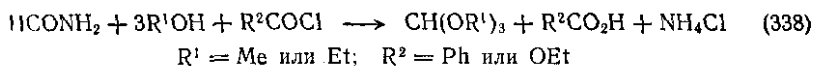


Легкость получения многих простых ортоэфиров из нитрилов (см. выше) делает их удобными реагентами в синтезе других ортоэфиров с помощью переэтерификации {схема (333)}. Это достигается реакцией со спиртом или фенолом в присутствии подходящего катализатора (обычно кислоты); реакцию ведут до полного замещения исходных алкоксигрупп [275, 288]. Переэтерификация {схема (333)} — равновесный процесс; и для его использования в препаративных целях необходимо так подобрать исходный ортоэфир, чтобы образующийся из него спирт R^2OH мог бы легко отделиться из реакционной смеси (обычно $\text{R}^2 = \text{Me}$ или Et).

Реакция переэтерификации {схема (333)} особенно удобна, если в качестве продуктов образуются пяти- и шестичленные циклические соединения {например, по схеме (334)} [289]; в подобных случаях нет необходимости вести реакцию до замещения всех трех алкоксигрупп исходного ортоэфира. Реакцию можно использовать и для синтеза бициклических или полициклических ортоэфиров; на схеме (335) [290] представлен типичный пример такого превращения; при этом, естественно, необходимо, чтобы образующийся продукт представлял собой термодинамически предпочтительную полициклическую систему. Этот тип реакции применяют также для защиты подходящих диолов; типичным примером может служить защита ацилоновой функции производных стероидов (112) [291] {схема (336)}.



Известно несколько случаев прямого получения ортоэфиров по реакции карбоновых кислот, таких как трифторуксусная кислота, эфирами. Такие ортоэфиры представляют собой стабильные по циклические соединения [например, синтез по схеме (337)], и этот тип реакций применим лишь к синтезу циклических систем. Муравьиные эфиры удобно также получать [292] реакцией иммида со спиртом и подходящим хлорангидридом кислоты, например бензоилхлоридом или этилхлорформиатом {схема (338)}.



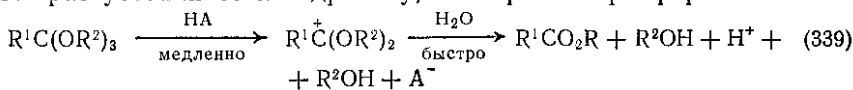
9.8.4.2. Реакции ортоэфиров

Ортоэфиры высокореакционноспособные соединения, широко используемые в синтетической практике, включая образование гетероциклических продуктов (см. тома 8, 9 русского перевода).

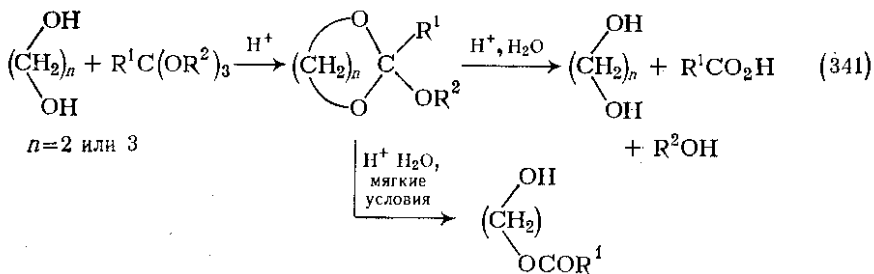
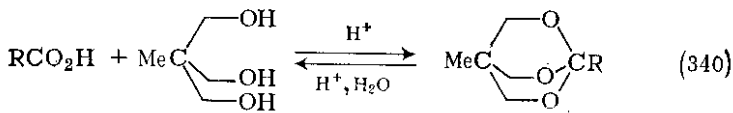
1) Гидролиз

Большинство ортоэфиров устойчиво в воде при щелочных значениях pH, но быстро гидролизуются в кислых условиях; их чувствительность к кислотам выше, чем почти у всех других классов соединений [275]. Вследствие этого ортоэфиры необходимо получать в щелочных или безводных условиях; такие же условия требуются и при их хранении. Гидролиз, ведущий к сложному эфиру

в 10^6 раз устойчивее к гидролизу, чем триэтилортоформиат.



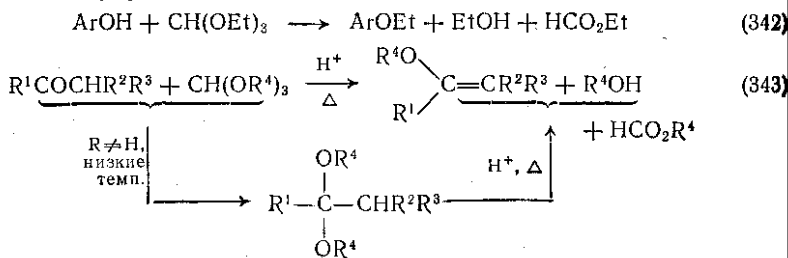
В силу легкости, с которой можно регенерировать исходные соединения, ортоэфирные предложены [275] в качестве удобных защитных групп для карбоновых кислот {схема (340)} и диольных группировок {схема (341)}, например в стероидах и 2',3'-дигидро-



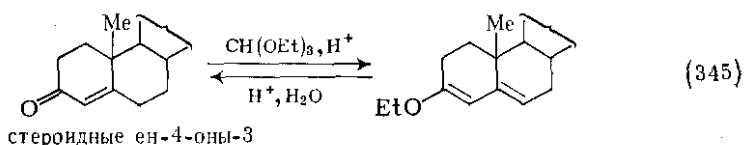
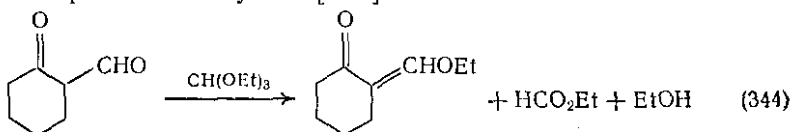
ксинуклеозидах. Последнюю реакцию можно также использовать для генерации моноацилированных диолов, если проводить гидролиз в мягких условиях {например, защита 1,3-диола на схеме (336)}.

(2) Образование простых эфиров енолов

В некоторых случаях простые алкиловые или ариловые эфиры можно получать при использовании ортоэфиров, например по схеме (342) [293], однако реакции этого типа обычно не используют в синтезе. Более важным процессом служит получение из ортоэфиров простых эфиров енолов {схема (343)}.

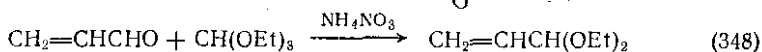
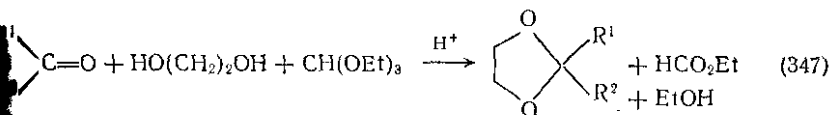
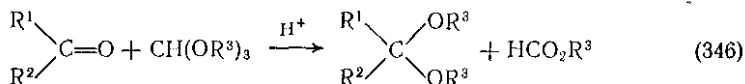


Реакция обычно катализируется кислотами, исходит из альдегида или кетона и протекает при высоких температурах. При более низких температурах из кетонов могут образовываться ацетали, которые могут служить интермедиатами в ходе образования простых эфиров енола [275, 294]. Для кетонов, содержащих два α -водородных атома, отмечена тенденция к низкой региоселективности и стереоселективности (где это возможно). Однако примеры, представленные на схемах (344) и (345) [295], идут селективно. Реакция по схеме (345) служит ценным методом защиты стероидных энонов и широко используется [275].



3) Образование ацеталей

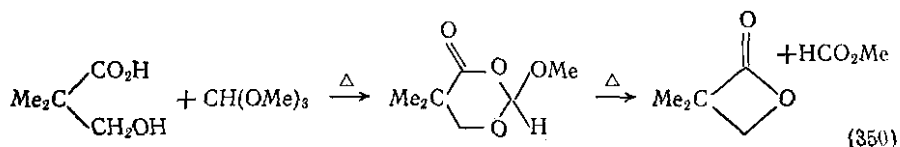
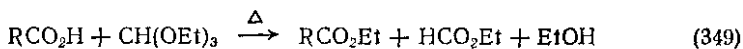
Альдегиды и кетоны в присутствии кислот или кислот Льюиса как катализаторов взаимодействуют с ортоэфирами, образуя равновесную систему, как показано на схеме (346). Эта реакция служит удобным методом получения ацеталей [296]; положение равновесия, которое можно сдвинуть вправо добавлением спирта, в данном случае гораздо более способствует выделению воды, чем при катализируемой кислотами реакции между кетоном $\text{R}^1\text{R}^2\text{CO}$ и спиртом R^3OH . Реакцию используют также как удобный метод получения диоксаланов {схема (347)}, а также для получения ацеталей из α, β -ненасыщенных альдегидов {схема (348)} [296].



Этерификация

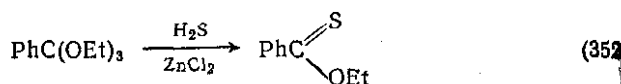
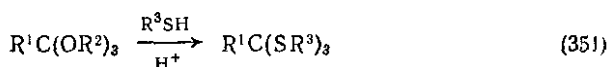
Карбоновые кислоты при нагревании с этилортоформиатом с хорошим выходом дают сложные этиловые эфиры {схема (349)} [296]. Реакция не требует участия катализатора и поэтому

потенциально может рассматриваться как удобный метод получения сложных эфиров из кислотолабильных карбоновых кислот с учетом ограничений, связанных с высокой общей реакционной способностью этилортоформиата. Реакции с ангидридами карбоновых кислот или с гидроксикислотами могут приводить к продуктам со структурой, аналогичной ортоэфирам, как показано на схеме (350) [299], что использовано в синтезе β -лактонов путем полной дегидратации β -гидроксикислот.



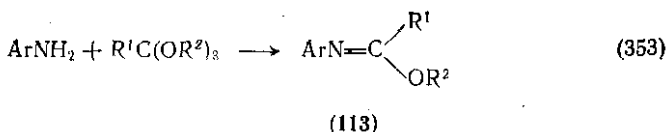
(5) Реакции с серусодержащими соединениями

Взаимодействие ортоэфиров с тиолами ведет к тиортоэфирам {схема (351)} по реакции, аналогичной переэтерификации спиртами. Реакция с сульфидом водорода, катализируемая хлоридом цинка {схема (352)}, формально аналогична гидролизу {см. схему (339)}; в данном случае продуктом служит и тиоэфир [300].

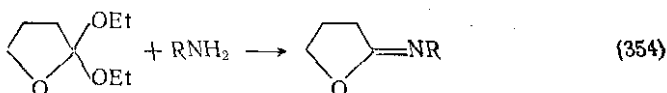


(6) Реакция с аминами

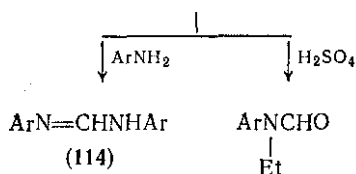
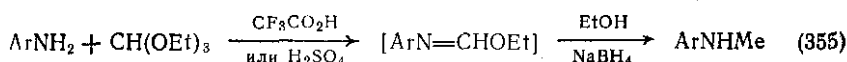
Взаимодействие ортоэфиров с аминами протекает сложно; простые реакции замещения, наблюдаемые для спиртов и тиолов, встречаются редко. Так, ортоэфиры в тщательно контролируемых условиях реагируют с ароматическими аминами [301], давая ими доэфиры (113) {схема (353)}. Реакция ограничена ароматическими аминами, в то время как циклические ортоэфиры могут реагировать как с алифатическими, так и с ароматическими аминами с образованием циклических ими доэфиров {схема (354)} [302]. Некатализируемая или катализируемая кислотой реакция ортоформиатов с избытком ароматического амина идет дальше, приводя к образованию формамидинов (114) [303]; эта и другие реакции ими доэфиров [304] суммарно представлены на схеме (355).



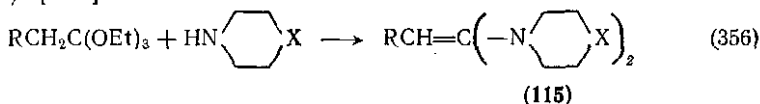
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}$ и т. д.



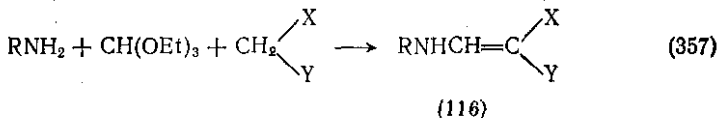
$\text{R} = \text{Alk}$ или Ar



Ортоэфиры, содержащие CH_2 -группу в α -положении по отношению к ортоэфирной функции, реагируют со вторичными циклическими аминами, давая аминали кетена (115) [305] {схема (356)}; простые первичные алифатические амины в присутствии трифторида бора в качестве катализатора реагируют с этилортоформиатом с образованием диалкилформамидинов (114) (Alk вместо Ar) [306].



$\text{X} = \text{CH}_2$ или O

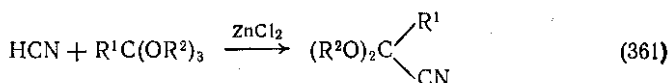
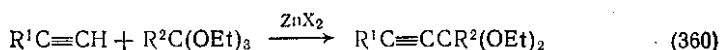
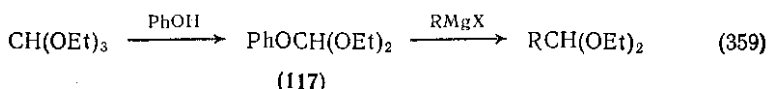
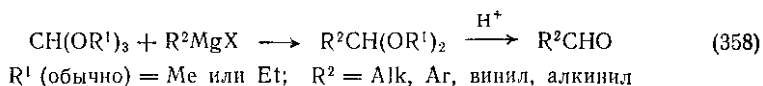


$\text{R}(\text{обычно}) = \text{Ar}$; X и $\text{Y} = \text{CN}, \text{CO}_2\text{R}$ и т. д.

Полезные полупродукты (116) для синтеза гетероциклических систем получают реакцией этилортоформиата с ароматическим (или алифатическим) амином и каким-либо соединением, содержащим активную метиленовую группу. Эта реакция {схема (357)} формально напоминает реакцию Манниха [307], а также близка многим реакциям этилортоформиата, используемым при прямом синтезе гетероциклических соединений (см. тома 8, 9 перевода).

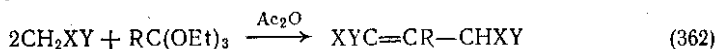
(7) Реакции с соединениями, содержащими нуклеофильный углерод

Ортоформиаты реагируют с реактивами Гриньяра, давая ацетали альдегидов, которые могут гидролизоваться до альдегидов — удобный синтетический метод, известный под названием реакции Бодру — Чичибабина {схема (358)} [308]. Сообщалось [309], что смешанный ортоэфир (117), полученный при реакции 1 экв фенола с этилортоформиатом, особенно гладко реагирует с реактивом Гриньяра, давая диэтилацетали альдегидов {схема (359)}.

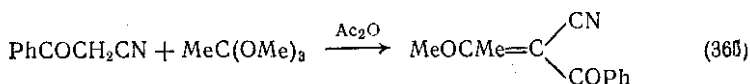
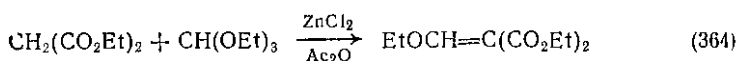
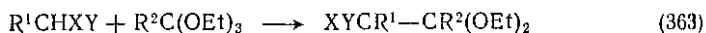


Реакции ортоэфиров с ацетиленом и монозамещенными ацетиленами в присутствии солей цинка в качестве катализатора ведут к ацеталим ацетиленовых альдегидов {схема (360)} [310]; аналогичная реакция с цианидом водорода, также катализируемая солями цинка, дает ацетали α -цианоальдегидов {схема (361)} [311].

Реакции ортоэфиров с соединениями, содержащими активные метиленовые группы, обычно протекают по схеме (362). Обзор большого числа реакций этого типа дан в [275]; они особенно важны для производства цианиновых красителей. Менее общая реакция по схеме (363) наблюдалась относительно редко, но возможны два других направления, представленные схемами (364) и (365) [312].

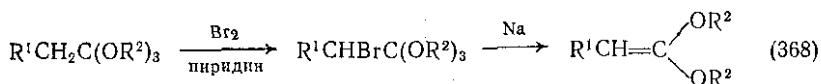
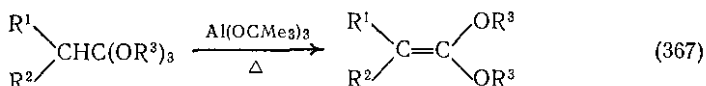
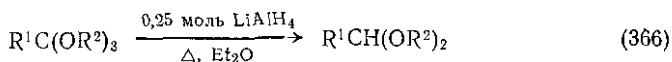


X и Y = CN, COR, CO₂R и т. д.; R = H, Me, Et



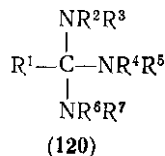
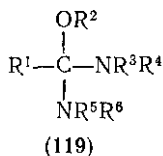
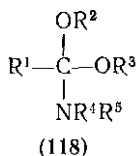
(8) Другие реакции

Восстановление ортоэфиров действием контролируемых количеств алюмогидрида лития при нагревании в эфире дает ацетали альдегидов [313] {схема (366)}. Ацетали кетепов можно получать из ортоэфиров двумя методами. Первый путь {схема (367)} сводится к катализируемому кислотами или основаниями элиминированию спирта; лучшими катализаторами служат соединения, обладающие как свойствами основания, так и свойствами кислоты Льюиса, например *трет*-бутоксид алюминия [314]. Альтернативный метод основан на первоначальном бромировании группы СН, находящейся в α -положении по отношению к функциональной группе ортоэфира, с последующим элиминированием под действием натрия {схема (368)} [315].



9.8.4.3. Ацетали амидов и родственные соединения

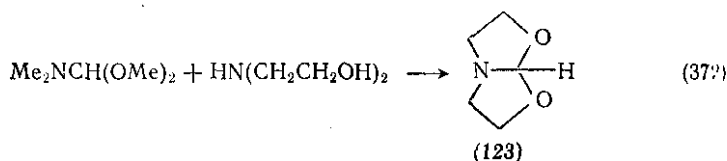
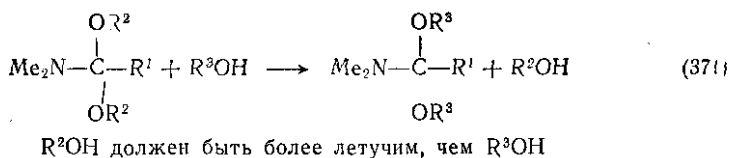
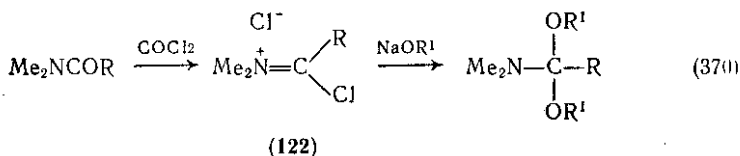
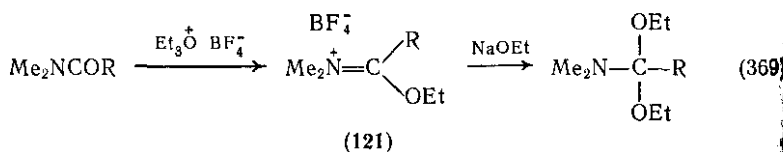
Ацетали амидов (118), аминали сложных эфиров (119) и ортоамиды (120) формально образуются при последовательном замещении алкоксигрупп ортоэфира аминогруппами. Эти соединения будут кратко рассмотрены в настоящем разделе в силу их родства ортоэфирами.



а) Получение ацеталей амидов (118)

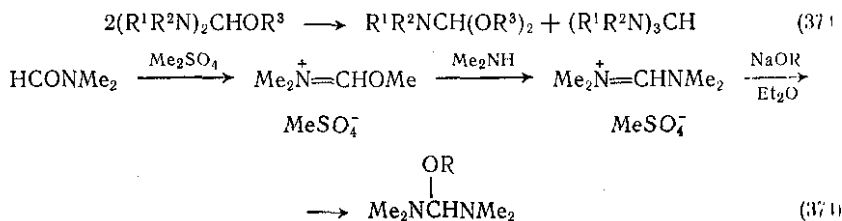
Наиболее общий метод синтеза этих соединений состоит в алкировании амидов по кислороду, приводящему к иону (121); последний далее нейтрализуют действием алкоксида, получая желаемый ацеталь амида {схема (369)} [316, 317]. Модификация этого метода включает промежуточное получение иона (122) по реакции амида с фосгеном с последующей нейтрализацией и защитой галогенида на алкоксидную группу {схема (370)} [319]. Прямая реакция ацетала амида, синтезированного одним из

приведенных выше методов, с относительно нелетучим спиртом может быть использована [275] для получения ацетала амида, содержащего остаток более высокомолекулярного спирта, чем исходный {схема (371)}. Этот путь часто используют в синтезе циклических соединений, например бициклического амидоацетала (123), полученного [320] обменной реакцией с участием алкокси-функции и диметиламиногруппы диметилацетала диметилформамида {схема (372)}.



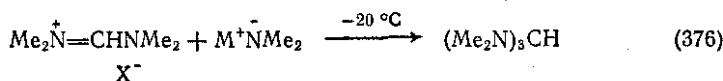
(2) Получение аминалей сложных эфиров (119)

Эти соединения трудно получить в чистом виде [275], поскольку они диспропорционируют в соответствии со схемой (373). Тем не менее их удалось выделить [391] в достаточно чистом виде, хотя и с незначительным выходом, используя путь, представленный на схеме (374).



(3) Получение ортоамидов (120)

Эти соединения также трудно получить в чистом виде, однако ортоамиды удовлетворительной чистоты синтезированы с неплохим выходом по реакциям, представленным на схемах (375) [322] и (376) [323].



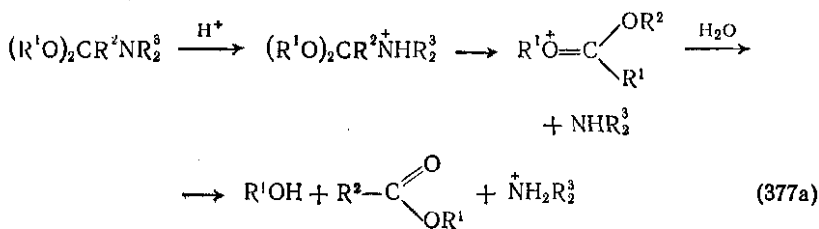
(4) Реакции (118) — (120)

Целесообразно рассмотреть реакции всех трех типов соединений (118)—(120) вместе; часто эти реакции весьма сходны с реакциями ортоэфиров. Свойства ацеталей амидов изучены подробнее, а свойства аминалей сложных эфиров и ортоамидов.

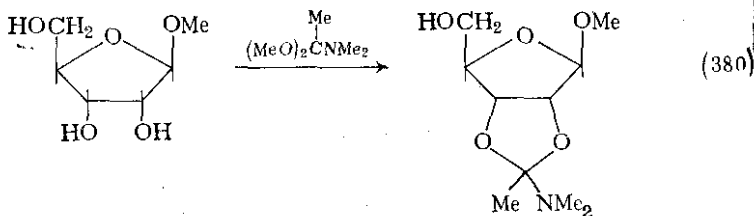
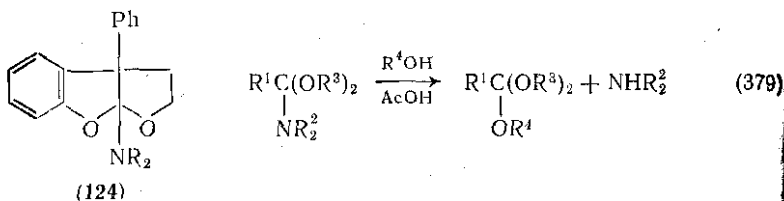
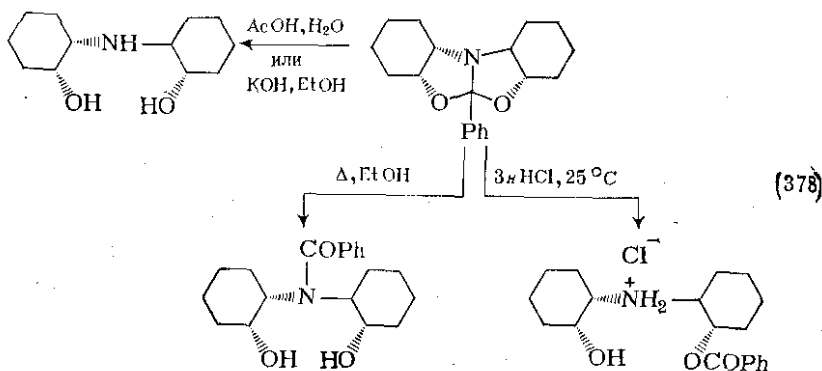
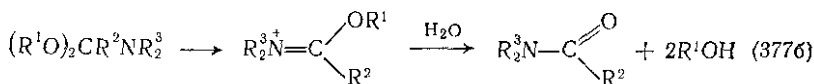
(а) Гидролиз и алкоголиз

При действии разбавленной кислоты ацетали амидов быстро гидролизуются, давая сложные эфиры и аммонийную соль, в том же случае как в нейтральной или щелочной среде образуется смесь да со спиртом [316]. В соответствии с механизмом, представленным на схеме (377), это объясняют разной способностью к отщеплению протонированной и непротонированной диалкиламино-группы. Пример этих двух типов гидролиза для полициклической ортоацетальной системы [318] показан на схеме (378). В целом гидролиз в водном растворе идет быстро как в кислой, так и в нейтральной или основной среде, и лишь некоторые (хотя и не все) алифатические системы [например, соединение (124)] более стабильны. Алкоголиз идет по совершенно иному пути и приводит к ортоэфирам [схема (379)], если используется простой одноатомный спирт [324]. Однако при взаимодействии с диолами могут протекать обменные реакции, как, например, в случае метил-β-D-рибофуранозида [схема (380)]. Эта реакция была предложена в качестве метода защиты вицинальных гидроксильных групп [325].

Катализ кислотой

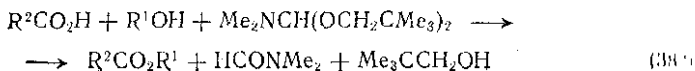
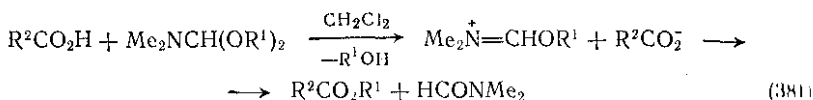


б) Нейтральные или основные условия



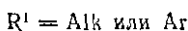
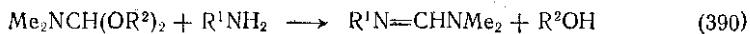
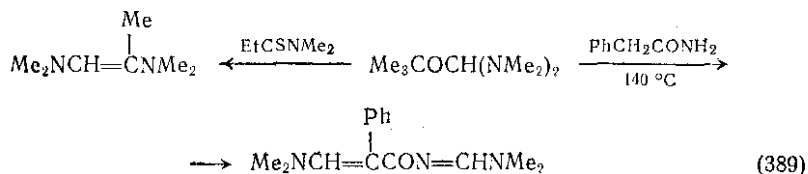
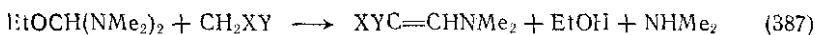
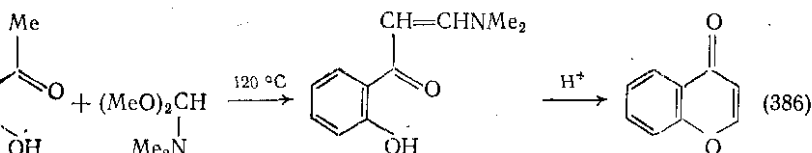
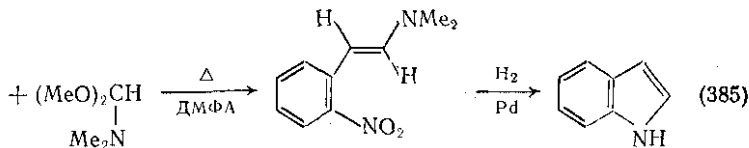
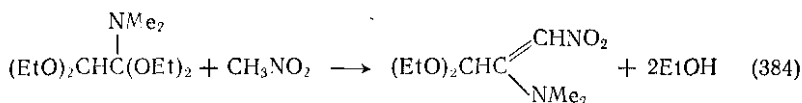
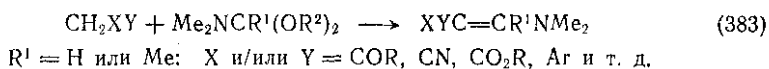
(6) Этерификация

Ацетали амидов реагируют с карбоновыми кислотами с образованием сложных эфиров; реакция служит удобным синтетическим методом, особенно удобным для получения в мягких условиях сложных эфиров из пространственно затрудненных карбоновых кислот (см. разд. 9.8.1.1) {схемы (381), (382)} [326].

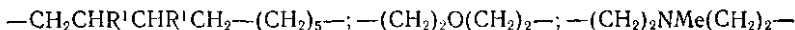


(7) Образование енаминов и амидинов

Ацетали амидов дают енамины при взаимодействии с соединениями типа CH_2XY , где одна или обе группы X и Y являются электрооттягивающими группами, такими как ацильная, нитрильная, сложноэфирная или арильная группы [316, 327]. Эти реакции часто протекают спонтанно с выделением тепла в присутствии растворителя или без него. Общая схема превращения представлена на схеме (383), отдельные примеры — на схемах (384) — (386) (соответственно по работам [328—330]). Аминали эфиров {схема (387)} [327] и ортоамиды {схема (388)} [331] реагируют аналогично, и специфические примеры [332] показаны на схеме (389). Отметим, что аминогруппа фенилацетамида также реагирует сходным образом; реакция приводит к образованию производного ациламидина. Синтез амидинов из ацеталей амидов и первичных аминов является широко используемой реакцией {схема (390)} [275].



киламинокарбоена).



тезу ацеталей кетена из ортоэфиров {см. схему (307)}.

ЛИТЕРАТУРА

12. J. P. Hardy, S. L. Kerrin, and S. L. Manatt, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 4100.

1. F. Cortese and L. Bauman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1935, **57**, 1393.
2. R. L. Stern and E. N. Bolan, *Chem. and Ind. (London)*, 1967, 825.
3. J. L. Marshall, K. C. Erickson, and T. K. Folsom, *Tetrahedron Letters*, 1970, 4011; P. K. Kadaba, *Synthesis*, 1971, 316; 1972, 628; G. Hallas, *J. Chem. Soc.*, 1965, 5770.
4. W. W. Lowrance, Jr., *Tetrahedron Letters*, 1971, 3453.
5. A. R. Bader and A. D. Kontowicz, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 5416.
6. E. C. Blossy, L. M. Turner, and D. C. Neckers, *Tetrahedron Letters*, 1973, 1823.
7. W. S. Johnson, V. J. Bauer, J. L. Margrave, M. A. Frisch, L. H. Dreger, and W. N. Hubbard, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 606.
8. M. S. Newman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 2431.
9. G. A. Olah, S. J. Kuhn, W. S. Tolgyesi, and E. B. Baker, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 2733.
10. A. L. McCloskey, G. S. Fonken, R. W. Kluijber, and W. S. Johnson, *Org. Synth. Coll. Vol. 4*, 1963, 263.
11. V. A. Derevitskaya, E. M. Klimov, and N. K. Kochetkov, *Tetrahedron Letters*, 1970, 4269.
12. J. S. Showell, D. Swern, and W. R. Noble, *J. Org. Chem.*, 1968, **33**, 2697.
13. A. G. Davies, J. Kenyon, and L. W. F. Salame, *J. Chem. Soc.*, 1957, 3148.
14. G. Höfle and W. Steglich, *Synthesis*, 1972, 619.
15. W. Stevens and A. van Es, *Rec. Trav. chim.*, 1964, **83**, 1287, 1294.
16. E. J. Bourne, C. E. M. Tatlow, and J. C. Tatlow, *J. Chem. Soc.*, 1950, 1367;
17. A. Lardon and T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, 1954, **37**, 388, 443; J. M. Tedder, *Chem. Rev.*, 1955, **55**, 787.
18. R. C. Parish and L. M. Stock, *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 927.
19. R. D. Cowell and J. H. Jones, *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, 1082.
20. I. G. Wright, C. W. Ashbrook, T. Goodson, G. V. Kaiser, and E. M. van Heyningen, *J. Medicin. Chem.*, 1971, **14**, 420.
21. H. L. Wehrmeister and D. E. Robertson, *J. Org. Chem.*, 1968, **33**, 4173.
22. M. H. Karger and Y. Mazur, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 3878.
23. F. G. Young, F. C. Frostick, Jr., J. J. Sanderson, and C. R. Hauser, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 3635.
24. F. Neilson and E. Werstiuk, *Canad. J. Chem.*, 1971, **49**, 493; J. H. Brewster and C. J. Ciotti, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 6214.
25. W. Adam, J. Baeza, and J.-C. Liu, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 2000.
26. F. Effenberger and G. Epple, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1972, **11**, 299.
27. M. Brenner and W. Huber, *Helv. Chim. Acta*, 1953, **36**, 1109; F. C. Uhle and L. S. Harris, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 381; R. P. Patel and S. Price, *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 3575.
28. H. A. Staab and A. Mannschreck, *Chem. Ber.*, 1962, **95**, 1284; H. A. Staab and W. Polenski, *Annalen*, 1962, **655**, 95; J. Vessman, A. M. Moss, M. G. Horning, and E. C. Horning, *Analyt. Letters*, 1969, **2**, 81.
29. J. O. Orazi and R. A. Corral, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1969, **91**, 2162.
30. A. Stempel and F. W. Landgraf, *J. Org. Chem.*, 1962, **27**, 4675.
31. S. Neelakantan, R. Padmasani, and T. R. Seshadri, *Tetrahedron*, 1965, **21**, 631.
32. C. Ueno, T. Takaya, and E. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1964, **37**, 864.
33. J. Corey and K. C. Nicolaou, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 5614; E. J. Corey, K. C. Nicolaou, and L. S. Melvin, Jr., *ibid.*, 1975, **97**, 653, 654; E. J. Corey, K. C. Nicolaou, and T. Toru, *ibid.*, 1975, **97**, 2287; E. J. Corey, P. Ulrich, and J. M. Fitzpatrick, *ibid.*, 1976, **98**, 222.
34. Mukaiyama, K. Goto, R. Matsueda, and M. Ueki, *Tetrahedron Letters*, 1970, 2493.
35. Musamune, H. Yamamoto, S. Kamata, and A. Fukuzawa, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 3513; S. Masamune, S. Kamata, and W. Schilling, *ibid.*, 1975, **97**, 3515.
36. W. Colvin, T. A. Purcell, and R. A. Raphael, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1972, 1031.
37. Mitsunobu and M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1967, **40**, 2380.

49. T. Kurihara, Y. Nakajima, and O. Mitsunobu, *Tetrahedron Letters*, 1976, 2455.
50. D. Seebach, B. Seuring, H. O. Kalinowski, W. Lubosch, and B. Renger, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1977, 16, 264.
51. R. N. Lacey, *Adv. Org. Chem.*, 1960, 2, 213; W. E. Hanford and J. C. Sauer, *Org. Reactions*, 1946, 3, 108 [B. E. Ханфорд и др. *Орг. реакции*, сб. 3. Пер. с англ./Под ред. К. А. Кочешкова. М., Издательлит, 1951, с. 110]; J. N. Gardner, T. L. Popper, F. E. Carlon, O. Gnoj, and H. L. Herzog, *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 3695.
52. G. Quinkert, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1965, 4, 211; P. Yates, *Pure Appl. Chem.*, 1968, 16, 93.
53. G. Quinkert, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1975, 14, 790.
- 53a. A. J. Parker, *Adv. Org. Chem.*, 1965, 5, 37; F. S. Alvarez and A. N. Watt, *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 2143.
- 53б. L. Ruziska, O. Jeger, A. Grov, and H. Hösli, *Helv. Chim. Acta*, 1943, 26, 2283.
- 53в. G. J. Atwell and B. F. Cain, *J. Medicin. Chem.*, 1967, 10, 706.
- 53г. M. Tandar, *Kem. Ind.*, 1970, 19, 578; G. Mehta, *Synthesis*, 1972, 262.
- 53д. J. E. Shaw, D. C. Kunerth, and J. J. Sherry, *Tetrahedron Letters*, 1973, 689.
- 53е. W. W. Hartmann and E. J. Rahrs, *Org. Synth. Coll. Vol.* 3, 1955, 650.
- 53ж. K. D. Berlin, L. H. Gower, J. W. White, D. E. Gibbs, and G. P. Sturm, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 3595.
- 53з. G. C. Stelakatos, A. Paganou, and L. Zervas, *J. Chem. Soc. (C)*, 1966, 1191.
- 53а. M. S. Newman and W. S. Fones, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1947, 69, 1046.
- 53и. O. Yonemitsu, T. Hamada, and Y. Kanaoka, *Tetrahedron Letters*, 1969, 1819.
- 53к. M. M. Harris and P. K. Patel, *Chem. and Ind. (London)*, 1973, 1002.
- 53л. R. K. Olsen, *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 1912.
- 53м. R. B. Wagner, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, 71, 3214; J. D. Roberts and H. E. Simmons, Jr., *ibid.*, 1951, 73, 5487; T. Hasselstrom, C. E. Balmer, and H. W. Coles, *ibid.*, 1952, 74, 3944.
- 53н. P. E. Pfeiffer, T. A. Foglia, P. A. Barr, I. Schmeltz, and L. S. Silbert, *Tetrahedron Letters*, 1972, 4063.
- 53о. G. Mehta, *Synthesis*, 1972, 262; J. Grundy, B. G. James, and G. Pattender, *Tetrahedron Letters*, 1972, 757.
- 53п. T. Saegusa and I. Murase, *Synth. Comm.*, 1972, 2, 1.
- 53р. A. H. Lewis and N. L. Goldberg, *Tetrahedron Letters*, 1972, 491.
- 53с. M. Sheehan and D. J. Cram, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1969, 91, 3544; F. Stodol, *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 2490.
- 53т. W. T. Moreland, *J. Org. Chem.*, 1956, 21, 820.
- 53у. R. L. Merker and M. J. Scott, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 5180.
- 53ф. D. J. Raber and P. Gariano, *Tetrahedron Letters*, 1971, 4741.
- 53х. V. Prelog and M. Piantanida, *Helv. Chim. Acta*, 1936, 56, 244; J. Mac and K. G. Allen, *Steroids*, 1970, 16, 79.
- 53ц. I. Gan, J. Korth, and B. Halpern, *Synthesis*, 1973, 494.
- 53ч. W. Kantlehner and B. Funke, *Chem. Ber.*, 1971, 104, 3711.
54. D. S. Breslow, E. Baumgarten, and C. R. Hauser, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1911, 66, 1286.
55. V. A. Derevitskaya, E. M. Klimov, and N. K. Kochetkov, *Tetrahedron Letters*, 1970, 4269.
56. См. работы в сс. 9, or L. F. Fieser and M. Fieser, «Handbook of Organic Reagents», Wiley, New York, 1969.
57. A. C. Day, P. Raymond, R. M. Southam, and M. C. Whiting, *J. Chem. (C)*, 1966, 467.
58. C. G. Overberger and J.-P. Anselme, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, 86, 658.
59. E. Hardegger, Z. El Heweihi, and F. G. Robinet, *Helv. Chim. Acta*, 1948, 439; J. B. Miller, *J. Org. Chem.*, 1959, 24, 560.
60. J. Koskikallio, *Ref. 1*, chapter 3; A. G. Davies and J. Kenyon, *Quart. R.* 1955, 9, 203; M. L. Bender, *Chem. Rev.*, 1960, 60, 53.
61. A. R. Bader, L. O. Cummings, and H. A. Vogel, *J. Amer. Chem. Soc.* 1973, 4195.
62. H. C. Brown and K. A. Kiblys, *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 485.

63. O. P. Goel and R. E. Seamans, *Synthesis*, 1973, 538.
64. D. P. Roelofsen, J. A. Hagendoorn, and H. van Bekkum, *Chem. and Ind. (London)*, 1966, 1622.
65. D. S. Wulfman, B. McGiboney, and B. W. Peace, *Synthesis*, 1972, 49; A. J. Birch, J. E. T. Corrie, P. L. Macdonald, and G. Subba Rao, *J. C. S. Perkin I*, 1972, 1186.
66. E. Taschner, C. Wasielewski, and J. F. Biernat, *Annalen*, 1961, 646, 119; E. Taschner, A. Chimiak, B. Bator, and T. Sokolowska, *ibid.*, 1961, 646, 134.
67. A. N. Meldrum, *J. Chem. Soc.*, 1908, 598; D. Davidson and S. A. Bernhard, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, 70, 3426.
68. E. J. Corey, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, 74, 5897.
69. E. S. Rothman, S. S. Hecht, P. E. Pfeffer, and L. S. Silbert, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 3551.
70. A. H. Beckett, R. G. Lingard, and A. E. E. Theobald, *J. Medicin. Chem.*, 1969, 12, 563.
71. E. S. Rothman, G. G. Moore, J. M. Chirinko, and S. Serota, *J. Amer. Oil Chemists Soc.*, 1972, 49, 376.
- E. Vowinkel and C. Wolff, *Chem. Ber.*, 1974, 107, 496.
- N. B. Lorette and J. H. Brown, Jr., *J. Org. Chem.*, 1959, 24, 261.
- H. Cohen and J. D. Mier, *Chem. and Ind. (London)*, 1965, 349.
- R. C. Blume, *Tetrahedron Letters*, 1969, 1047.
- H. Vorbrüggen, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1963, 2, 211; H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber, and A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, 1965, 48, 1746.
- H. Büchi, K. Steen, and A. Eschenmoser, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1964, 3, 62; J. A. Webber, E. M. van Heyningen, and R. T. Vasileff, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1969, 91, 5674.
- D. H. R. Barton, R. M. Evans, J. C. Hamlet, P. G. Jones, and T. Walker, *J. Chem. Soc.*, 1954, 747; D. H. R. Barton, D. A. J. Ives, and B. R. Thomas, *ibid.*, 1954, 903.
- I. Champagne, H. Favre, D. Vocelle, and I. Zbikowski, *Canad. J. Chem.*, 1964, 42, 212; A. I. Liston, *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 2105; P. Toft and A. I. Liston, *Chem. Comm.*, 1970, 111.
- O. Wichterle and M. Hudlicky, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 1947, 12, 564.
- E. Taschner and C. Wasielewski, *Annalen*, 1961, 640, 136, 139.
- G. C. Joshi, W. D. Chambers, and E. W. Warnhoff, *Tetrahedron Letters*, 1967, 3613; G. L. Hodgson, D. F. MacSweeney, and T. Money, *ibid.*, 1972, 3683.
- D. J. Cooper and L. N. Owen, *J. Chem. Soc. (C)*, 1966, 533.
- C. L. Schilling, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 1770.
- D. J. Hamilton and M. J. Price, *Chem. Comm.*, 1969, 414.
- F. K. DasGupta, D. Felix, U. M. Kempe, and A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, 1972, 55, 2198.
- A. I. Meyers and G. Knaus, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, 96, 6508; A. I. Meyers and D. L. Temple, Jr., *ibid.*, 1970, 92, 6644, 6646.
- M. W. Rathke and D. F. Sullivan, *Tetrahedron Letters*, 1973, 1297.
- K. Ogura and G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Letters*, 1972, 1383.
- K. Ogura, S. Furukawa, and G. Tsuchihashi, *Chem. Letters*, 1974, 659.
- R. T. Ellison, W. D. Woessner, and C. C. Williams, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 1297.
- Buckley and W. J. Levy, *J. Chem. Soc.*, 1951, 3016.
- Moriconi, J. G. White, R. W. Franck, J. Jansing, J. F. Kelly, R. A. Sane, and Y. Shimakawa, *Tetrahedron Letters*, 1970, 27.
- W. Kirmse, A. Engelmann, and J. Heese, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 95, 625.
- D. J. Rawlinson and G. Sosnovsky, *Synthesis*, 1973, 567.
- W. Treibs, G. Lucius, H. Kogler, and H. Brestauer, *Annalen*, 1953, 581, 59.
- I. B. Lee and M. J. Price, *Tetrahedron*, 1964, 20, 1047.
- M. S. Kharasch, G. Sosnovsky, and N. C. Yang, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, 81, 5819; K. Pedersen, P. Jakobsen, and S.-O. Lawesson, *Org. Synth.*, 1968, 48, 18.

- 95r. J. K. Kochi, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 774; D. Z. Denney, A. Appelbaum, and D. B. Denney, *ibid.*, 1962, 84, 4969.
- 95d. W. Kitching, Z. Rapoport, S. Winstein, and W. G. Young, J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, 2054.
- 95e. D. H. R. Barton, E. F. Lier, and J. F. McGhie, J. Chem. Soc. (C), 1968, 1031.
96. E. C. Taylor, H. W. Alland, R. H. Danforth, G. McGillivray, and A. McKillop, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 3520.
- 96a. E. H. Larsen and S.-O. Lawesson, Org. Synth., 1965, 45, 37.
- 96б. См. cc. 95.
- 96в. M. E. Kuehne and T. J. Giacobbe, J. Org. Chem., 1968, 33, 3359.
- 96r. S. S. Trahanovsky and L. B. Young, J. Org. Chem., 1966, 31, 2033.
- 96д. T. Nishimura, Org. Synth. Coll. Vol. 4, 1963, 713.
- 96e. S. M. Tsang, E. H. Wood, and J. R. Johnson, Org. Synth. Coll. Vol. 3, 1955, 641.
97. C. H. Hassall, Org. Reactions, 1957, 9, 73; J. B. Lee and B. C. Uff, Quart. Rev., 1967, 21, 429.
- 97a. W. D. Emmons and G. B. Lucas, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 2287.
- 97б. J. D. McLure and P. H. Williams, J. Org. Chem., 1962, 27, 24.
- 97в. S. L. Friess, J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 14, 2571.
- 97r. R. W. White and W. D. Emmons, Tetrahedron, 1962, 17, 31.
- 97д. R. D. Chambers and M. Clark, Tetrahedron Letters, 1970, 2741.
- 97e. D. G. Crosby, J. Org. Chem., 1961, 26, 1215.
- 97ж. H. D. Dakin, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1941, 149.
- 97з. W. Baker, J. F. W. McOmie, and T. L. V. Ulbricht, J. Chem. Soc., 1952, 182b; W. Baker, H. F. Bondy, J. Gumb, and D. Miles, *ibid.*, 1953, 1615.
- 97и. J. Meinwald, J. J. Tufariello, and J. J. Hurst, J. Org. Chem., 1964, 29, 2911.
- 97к. M. Bogdanowicz, T. Ambelang, and B. M. Trost, Tetrahedron Letters, 1973, 923.
- 97л. P. S. Starcher and B. Phillips, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 4079.
98. E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, and W. Huber, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 5675; E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker, and N. M. Weinshenker, *ibid.*, 1970, 92, 397; E. J. Corey, Z. Arnold, and J. Hutton, Tetrahedron Letters, 1970, 307; E. J. Corey and R. Noyori, *ibid.*, 1970, 311.
99. P. Destlongchamps and C. Moreau, Canad. J. Chem., 1971, 49, 2465.
100. R. T. Arnold, R. Buckles, and J. Stollenberg, J. Amer. Chem. Soc., 1944, 66, 208.
101. A. McKillop, B. P. Swann, and E. C. Taylor, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 4919.
102. E. C. Juenge and D. A. Beal, Tetrahedron Letters, 1968, 5819.
103. L. M. Berkowitz and P. N. Rylander, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 6682.
104. S. J. Angyal and K. James, Carbohydrate Res., 1970, 12, 147.
105. M. Fétizov, M. Goltjer, and J.-M. Louis, Chem. Comm., 1969, 1118.
106. G. R. Robertson, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1941, 138.
107. U. Schmidt and P. Grafen, Annalen, 1962, 656, 97.
108. C. D. Hurd and W. H. Saunders, Jr., J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 5324.
109. K. Griesbaum and K. Keul, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, 14, 716.
110. G. B. Bachman and J. W. Wittmann, J. Org. Chem., 1963, 28, 65.
111. G. B. Bachman, G. F. Kite, S. Tuccarbasu, and G. M. Tullman, J. Org. Chem., 1970, 35, 3167.
112. D. M. Bailey and R. E. Johnson, J. Org. Chem., 1970, 35, 3574.
113. A. McKillop, O. H. Oldenzil, B. P. Swann, E. C. Taylor, and R. L. Rob, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 1296.
114. E. C. Taylor, R. L. Robey, and A. McKillop, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, 11, 48.
115. S. Cacchi, L. Caglioti, and P. Zappelli, J. Org. Chem., 1973, 38, 3653.
116. B. C. L. Weedon, Adv. Org. Chem., 1960, 1, 1.
117. A. S. Kende, Org. Reactions, 1960, 11, 261 [A. S. Kende. Org. reakcii, с. 11. — Пер. с англ./Под ред. И. Ф. Луцко. М., Издательств, 1965, с. 20].
118. R. B. Loftfield, J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 632; 1951, 73, 4707.

119. G. Stork and I. J. Borowitz, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 4307; H. O. House and W. F. Gilmore, *ibid.*, 1961, **83**, 3972, 3980.
120. R. B. Wagner and J. A. Moore, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 974.
121. B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, and J. Kern, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 2218.
122. B. M. Trost, M. Preckel, and L. M. Leichter, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 2224.
123. W. E. Bachmann and W. S. Struve, *Org. Reactions*, 1942, **1**, 38.
124. K. B. Wiberg and T. W. Hutton, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 1640.
125. M. S. Newman and P. F. Beal, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 5163.
126. A. B. Smith, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1974, 695.
127. E. J. Corey and M. Chaykovsky, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 1639.
128. R. B. Woodward and R. Hoffmann, «The Conservation of Orbital Symmetry», Academic, New York, 1970.
129. W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T. Li, D. J. Faulkner, and M. R. Petersen, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 741; W. S. Johnson, M. B. Gravestock, and B. E. McCarry, *ibid.*, 1973, **93**, 4332.
130. K. Kondo, M. Matsumoto, and F. Mori, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1975, **14**, 103.
131. R. P. A. Sneeden, *Chem. cc. 1*, chapter 4.
132. G. A. Olah and I. A. Olah, «Friedel Crafts and Related Reactions», Wiley, New York, 1964, vol. III, chapter 39; W. H. Coppock, *J. Org. Chem.*, 1957, **22**, 325.
133. V. H. Wallingford, A. P. Homeyer, and D. M. Jones, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 2056; V. H. Wallingford, D. M. Jones, and A. P. Homeyer, *ibid.*, 1942, **64**, 576.
134. E. J. Corey, R. B. Mitra, and H. Uda, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 485.
135. E. J. Eisenbraun, P. G. Hanel, K. S. Schorno, Sr. St. F. Dilgen, and J. Osiecki, *J. Org. Chem.*, 1967, **32**, 3010.
136. M. Stiles and H. L. Finkbeiner, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 505; M. Stiles, *ibid.*, 1959, **81**, 2598; H. L. Finkbeiner and M. Stiles, *ibid.*, 1963, **85**, 616.
137. I. Shahak, *Tetrahedron Letters*, 1966, 2201.
138. S. Selman and J. F. Eastham, *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 3804.
139. G. Stork, P. Rosen, N. Goldman, R. V. Coombs, and J. Tsuji, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 275.
140. G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, and R. Terrell, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 207.
141. R. N. Warrenner and E. N. Cain, *Austral. J. Chem.*, 1971, **24**, 785.
142. W. N. Smith and E. D. Kuehn, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 3588; H. H. Schlubach and K. Repenning, *Annalen*, 1958, **614**, 37.
143. R. F. Heck and D. S. Breslow, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 2779.
144. E. J. Corey and L. S. Hegedus, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1969, **91**, 1233.
145. P. Collman, S. R. Winter, and R. G. Komoto, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 719.
146. I. Schoenberg, I. Bartoletti, and R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 3318.
147. M. Nojima, K. Tatsumi, and N. Tokura, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1971, **44**, 3001.
148. Natta, P. Pino, and R. Ercoli, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 4496.
149. Bittler, N. von Kulepow, D. Neubauer, and H. Reis, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1968, **7**, 329.
150. W. Bird, R. C. Cookson, J. Hudec, and R. O. Williams, *J. Chem. Soc.*, 1963, 110.
151. J. Kehoe and R. A. Schell, *J. Org. Chem.*, 1970, **35**, 2846.
152. Yukawa and S. Tsutsumi, *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 738.
153. Reppe, *Annalen*, 1953, **582**, 1.
154. W. Bird, *Chem. Rev.*, 1962, **62**, 283.
155. Tsuji, *Accounts Chem. Res.*, 1969, **2**, 144.
156. M. Carlson and A. R. Oyler, *Tetrahedron Letters*, 1975, 4099.
157. L. Chapman, P. W. Wojtkowski, W. Adam, O. Rodriguez, and R. Rucklath, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 1365.

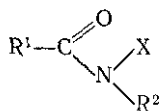
309. H. Stetter and E. Reske, Chem. Ber., 1970, 103, 643.
310. B. W. Howk and J. C. Sauer, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 4607; В. Б. Мо-
чалин, Н. Г. Иванова, ЖОХ, 1961, 31, 3896; R. Epsztein and I. Marszak,
Bull. Soc. chim. France, 1968, 313.
311. J. G. Erickson, J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 1338.
312. J. Pascual and F. Serratosa, Chem. Ber., 1952, 85, 686.
313. C. J. Claus and J. L. Morgenthau, J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 5005; A. Roe-
dig and E. Degener, Chem. Ber., 1953, 86, 1469.
314. S. M. McElvain and J. T. Venerable, J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 1677;
S. M. McElvain and W. R. Davie, *ibid.*, 1951, 73, 1400.
315. S. M. McElvain, H. I. Anthes, and S. H. Shapiro, J. Amer. Chem. Soc., 1942,
64, 2525; S. M. McElvain, R. L. Clarke, and G. D. Jones, *ibid.*, 1942, 64, 1.
316. H. Meerwein, W. Florian, N. Schon, and G. Stopp, Annalen, 1961, 64, 1.
317. H. Bredereck, F. Effenberger, and G. Simchen, Angew. Chem., 1961, 73, 1.
318. T. Taguchi and Y. Kawazoe, J. Org. Chem., 1961, 26, 2699.
319. H. Eilingsfeld, M. Seefelder, and H. Weidinger, Chem. Ber., 1963, 96, 2;
H. H. Bosshard, E. Jenny, and H. Zollinger, Helv. Chim. Acta, 1961, 44, 1.
320. Z. Arnold and M. Kornilov, Coll. Czech. Chem. Comm., 1964, 29, 645.
321. H. Bredereck, G. Simchen, S. Rebsdatt, W. Kantlehner, P. Horn, R. Wahl,
H. Hoffmann, and P. Grieshaber, Chem. Ber., 1968, 101, 41.
322. H. Weingarten and W. A. White, J. Org. Chem., 1966, 31, 2874.
323. H. Bredereck, F. Effenberger, T. Brendle, and H. Muffler, Chem. Ber., 1968,
101, 1885.
324. H. Eilingsfeld, M. Seefelder, and H. Weidinger, Chem. Ber., 1963, 96, 2671.
325. S. Hanessian and E. Moralioglu, Canad. J. Chem., 1972, 50, 233.
326. H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber, and A. Eschenmoser, Angew.
Chem. Internat. Edn., 1963, 2, 212; H. Vorbruggen, *ibid.*, 1963, 2, 211;
R. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber, and A. Eschenmoser, Helv.
Chim. Acta, 1965, 48, 1746.
327. H. Bredereck, F. Effenberger, and H. Botsch, Chem. Ber., 1964, 97, 3397.
328. H. Bredereck, W. Kantlehner, and D. Schweizer, Chem. Ber., 1971, 104, 3475.
329. B. Stanovnik and M. Tisler, Synthesis, 1974, 120.
330. B. Föhlisch, Chem. Ber., 1971, 104, 348.
331. H. Bredereck, F. E. Effenberger, and T. Brendle, Angew. Chem. Internat. Edn.,
1966, 5, 132; H. Weingarten and N. K. Edelmann, J. Org. Chem., 1967, 32,
3293.
332. H. Bredereck, G. Simchen and B. Funke, Chem. Ber., 1971, 104, 2709.
333. H. E. Winberg, J. E. Carnahan, D. D. Coffman, and M. Brown, J. Amer. Chem.
Soc., 1965, 87, 2055.
334. H.-W. Wanzlick, Angew. Chem. Internat. Edn., 1962, 1, 75.
335. H. Bredereck, F. Effenberger, and H. P. Beyerlin, Chem. Ber., 1964, 97, 3081.

9.9. АМИДЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Б. С. ЧАЛЛИС И ДЖ. А. ЧАЛЛИС (Imperial College of Science and Technology,
University of London)

В этой главе рассматриваются соединения общей формулы включающие несколько хорошо известных классов органиче-
веществ, главными из которых являются амиды (1a). Родстве-
амидам соединения, такие как ими-ды (1б), гидроксамовые кис-
(1в) и гидразиды (1г) заслуживают того, чтобы быть изло-
ными в отдельных разделах. Другие производные амидов, т.
как N-нитрозоамиды (1, $x = \text{NO}$) или N-галогенамиды (1,

Hal), которые являются предметом меньшего числа исследований, включены в раздел 9.9.3 как часть химии амидов.



(1a), X = H или R³; R¹, R² = H, Alk, Ar

(1b), X = COR³; R¹, R² = H, Alk, Ar

(1в), X = OH; R¹, R² = H, Alk, Ar

(1г), X = NR³; R¹, R² = H, Alk, Ar

Амидная группа является важной составной частью многих биологически активных соединений, и поэтому знание способов получения, свойств и реакций амидов представляется существенным для дальнейшего развития таких областей, как химия полипептидов и белков. Многие имиды, гидроксамовые кислоты и гидразиды проявляют фармакологическую активность, что стимулирует в последнее время интерес к химии этих соединений. Помимо биологических аспектов, амиды представляют интерес для фундаментальных химических исследований, так как сопряжение между разделенной парой электронов атома азота и π-электронами карбонильной группы находит свое выражение в характерных физических и химических свойствах. Включение в молекулу амида всего гетероатома в α- или β-положение к азоту аминогруппы, в случае гидроксамовых кислот, гидразидов и имидов, усложняет их химические свойства, и здесь для понимания требуется применение современных физических методов.

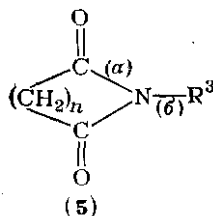
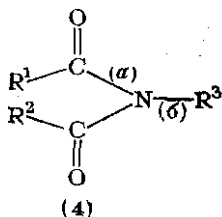
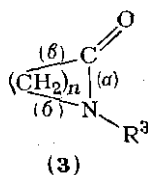
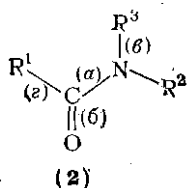
Соединения, рассматриваемые в данной главе, были предметом ранее опубликованных обзоров. Двумя наиболее важными являются двухтомная монография Смита «Ациклические азотсодержащие соединения» [1], опубликованная в 1965—1966 гг., и «Химия амидов» под редакцией Забицкого [2], вышедшая в 1970 г. В последней работе не рассматривались гидроксамовые кислоты, однако обзор способов получения этих соединений был опубликован Сандлером и Каро [3a], а их структура и реакции обсуждены в обзоре Бауэра и Экснера [3б].

9.9.1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ АМИДОВ

Группировка R—C(=O)—NR— может быть синтезирована несколькими путями, и это находит свое отражение в наборе методов, используемых для получения амидов (2), их циклических аналогов — лактамов (3) и родственных N-ациламидов, а также имидов (4) и (5).

Обычным способом получения самих амидов является образование связи между карбонильным углеродом группы и аминным азотом [(2) связь (a)]. Это обычно осуществляется путем обра-

ботки аммиака, первичного или вторичного амина ацилирующим агентом с образованием первичного, вторичного или третичного амида [(2) при $R^2 = R^3 = H$; $R^2 = H$, $R^3 = Alk$ или Ar , R^2 , $R^3 = Alk$ и/или Ar соответственно]. Другим общим направлением синтеза амидов является введение карбонильной группы в ненасыщенное соединение за счет частичной гидратации нитрилов или имидоильных производных [(2), связь (б)]. В этом случае образуются соответственно первичные (2, $R^2 = R^3 = H$) или вторичные амиды (2, $R^2 = H$, $R^3 = Alk$, Ar). Имидоильные производные могут быть в принципе получены путем алкилирования нитрилов. Методы образования N-алкильной и N-арильной связи [(2), связь (в)] [иные, чем прямое замещение амидного H] в принципе требуют проведения перегруппировок, таких как реакции Шмидта и Бекмана. Синтез амидов за счет образования связи между алкильной или арильной группой и атомом углерода карбонильной группы [(2), связь (г)] осуществить наиболее трудно, так как требуется применение менее распространенных реагентов, таких как кетены, изоцианаты и изоцианиды. Прямое окисление или восстановление соответствующих предшественников не нашли широкого применения в синтезе амидов.



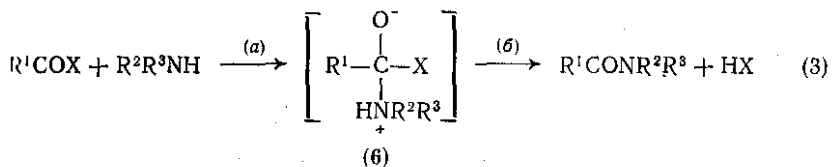
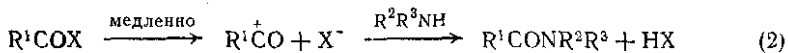
(R^1 , R^2 , $R^3 = H$, Alk , Ar ; $n = 1, 2, 3$ и т.д.)

Синтез лактамов (3) обычно проводят так же как и для ациклических амидов, за исключением случаев, когда особое внимание обращается на такие факторы, как размер цикла и легкость протекания реакции. Имиды, как ациклические (4), так и циклические (5), обычно получают путем образования связи (а) между карбонильным атомом углерода и амидным атомом азота. В случае ациклических амидов образование этой связи почти полностью осуществляется при помощи ацилирования амидов, в то время как циклические имида могут быть получены за счет целого ряда реакций внутримолекулярного замещения, а также с применением

реакций циклоприсоединения. Для всех трех классов соединений: амидов, лактамов и имидов возможна модификация исходного соединения ($R^3 = H$) путем замещения у атома азота. Экспериментальные подробности и ряд дополнительных примеров вышеупомянутых реакций приводятся в обзорах: Беквита [4] по аминам, лактамам, Шихана и сотр. [5] и Изаака [6] по α - и β -лактамам, а также Уилера и Розадо [7], Харгривса и др. [8] и Уилера и Каро [9] по имидам.

9.9.1.1. Ацилирование аминов

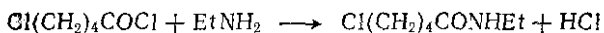
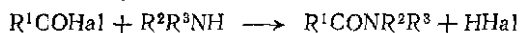
Одним из наиболее широко применяемых методов получения амидов является ацилирование аммиака, первичного или вторичного амина, когда в результате образования связи между ацильной группой {схема (1)} сначала возникает моноациламин (амид) (2). Избыток ацилирующего агента, $RCOX$, приводит к дальнейшему ацилированию первичных и вторичных амидов с образованием, среди других продуктов, диациламинов (т. е. имида) (4). Обсуждение этих последовательных реакций будет продолжено в разд. 9.9.1.8 и 9.9.3.5. Этот метод нашел широкое применение как из-за легкости протекания реакции, так и в связи с доступностью большого набора ацилирующих агентов и аминов.



Можно сформулировать два общих механизма этих реакций, которые зависят главным образом от природы ацилирующего агента R^1COX , где X — галоген, R^1COO , R^2O , R^2R^3N , N_3 , OH или OR . Первое направление [уравнение (2)] включает диссоциацию $RCOX$ по механизму S_N1 с последующей быстрой атакой амина на образующийся ацил-катион. Этот путь {схема (2)} применим к нескольким реагентам, в которых стабильность X^- исключительно высока, как в случае ацилтетрафторбората [10]. Ацилирование аминов протекает главным образом по второму механизму {схема (3)}, который формально представляет собой S_N2 -замещение амина ацилирующим агентом. В простом случае S_N2 замещение структура (6) представляет собой промежуточную высокоэнергетическую структуру на координате реакции (т. е. переходное состояние). Однако во многих случаях (6) может быть значительно более живучим и существовать как тетраэдрический интермедиат, для которого стадия (а) или (б) может быть определяющей скоростью.

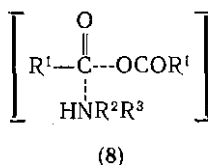
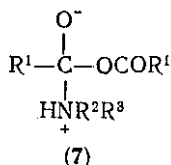
реакции. Подробное рассмотрение различных вариантов механизма приведено в работах [4, 11]. Здесь следует лишь отметить, что порядок реакционной способности ацилирующих агентов параллелен ряду кислотности соответствующих кислот HX (т. е. стабильности X^-) и представляет собой последовательность: $RCOHaI > > |RCO|_2O \approx RCO_2R > RCONR_2 > RCOR$. Кроме того, скорость реакции увеличивается с ростом нуклеофильности амина (т. е. приблизительно с увеличением силы основания), и может осуществляться кислотный или основной катализ, что часто используется для получения высоких выходов амида.

Галогенангидриды реагируют легко, в некоторых случаях даже бурно, с сильно нуклеофильными аминами и аммиаком, образуя амид и галогеноводород {схема (4)}. Обычно используют хорошо доступные хлор- или бромангидриды, хотя в определенных случаях более эффективны фторангидриды. Например, при получении формамидов формилфторид оказался наилучшим реагентом [12]. Для получения высоких выходов амида часто бывает необходимым удалить кислоту либо действием амина, либо добавлением третичного амина или неорганического основания (реакция Шоттена — Баумана). Примеры использования различных систем реактивов приведены в работе Беквита [4]. Например, N-этил-амид 4-хлормасляной кислоты (4-хлор-N-этилбутирамид) легко получается при обработке при низкой температуре хлорангидрида соответствующей кислоты этиламиноом {схема (5)}. Амины с низкой нуклеофильностью требуют специальных условий реакции, таких, как добавление пиридина или триметиламина в качестве катализатора, благодаря чему образуется ациламмониевая соль, $R^1CONR_2^+X^-$, которая служит высокоактивным ацилирующим агентом. Напротив, можно добавлять очень сильное основание (например, бутиллитий), для того, чтобы получить нуклеофильный анион $R^2R^3N^-$, который затем легко реагирует с ацилирующим агентом [13]. Легкость взаимодействия аминов с галогенангидридами кислот можно продемонстрировать на примере синтеза амидов из веществ, содержащих другие реакционноспособные группы. При реакции галогенангидридов кислот, содержащих в качестве заместителей галоген [14] или алкоксикарбонильную группу [15] с аминами, содержащими гидроксильный или феноксильный заместители, взаимодействие происходит главным образом ацильной или аминогруппе соответственно.

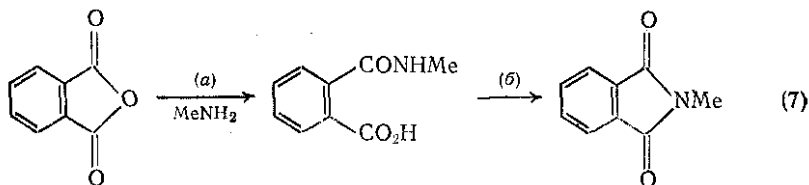


Хотя ангидриды карбоновых кислот обычно менее реакционноспособны, чем соответствующие галогенангидриды, они нашли применение при синтезе амидов в тех случаях, когда галогенангидриды реагируют слишком бурно. Суммарно такой путь получения мож

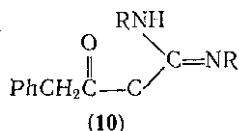
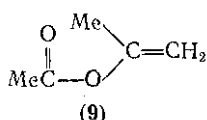
представить схемой (6), где продуктами являются требуемый амид и карбоновая кислота. Хотя обычно считают, что эта реакция протекает через тетраэдрический интермедиат (7), в недавно опубликованной работе [17a] предполагается, что возможно синхронное замещение через переходное состояние (8). Реакция катализируется кислотами или основаниями (обычно используют пиридин [18] или минеральные кислоты [176]), однако она может быть и некаталитической, ибо в качестве продукта образуется кислота. Большей реакционной способностью обладают ангидриды с электрооттягивающими заместителями, например трифторуксусный ангидрид, так как присутствие таких заместителей усиливает активность карбонила, так и стабильность уходящей группы. По правилу, симметричным ангидридам, $(RCO)_2O$, отдают предпочтение перед смешанными ангидридами $RCOOCOR'$ во избежание затруднений, связанных с образованием смешанных продуктов.



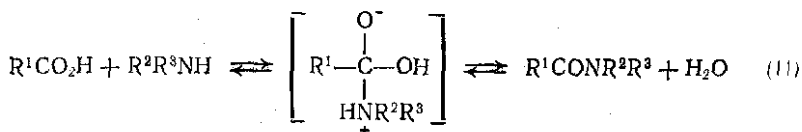
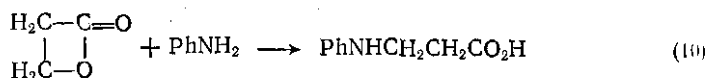
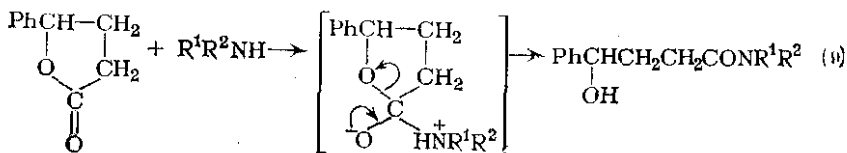
Как определены несимметричные ангидриды типа R^1COOY и $Y = R^2CO, R^2NCO, R^2SO_2, (R^2O)_2RO$ находят применение особенно при получении пептидов [19, 20]), так как высокая электронная плотность Y направляет реакцию по карбонильной группе, удаленной от заместителя Y . В синтезах используют также смешанный ангидрид, получаемый из уксусного ангидрида и муравьиной кислоты; этот ангидрид избирательно взаимодействует с аминами по формильному углероду, с образованием формамидов. Этот реагент используется также для формилирования аминогруппы аминокислот перед пептидным синтезом [19, 22]. Циклические ангидриды, такие как фталевый или янтарный, также реагируют с аммиаком или аминами [4, 23, 24], давая после раскрытия цикла моноамид дикарбоновой кислоты (амидовую кислоту) (схема (7), стадия (а)). Для выделения амидовой кислоты необходимо тщательно контролировать условия во избежание циклизации в имид {схема (7), стадия (б)}. И действительно, эта реакция является одним из главных методов синтеза имидов (см. 9.9.1.8).



Эфиры карбоновых кислот нашли меньшее применение для синтеза амидов {схема (8)}, чем галогенангидриды или ангидриды кислот, однако механизм таких реакций достаточно изучен [4, 11, 25]. Аммиак и другие нуклеофильные амины реагируют легко; в качестве катализатора можно использовать незначительные добавки метилата натрия. Более сложным случаем является катализ эквимольным количеством метилата натрия или другого сильного основания, например алюмогидрида лития [26] или натрия [27], когда в качестве интермедиата, по-видимому, образуется сильно нуклеофильный анион амина $R^3R^4N^-$. Недавно в качестве эффективного катализатора был использован трибромид бора. Более активны некоторые замещенные эфиры типа $RCOOX=Y$, например виниловые эфиры (9) или аддукты кислого карбодиимида (10), так как отщепляющаяся группа $-O-X=Y$ стабилизируется за счет сопряжения (в противоположность обычным алкоксильным ионам). Такие эфиры широко используются при получении амидов [4], а также находят применение в пептидном синтезе [19, 20].

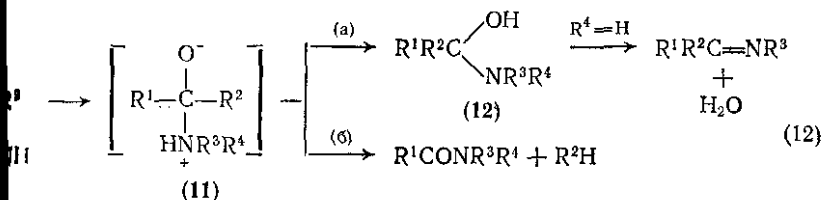


Аналогичные реакции аммиака или аминов с лактонами прямо приводят к некоторым дизамещенным соединениям за счет раскрытия цикла. Как и при аминолизе ациклических эфиров, большинство реакций с лактонами протекает путем расщепления связи ацильного углерода с кислородом с образованием гидроксимида, как, например, при аминолизе γ -фенилбутиролактона [29] {схема (9)}. Интересным исключением из этого правила является реакция лактона 3-гидроксипропионовой кислоты (пропиолактона) с некоторыми аминами, например с анилином, когда происходит расщепление связи между алкильной группой и кислородом [30] с образованием аминокислоты {схема (10)}.



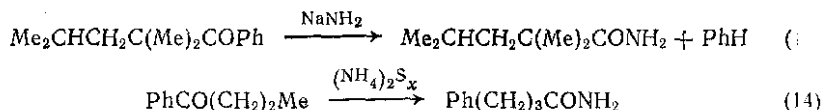
Ацилирование аминов карбоновыми кислотами является по существу реакцией, обратной гидролизу амидов, и поэтому можно думать, что она будет проходить через тетраэдрический интермедиат, характерный для реакции гидролиза {схема (11)} (ср. д. 9.9.3.1). Моравец и Отаки [31] предположили, что активными агентами являются амин и анион карбоновой кислоты, однако ее верооятной представляется кинетически неразличимая атака амина на свободную карбоновую кислоту. Применявшаяся ее стандартная препаративная методика заключалась в нагревании эквимольной смеси кислоты и амина (т. е. алкил- или аммониевой соли кислоты) в присутствии или в отсутствие тиоретителя [32]. Однако использование таких катализаторов, эфира трифторида бора [33], 2-галоген-1-метилпиридиний-ид [34] и различные фосфорорганические соединения [35], позволило в последнее время получить хорошие выходы амидов в мягких условиях, а в случае нереакционноспособных кислот устранило необходимость превращения этих кислот в галогенидгидриды.

Хотя нуклеофильная атака аммиака или аминов на атом углерода карбонильной группы альдегидов или кетонов происходит достаточно легко, образование амидов протекает только при определенных условиях. Первоначально образуется обычный тетраэдрический продукт присоединения (11), который может распадаться двумя независимым направлениям — до аминоспирта (12) или свободного амида {схема (12)}, соответственно стадии (а) и (б). Преобладание одного из направлений зависит от относительной склонности к отщеплению (т. е. стабильности) остатков R^2 и R^1 . Следовательно, в отсутствие сильных электронооттягивающих заместителей у R^2 , будет предпочтительной миграция протона, приводящая к аминоспирту (12), который в свою очередь после дегидратации воды образует основание Шиффа $R^1R^2C=NR^3$ (при $R^4=H$) {см. схему (12)}. В качестве электроноакцепторного заместителя для получения амидов наиболее широко используется галогенметильная группа ($R^2 = CCl_3$). Например, из трихлорэтилальдегида {схема (12), $R^1 = H$, $R^2 = CCl_3$ } легко образуются трихлорацетамиды [36], в то время как гексахлорацетон превращается в гексахлорацетамиды {схема (12), $R^1 = R^2 = CCl_3$ } [37].



Предложена интересная модификация этих реакций (реакция Бауэра — Бауэра) [38], приводящая к первичным амидам, в которой вместо нуклеофильного амида натрия (вместо аммиака) взаи-

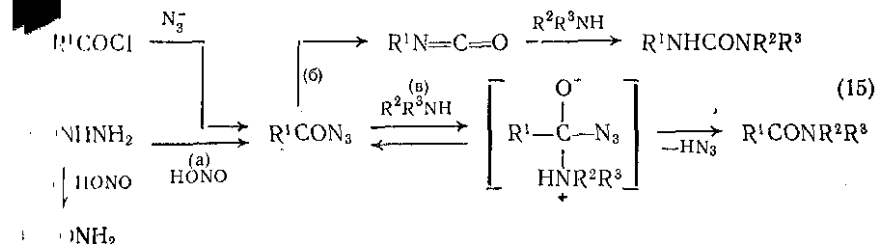
модельствует с неенолизирующимися кетонами в апротонном растворителе. Этот метод оказался полезным при получении амид-третичных карбоновых кислот, которые трудно получить другим способом. Типичный пример — синтез амида 2,2,4-триметилпентановой кислоты [39] {схема (13)}.



Реакция Вильгеродта — чрезвычайно необычный аминолиз кетонов [40], протекающий при обработке диалкил- или алкиларил-кетонов полисульфидом аммония в запаянной ампуле. Несмотря на многочисленные исследования, механизм этой реакции остается неясным [41]. Можно, однако, полагать, что в данном случае происходит окислительно-восстановительное превращение, в котором кислород карбонильной группы мигрирует в конец алкильной цепи с последующим аминолизом до первичного амида {схема (14)}. Атом кислорода мигрирует в конец более короткой алкильной цепи, но не через четвертичный атом углерода, при этом углеродный скелет не изменяется. Несколько примеров такой миграции приведены Беквитом [4]. В условиях реакции Вильгеродта не только кетоны, но и альдегиды, спирты, олефины и α -галокислоты дают амиды [4].

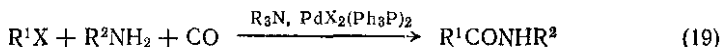
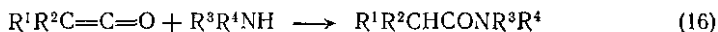
Другим классом ацилирующих агентов, которые легко подвергаются нуклеофильной атаке аминами с образованием амидов, являются азиды кислот {схема (15), направление (в)}. Эти соединения примерно так же активны, как и ангидриды кислот; их реакционная способность обусловлена как отсутствием стерических препятствий, так и большей склонностью к отщеплению остатка N_3^- . Как и предыдущие, эта реакция, вероятно, протекает через тетраэдрический интермедиат. Азиды кислот легко генерируются из галогенангидридов кислот плюс азид-ион. Если стереохимические факторы неважны, то преимущества использования этих соединений по сравнению с прямой реакцией галогенангидридов с аминами невелики. Этот метод особенно ценен при синтезе пептидов [19], так как ацилирование азидом протекает без рацемизации [42]. В ряде случаев полезен альтернативный метод получения азидов кислот, основанный на нитрозировании гидразидов [43] {схема (15), путь (а)}, так как высокая нуклеофильность гидразина дает возможность получать гидразиды из сложных эфиров или амидов [44], которые в других случаях неактивны по отношению к аминам. Главным недостатком получения амидов через азиды является протекание побочной реакции азидов кислот — перегруппировки Курциуса {путь (б) на схеме (15), см. также разд. 6.5.4}. Эта конкурирующая реакция оказывается особенно предпочтительной, во-первых, когда реагирующий амин обладает слабой нуклеофильностью или стерически затруднен, во-втор-

а стереохимическая или электронная структура R снижает электрофильность карбонильного атома углерода, а также когда R сильно чувствителен к миграции (ср. с реакцией Бекмана, 9.9.1.3). Другим недостатком является то обстоятельство, что некоторые гидразиды при обработке азотистой кислотой дают не азиды первичные амиды {путь (з) на схеме (15)}, дополнительные данные об этой реакции см. в разд. 9.9.5}.



Азиды — это необычные, но очень активные ацилирующие агенты, которые легко реагируют с аминами с образованием амидов {схема (16)}. Формально это реакция присоединения, но не является доказательством первоначальной нуклеофильной атаки азид-иона на атом углерода карбонильной группы [1, 176].

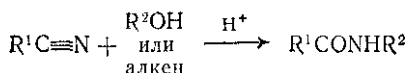
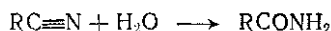
Другим редко используемым ацилирующим агентом является дицианоген углерода, который способен присоединяться к первичным и вторичным аминам в присутствии метилата натрия или октагидрохлорида кобальта с образованием формамидов {схема (17)}. Реакция третичных алкиламинов обычно происходит с последующим образованием N,N-диалкилформамидов. Алкиланилины составляют исключение, и внедрение карбонильной группы сопровождается миграцией одного из алкильных заместителей [46] {схема (18)}. Недавно предложено проводить реакцию диоксида углерода с первичными и вторичными аминами в присутствии арил- или винилгалогенидов и комплекса галогенид палладия — трифенилфосфин [47], что дает возможность получать преимущественно вторичные и третичные амиды {схема (19)}.

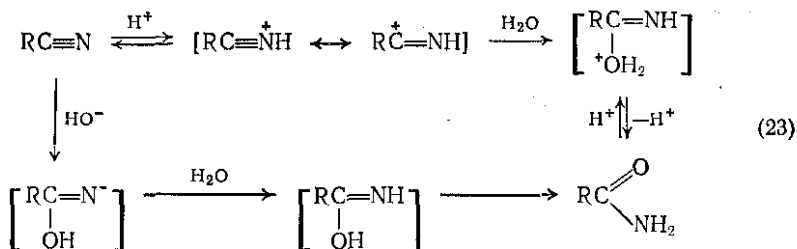


Амины амиды по отношению к аминам могут действовать как ацилирующие агенты, что приводит к различным амидам [48] {схема (20)}. Если образующийся R²NH₂ более летуч, чем исходный амин, то равновесие можно сдвинуть вправо и получить конечный продукт с высоким выходом. Как кислоты, так и основания, амины используются в качестве катализаторов реакции.

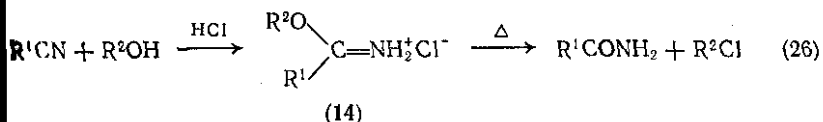
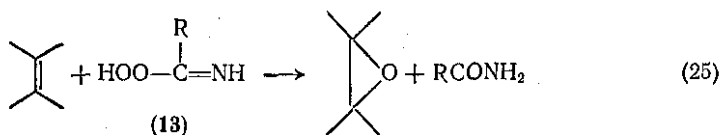
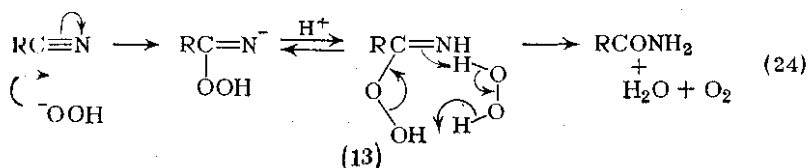
9.9.1.2. Амиды из нитрилов

Нитрилы являются другим хорошо доступным классом соединений, из которых легко могут быть получены амиды. Известно два метода синтеза — прямая гидратация нитрилов, приводящая к первичным амидам {схема (21)}, и гидратация с алкилированием по реакции Риттера с образованием вторичных амидов {схема (22)}. Гидратацию нитрилов, если требуется выделение амида, следует проводить с осторожностью, так как в условиях реакции первичный амид часто подвергается дальнейшему гидролизу до соответствующей карбоновой кислоты и аммиака. В отсутствие катализаторов гидратация нитрилов до амидов протекает медленно и для получения существенных выходов амида необходимо сильное нагревание в автоклаве. Однако как минеральные кислоты, так и щелочи сильно способствуют протеканию реакции. При кислотном катализе реакция протекает за счет атаки воды на протонированную форму нитрила, в то время как при щелочном катализе гидроксид взаимодействует со свободным нитрилом {схема (23)}. Фактически любая сильная кислота является активным катализатором в препаративных синтезах; концентрированная серная, соляная и полифосфорная кислоты [49], а также трифторид бора в уксусной кислоте [49] нашли свое применение. Например, концентрированная соляная кислота использовалась при получении соответствующих амидов из большого набора арилацетонитрилов, таких как бензилцианид [50]. Концентрированная серная кислота нашла применение в особенности при получении стереически затрудненных амидов, например трибутилацетамида и диизопропилацетамида [4]. Эта особенность частично обусловлена устойчивостью образующегося амида к гидролизу, что отражает рост стереических ограничений при гидролизе амидов по сравнению с гидратацией нитрилов. Для неразветвленных соединений таких полезных ограничений не найдено, и поэтому для выделения промежуточного образующегося амида необходимо очень тщательно контролировать условия реакции. Другим преимуществом использования концентрированной серной кислоты в качестве катализатора является ее избирательность при гидролизе нитрила в присутствии потенциально активных групп, таких как лактонная, сложноэфирная или имидная [51]. Гидратация нитрилов в присутствии щелочных катализаторов используется в меньшей степени, так как образующийся амид легче гидролизруется в щелочной среде и, следовательно, его труднее выделить. Однако гидроксид калия был успешно использован в ряде случаев [52].



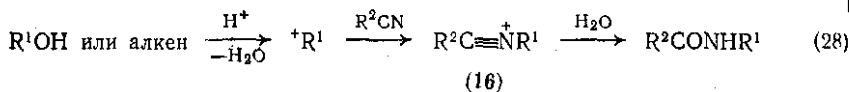
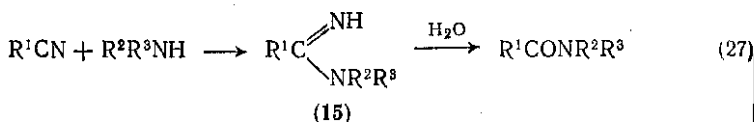


Для того чтобы уменьшить трудности, связанные с дальнейшим приближением образующегося амида, обращают внимание на методы, при которых гидратация нитрилов проходит легко. В этом отношении представляется эффективным использование в качестве катализатора щелочного пероксида водорода даже для простых алифатических нитрилов [53]. Механизм этой реакции изучен Вибергом и вероятная последовательность реакций, основанная на этих наблюдениях и включающая гидридный перенос от второй молекулы пероксида водорода к первоначальному аддукту (13), приведена на схеме (24). В присутствии олефина распад гидропероксида происходит по другому пути и приводит к эпексиду и алкю (схема (25)). В случае α, β -ненасыщенных нитрилов двойная связь превращается в эпексидную группу одновременно с образованием амида [55]. Другие недавно разработанные методы гидратации нитрилов включают катализ металлами и их комплексами диоксидом марганца [57] и даже ионообменными смолами. Многочисленные примеры гидратации нитрилов приведены в работе Бэквита [4].



Интересной модификацией реакции гидратации является замена спирта на спирт или амин. В первом случае при использовании HCl в качестве катализатора образуется гидрохлорид имидозефира (14) (Пиннера), который после нагревания превращается в амид

[59] {схема (26)}. Во втором случае промежуточно образующийся амидин (15) после мягкого гидролиза дает амид [60], {схема (27)}.



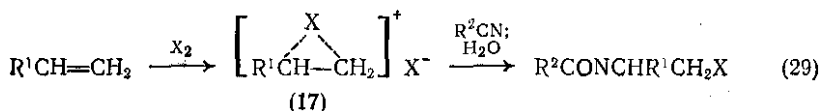
В недавно опубликованном обзоре [61] обсуждается применение реакции гидратации непосредственно для получения вторичных амидов, уже упоминавшаяся реакция Риттера. Эта реакция состоит в алкилировании азота нитрильной группы с последующим конкурентным образованием карбонильной функции. Карбениум-ион, образующийся из олефина или спирта в присутствии концентрированной серной кислоты в качестве катализатора реагирует с нитрилом с образованием промежуточной нитрилиевой соли (16), которая обычно без выделения гидролизуетс до вторичного амида {схема (28)}. Нитрилиевая соль может быть получена в чистом виде при обработке нитрила солями триалкилоксония или динитрида, или алкилгалогенидами в присутствии кислот Льюиса [62], а далее подвергнута гидролизу.

Спирты и олефины, которые при обработке сильными кислотами превращаются в третичные карбениевые ионы, или ариметилсоединенные карбениевые ионы (например, бензиловый спирт), образуют амиды с высокими выходами [4]. Спирты и олефины, образующие при обработке сильными кислотами вторичные карбениевые ионы, вступают в реакцию с большим трудом, чем соединяющиеся третичные ионы, в то время как применение реакции Риттера к первичным спиртам обычно является безуспешным. Однако недавно появилось сообщение [64] об использовании реакции Риттера для первичных спиртов. В этом случае первичные спирты активировались путем обработки гексахлорантимоноксидом, хлордифенилметилием в нитриле как растворителе. Образующийся ион нитрилия далее гидролизуют обычным способом.

Реакция Риттера применима к целому ряду бифункциональных реагентов, таких как ненасыщенные нитрилы и галогеналкены. Она также использовалась и при синтезе гетероциклических соединений, что явилось темой недавно опубликованного обзора [63]. Кроме спиртов и олефинов, в реакции Риттера могут участвовать и другие соединения, способные давать карбениевые ионы, к которым относятся: разветвленные парафины в присутствии акцептора протона, третичные карбоновые кислоты, алкилгалогениды и аренизольные соли [4]. В некоторых случаях, первоначально образующийся карбениевый ион подвергается перегруппировке до реа-

нитрилом, что может быть использовано при получении ряда соединений [65].

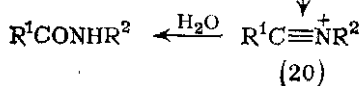
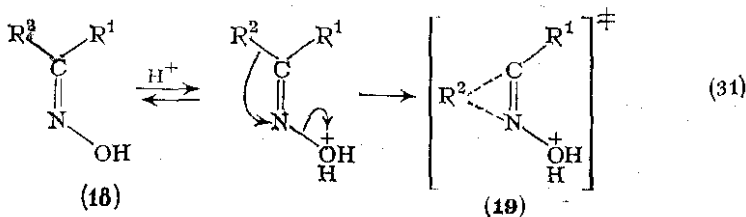
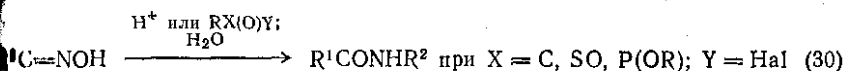
В присутствии галогенов протекает модификация реакции Ритца, так как промежуточно образующийся галогенониевый ион, возникающий при действии галогена на олефин, атакуется нитрилом, что приводит к N-2-галогеналкиламиду {схема (29)}.



9.9.1.3. Амиды путем перегруппировок

Амиды являются продуктами ряда хорошо известных перегруппировок, некоторые из них представляют синтетический интерес. Большинство этих реакций связаны с миграцией арильного или алкильного заместителя к азоту, что приводит к образованию вторичного или третичного амида. Мигрирующая группа может нести точный отрицательный заряд и, следовательно, смещаться к положительно заряженному азоту, имеющему дефицит электронов, как в реакциях Бекмана и Пинда, или иметь недостаток электронов, и тогда взаимодействовать с неподеленной парой азота, как в перегруппировке Чапмена.

Вероятно наиболее изученной и нашедшей широкое применение в синтезе является перегруппировка Бекмана [67, 68, 71], в результате которой оксим после последовательной обработки кислотой или ацилирующим агентом, а затем водой превращается во вторичный амид {схема (30)}. Сейчас является общепринятым мнением, что эта реакция начинается с протонирования, ацилирования или координации с кислотами Льюиса гидроксила оксиниминогруппы, что способствует этой группировке. Подробнее о катализаторах этого процесса — см. в обзоре Беквита [4]; недавно появилось сообщение об использовании в качестве катализатора комплекса оксидов серы — основание Льюиса [69].

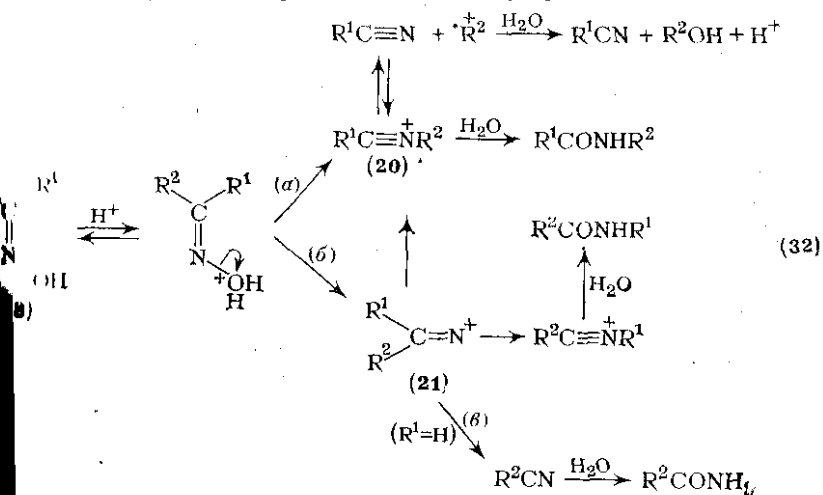


Изучению механизма этой реакции уделялось много внимания [68, 70, 71], но только недавно были проведены детальные исследования (Шофильд и сотр. [72]). Исследования этих авторов по перегруппировке оксимов ацетофенона в серной кислоте говорят в пользу механизма, представленного на схеме (31), который ранее постулировался, но не был убедительно доказан [4, 68]. После протонирования или ацилирования гидроксильной группы оксима, образуется *квази*-трехчленное переходное состояние (19), в котором заместитель, находящийся в *анти*-положении к гидроксильной группе, мигрирует с одновременным удлинением связи N—O. Затем образуется нитрилевая соль (20), которая далее гидролизуется с образованием амида. Этот механизм согласуется с данными о влиянии заместителей на скорость перегруппировки ряда О-пикриловых эфиров оксима ацетофенона в 1,4-дихлорбутане [70] и, следовательно, является применимым к большому набору экспериментальных условий. Факт миграции заместителя из *анти*, или *E*-положения [группа R^2 в (18)] был установлен ранее при анализе побочных продуктов [71]. При этом наличие аномальных случаев, когда, по-видимому, мигрируют группы из обоих положений, как *син*-(*Z*) (группа R^1), так и *анти*-(*E*) (группа R^2), наверняка обусловлено быстрым взаимным превращением изомеров перед перегруппировкой [4]. Концепция о трехчленном переходном состоянии была привлечена для того, чтобы объяснить наблюдаемое сохранение конфигурации мигрирующей группы [73].

Синтетическое использование этой реакции сильно зависит от заместителей (R^1 и R^2) в оксиме (18). Как правило, наиболее удобными являются оксимы, в которых один изомер более устойчив, чем другой, и взаимопревращение *син*- и *анти*-изомеров затруднено. Этим требованиям отвечают оксимы алкиларилкетон, в которых объемистая арильная группа занимает *анти*-положение, следовательно, предпочтительнее к миграции, чем алкильная группа. Это обобщение имеет противоположный смысл, когда алкильная группа является более объемистой (например, разветвленной), чем арильная, и, следовательно, алкильная группа становится *анти*-положением. Оксимы диалкилкетон, обычно дают смесь продуктов, так как взаимные переходы *син*- и *анти*-изомеров происходят относительно легко. Если могут мигрировать обе алкильные группы, то в большем количестве образуется тот амид, который возникает в результате перемещения более объемистой группы. Оксимы циклических кетон, также подвергаются перегруппировке Бекмана, что является общепринятым методом синтеза макроциклических лактамов (см. разд. 9.9.1.7).

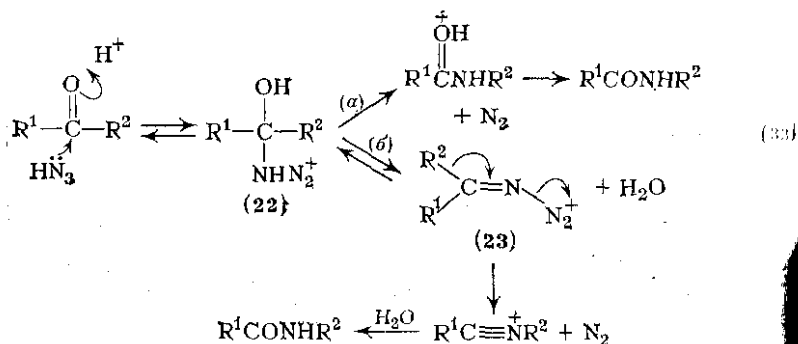
Трудности возникают в случае кетоксимов (18), имеющих группу R^1 , способную образовывать относительно устойчивый карбенивый ион, такой как Ag_2CH^+ . Вместо перегруппировки Бекмана соединения претерпевают фрагментацию по Бекману [4, 68] с образованием нитрида и карбениевого иона, вероятно, через

образования обычного иона нитрилия (20) {схема (32)}.
 ствие другого нуклеофила ион $^+R^2$ может рекомбинировать
 ном по реакции типа реакции Риттера, вновь образуя ион
 и (20), который при обработке водой дает обычный амид
 HR^2 . Изомеризация иона $^+R^2$ в ион с более стабильной кон-
 фигурой может произойти перед рекомбинацией с нитрилом, и
 ходная конфигурация группы R^2 не сохранится, в отличие
 ной перегруппировки Бекмана [65, 75]. Другие оксими
 имеют разрыв связи N—O до миграции R^1 {стадия (б) на
 (32)}, что приводит к иону иминия (21) и таким образом
 возможность миграции R^1 или R^2 с образованием соответ-
 ственно как R^2CONHR^1 , так и его изомера R^1CONHR^2 [76]. Ок-
 симиды альдегидов в присутствии, например, полифосфорной кис-
 лоты в качестве катализатора, обычно дают первичные амиды
 вероятно по пути (в) на схеме (32). Использование ацетата
 в качестве катализатора [79] приводит к возможности и
 их направлений реакции кроме образования нитрилов. Ис-
 пользование других катализаторов, таких как силикагель, также
 приводит к получению первичных амидов [78].



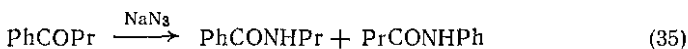
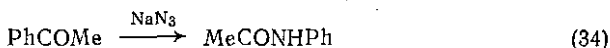
реакция Шмидта, аналогичная реакция Бекмана, также нахо-
 дит применение в синтезе амидов [71, 80]. В данном случае про-
 исходит катализируемое кислотой присоединение HN_3 с образова-
 нием тетраэдрического интермедиата (22) {схема (33)}, который
 распадается с потерей молекулы азота, образуя вторичный
 амид [71]. Распад может происходить по двум направлениям,
 имеющим (оба) миграцию алкильной или арильной группы к
 электродефицитному атому азота. По первому направлению
 (а) на схеме (33)} алкильная или арильная группа мигри-
 рует синхронно с отщеплением газообразного азота, и поскольку
 интермедиат (22) не имеет преимущественной конфигурации, то

относительная миграционная способность R^1 и R^2 будет зависеть от электронных, а не стерических факторов. Напротив, второй вариант распада {путь (б) на схеме (33)} протекает через стадию дегидратации с образованием промежуточного имина (23). Структура этого имина сравнима с кетоксимом в реакции Бекмана {см. схему (31)}, где предполагается предпочтительная конфигурация с более объемистой группой R^2 в *анти*-положении по отношению к уходящей группе, что приводит к миграции только группы R^1 . Однако в тех случаях, когда наблюдается легкое взаимное превращение *син*- и *анти*-изомеров (как и в случае кетоксимов), будет происходить миграция группы (независимо от ее размера), более подходящей с точки зрения электронного строения (т. е. более электронодонорной группы).

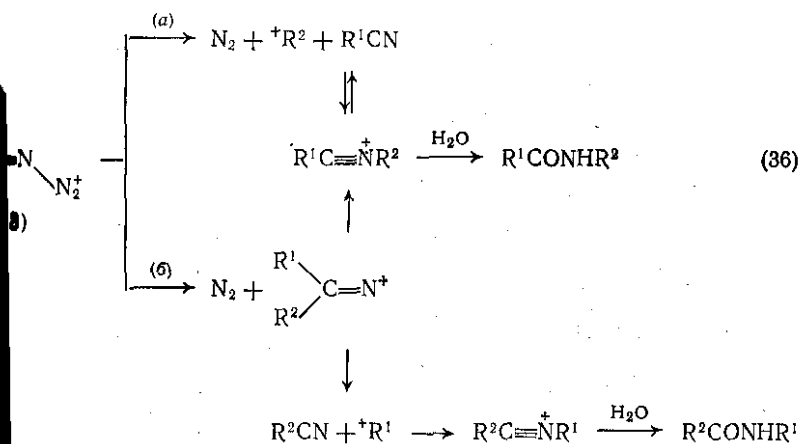


Кетоны по своей реакционной способности в реакции Шмидта располагаются в следующем порядке: диалкилкетоны > алкиларилкетоны > диарилкетоны, причем перегруппировка диалкилкетонов происходит легче, когда катализатором является концентрированная соляная кислота, в то время как в случае алкиларил-диарилкетонов предпочтительным является применение в качестве катализатора серной или полифосфорной кислот [81a]. Перегруппировка диалкилкетонов обычно проходит по второму направлению, представленному на схеме (33), когда мигрирует более объемистая из двух алкильных групп, хотя этот путь редко оказывается полностью специфичным. Одним из преимуществ данной реакции является мягкие условия ее проведения, и поэтому часто удается превратить диалкилкетоны в амиды, не затрагивая другие заместители, имеющиеся в молекуле кетона. Например, β -, γ - δ -кетозэфиры превращаются в амидозэфиры без изменения сложной эфирной группировки [816]. В условиях реакции Шмидта, как при реакции Бекмана, оксимы циклических кетонов легко перегруппировываются в лактамы, что является удобным способом получения последних (см. разд. 9.9.1.7). В случае алкиларилкетонов строение продуктов сильно зависит от природы алкильного заместителя. Так, в присутствии метильной группы предпочтительна миграция арильной группы {путь (б) на схеме (33)}, но при нал

алкильных групп с большим числом углеродных атомов доля амидов среди продуктов реакции растет по мере увеличения степени разветвленности алкильного заместителя [71]. В соответствии с этим ацетофенон в присутствии полифосфорной кислоты превращается только в N-фенилацетамид {схема (34)}, а фенилпропионилкетон дает почти равные количества N-изопропилбензида и анилида изомасляной кислоты {изобутиранилида, схема (35)}. В случае диарилкетонов размер арильной группы практически не влияет на способность к миграции и поэтому можно ожидать образования смеси амидов по путям (а) или (б) схемы (36). Электронные факторы также, по-видимому, неважны, так как наличие различных *мета*- и *пара*-заместителей в бензофеноне не влияет на относительную долю каждого из двух образующихся амидов [81а].

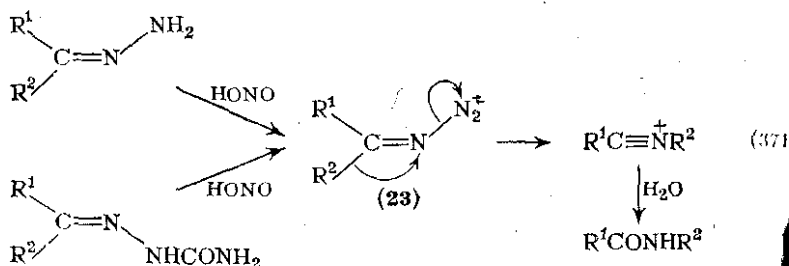


Как и в реакции Бекмана, существует по крайней мере два основных пути распада промежуточного имина (23), и с помощью типов фрагментации {схема (36)} можно объяснить образование многих аномальных продуктов в реакции Шмидта. Из нескольких альдегидов, которые в условиях реакции Шмидта могли бы дать формамиды {схема (33) при $R^1 = \text{H}$ }, но в реакции Бекмана для альдегидов, вместо формамидов в результате фрагментации по пути (а) {схема (36), $R^2 = \text{H}$ } образуются нитрилы [71]. Образующийся в реакции Шмидта промежуточный имин (23) {см. схему (33)} может быть также получен при изомеризации гидразона или семикарбазона исходного ке-



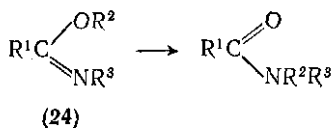
в соответствии с этим амиды с хорошим выходом удается получить при действии нитрита натрия в присутствии серной [83] или

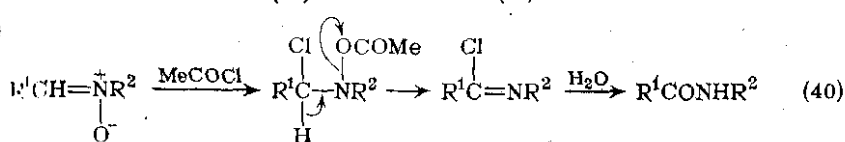
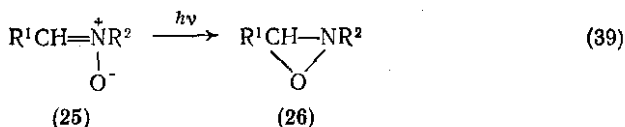
полифосфорной кислоты [76] на гидразоны или семикарбазоны диалкил- или алкиларилкетон, содержащих различные заместители [83]. Указанный метод синтеза является ценной альтернативой реакции Шмидта.



Другой потенциально полезной реакцией является перегруппировка алкил- и арилимида (24) в изомерные амиды {схема (38)}. Эта перегруппировка, известная как реакция Чапмена [56, 68, 84], является чисто термической и требует температур порядка 200 °C. В случае арилимида кинетические данные соответствуют внутримолекулярному механизму реакции. С другой стороны алкилимида подвергаются перегруппировке за счет межмолекулярных процессов, так как из смеси имидов образуются смешанные амиды. Хотя последняя реакция и не проходит гладко в отсутствие катализаторов, из формимидов и первичных имидов образуются формамидины или нитрилы. Однако недавно на нескольких примерах показано, что применение электрофильных катализаторов, таких как алкилгалогениды, иод и трифторид бора заметно снижает температуру, необходимую для протекания реакции [85], и поэтому этот метод может оказаться перспективным для синтеза амидов.

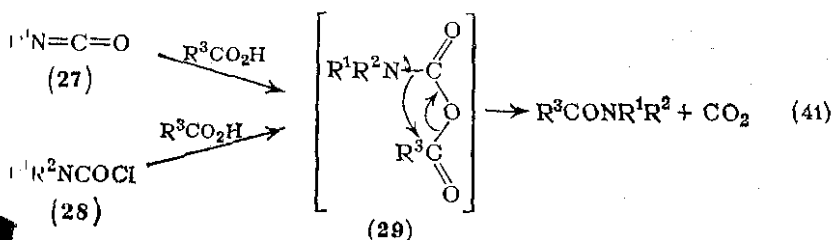
Менее доступными исходными веществами для синтеза являются нитроны (25) и изомерные оксазиридины (26), которые могут образовываться при фотолизе нитронов {схема (39)}. Амиды получают с хорошими выходами из обоих типов соединений. Оксазиридины (26) подвергаются термической перегруппировке с образованием R^1CONHR^2 [86], в то время как альдо- [86, 87] и кетонитроны (25) [88] перегруппировываются в присутствии катализаторов, таких как ацилгалогениды, оксигалогениды фосфора или *n*-толуолсульфохлорид {схема (40)}. Перегруппировка кетонитронов дает альтернативный реакции Бекмана путь синтеза д





9.9.1.4. Реакции изоцианатов, карбамоилгалогенидов и изоцианидов

Применение этих реагентов в синтезе амидов ограничивается доступностью и доступностью соответствующих исходных веществ. Реакции изоцианатов и карбамоилгалогенидов в принципе протекают по двум возможным направлениям, в зависимости от структуры субстрата. В случае карбоновых кислот ковалентная связь между карбонильным углеродом и азотом [(2), связь (a)] возникает в результате атаки на ацильный углеродный атом реагента с последующей перегруппировкой, сопровождающейся потерей диоксида углерода. В случае аренов (в условиях реакции Фриделя — Крафта), олефинов и карбанионов интермедиат, который образуется при нуклеофильной атаке на ацильный углерод атома реагента, не перегруппировывается. Это приводит к разрыву углерод-углеродной связи [(2), связь (г)], образование которой, как и при взаимодействии изоцианидов с карбонильными соединениями, служит лишь примером амидного синтеза с образованием определенных связей.

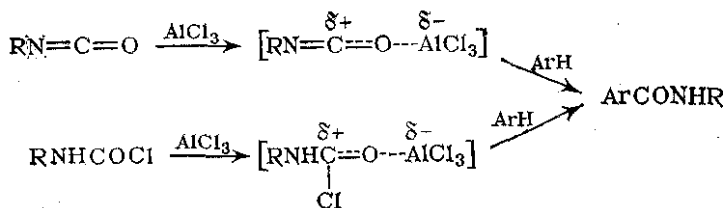


(R²=H для изоцианатов)

Как уже упоминалось выше, при реакции карбоновых кислот с изоцианатами (27) [89] и с N,N-диалкилкарбамоилхлоридами (28) [90] образуется интермедиат, который представляет собой трехчленный ангидрид карбоновой и карбаминовой кислот (29). Это соединение самопроизвольно разлагается с потерей диоксида углерода до амида {схема (41)}, в котором присутствует ацильная группа из изоцианата. Распад интермедиата может быть внутримолекулярным, как показано на схеме, или, что более вероятно,

O=C1OC(=O)c2ccncc2N1O=C1NC(R)C(=O)O1

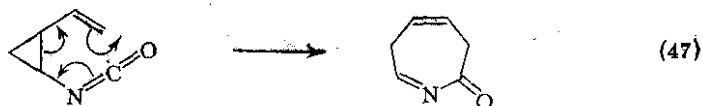
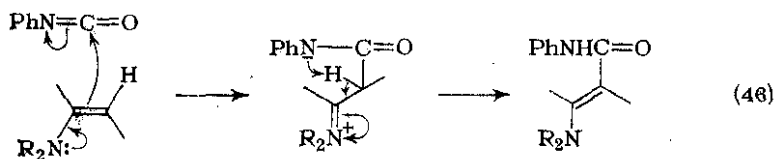
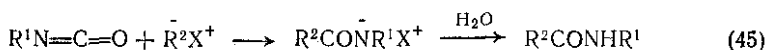
(31)

$$\begin{array}{c} \text{ClSO}_2\text{NCO} \xrightarrow{\text{RCO}_2\text{H}} [\text{RCO}_2\text{CONHSO}_2\text{Cl}] \xrightarrow{-\text{CO}_2} \\ \rightarrow \text{RCONHSO}_2\text{Cl} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{RCONH}_2 \end{array}$$


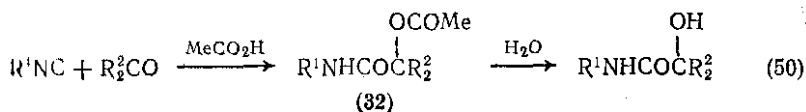
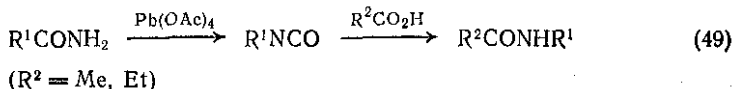
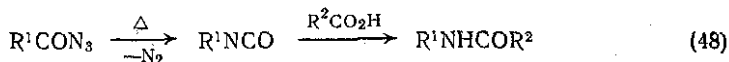
Среди других нуклеофилов, используемых при получении карбонатов из изоцианатов, но не из карбамилхлоридов, следует отметить карбанионы, полученные из реактивов Гриньяра [94], нитроалкилов, малонатов [95] и литийалкилов [96] {схема (45)}. Активи-

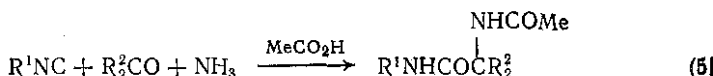
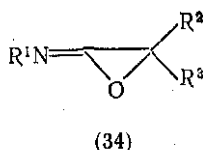
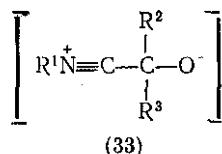
олефины, такие как енолы и енамины, реагируют с изоцианатами аналогичным образом {например, по схеме (46)}: эта реакция широко применяется при синтезе гетероциклических соединений. Неактивированные олефины реагируют только с более электроноспособным N-хлорсульфонилизоцианатом; этот путь используется для синтеза β-лактамов [6, 15] (см. разд. 9.9.1.7). Исключением из этого правила служит, например, реакция внутримолекулярного циклоприсоединения {схема (47)}, где изоцианатная группа и неактивированная двойная связь присутствуют в одной молекуле; реакция приводит к производному азепина [97].

При получении амидов изоцианаты часто генерируют *in situ* непосредственно перед добавлением соответствующего субстрата. Например, в известном варианте перегруппировки Курциуса для амидов [98] добавление карбоновой кислоты к реакционной смеси приводит к образованию амида за счет перехвата промежуточного образующегося изоцианата {схема (48)}.



Аналогичным вариантом аналогичного подхода служит образование первичного амида тетраацетатом свинца в присутствии уксусной или пропионовой кислоты [99], что является удобным способом получения замещенных ацетамидов или пропионамидов соответственно {схема (49)}. Механизм образования изоцианатов по реакции обсуждается в разд. 9.9.3.8.

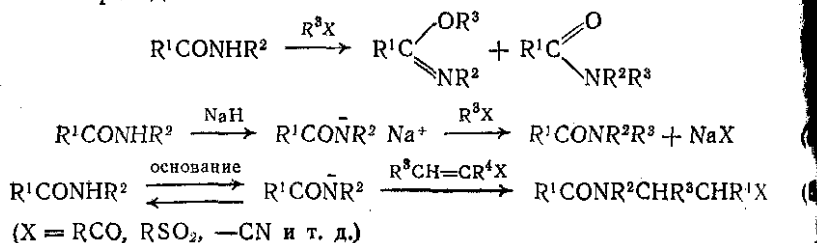


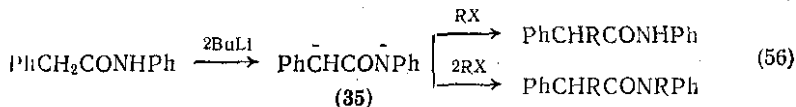
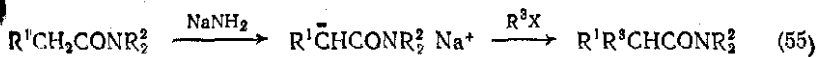


В силу повышенной нуклеофильности изоцианидов пути их использования отличны от таковых для изоцианатов и карбамоилглогенидов. Основной реакцией изоцианидов является взаимодействие с альдегидами или кетонами в присутствии карбоновой кислоты в качестве катализатора. Например, в уксусной кислоте было получено α -ацетоксипроизводное амида (32) [100], которое в мягких условиях можно гидролизовать до соответствующего α -гидроксиамида {схема (50)}. Последнее соединение может быть получено и непосредственно, если вместо карбоновой кислоты использовать минеральную кислоту. Механизм рассматриваемой реакции пока не выяснен, но ее первая стадия включает атаку нуклеофильного атома углерода изоцианида на атом углерода карбонильной группы альдегида или кетона с образованием комплексного интермедиата — продукта присоединения (33), который затем превращается в иминооксиран (34). Это соединение после катализируемого кислотой раскрытия цикла дает амид. По этой реакции можно получать также α -амидоамиды, если ее проводить в иных условиях, например, в присутствии аммиака или амина [101] {схема (51)}.

9.9.1.5. Алкилирование амидов

Имеется несколько путей модификации амидов путем алкилирования до их более замещенных аналогов. Прямое алкилирование с применением таких реагентов, как алкилгалогениды или сульфаты в нейтральных условиях, редко приводит только к N-алкилированным продуктам. Вместо этого получаются или только O-алкилированные продукты (алкилимидаты), или смесь O- и N-алкилированных продуктов {схема (52)}. Причины этого явления обсуждаются в разд. 9.9.3.3. В данном разделе будут упомянуты только те условия реакции или реагенты, которые представляют интерес для синтеза.





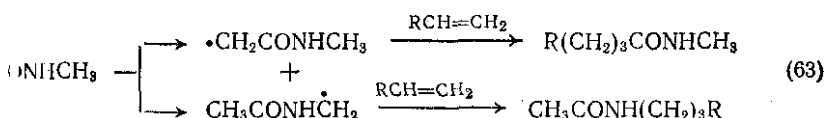
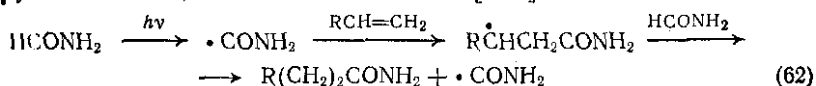
Надежным методом получения исключительно N-замещенных амидов является превращение амида в высококонуклеофильный амид с помощью таких сильных оснований, как натрий, амид натрия и гидрид натрия, до обработки алкилирующим агентом. Вторичные амиды мягко алкилируются в третичные амиды (53)} путем последовательной обработки основанием и галогенидом [102].

Анион амида может также присоединяться по Михаэлю к замещенному олефину по схеме (54). При наличии подходящего третичного амида обработка сильным основанием может привести к аниону в α -положении к амидной карбонильной группе, что алкилирования дает разветвленный амид [102, 103] {схема (35)}.

В случае вторичных амидов образование карбаниона при обработке эквимольным количеством сильного основания происходит только тогда, когда этот анион стабилизирован соседними заместителями (например, ацетоацетамид). Алкилирование таких амидов протекает по схеме (55). Иногда при обработке амида 2 моль основания удается получить дианион (35), дальнейшее моно- или диалкилирование которого осуществляется путем добавления необходимого количества алкилгалогенида {схема (56)}. Анионы типа (35) подвергаются также присоединению по Михаэлю к активированным олефинам [104], что приводит к алкилированию по более конуклеофильной карбанионной стороне, чем по аниону азота.

В отличие от обычного алкилирования N-гидроксиалкилирование альдегидами или кетонами не требует щелочных условий. Механизм этого процесса подробно обсуждается в разд. 9.9.3.4, а здесь будут рассмотрены лишь основные возможные типы реакций. Первичные, так и вторичные амиды присоединяются к карбонильной группе альдегида или кетона [4, 102, 105] с образованием N-ациламиноспирта (36), который устойчив в нейтральных и слабощелочных растворах {схема (57)}. Например, такие альдегиды как формальдегид или хлораль, имеющий электрооттягивающий заместитель, легко реагируют при 100—150°C, давая N-аминоспирт (36, $R^4 = H$). Недавно предложен удобный метод синтеза N-метиламидов, $RCONHMe$, основанный на алкилировании альдегида с последующим восстановлением аминоспирта (36, $R^3, R^4 = H$) триэтилсиланом или палладием на угле [106]. Кетоны менее реакционноспособны, и известно лишь несколько примеров, таких как гексафторацетон, ацилоины и α -аминокарбонилы, которые присоединяют амиды. В кислых условиях скорость присоединения по карбонильной группе возрастает, но часто происходит дегидратация аминоспирта с последующим

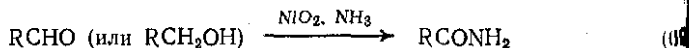
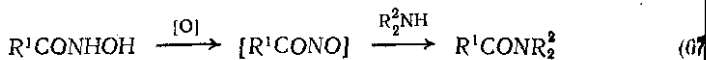
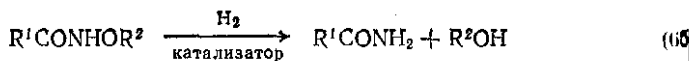
Недавно сообщалось о гомолитическом алкилировании амидов, может оказаться удобным методом синтеза простых алкиламинов. В большинстве таких реакций происходит присоединение амидов к олефинам, ацетиленам или аренам; реакции индуцируются фотолизом [107], при облучении электронами [102] или пероксидом [102]. Более подробно механизмы этих реакций обсуждаются ниже в разд. 9.9.3.3, но их можно проиллюстрировать на примере взаимодействия формамида с терминальным олефином {схема (62)}. В случае N-алкилзамещенных амидов могут возникать альтернативные радикалы, и поэтому при реакции с олефинами образуется два продукта. Так, при взаимодействии ацетамида с терминальным олефином получено два продукта, как показано на схеме (63). Аналогично пирролидон-2 алкилируется как в 3, так и в 5 положении [108].



9.9.1.6. Окислительные и восстановительные методы

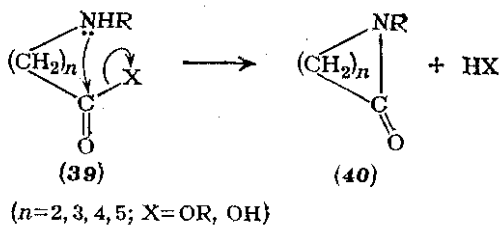
Известно, несколько реакций восстановления, приводящих к амидам; наиболее важной из них является восстановление гидроксамовых кислот и гидразидов. Так, восстановление гидразидов цикелем Ренея [109] и каталитическое гидрирование гидроксамовых кислот (включая их O- и N-алкильные производные) приводит к амидам [уравнения (64)—(66)]. Эти реакции рассмотрены далее в разд. 9.9.4 и 9.9.5. Изучены и некоторые реакции окисления и восстановления, но они нашли лишь ограниченное применение. Например, гидразиды могут быть окислены до амидов под действием феррицианид-иона [111] и ряда других окислителей (таких как ион периодата, бром и N-бромсукцимид). Превращение гидроксамовых кислот в амиды [112] происходит в присутствии амина, вероятно через стадию образования пиррозосоединений {схема (67)}. Другими окислительно-восстановительными реакциями, используемыми для синтеза амидов являются: восстановление изоцианатов до формамидов с помощью гидроксида трифенилолова [113a] {схема (68)}, окисление первичных аминов диоксидом марганца [113b] и окислительное гидрирование альдегидов или бензильного или аллилового спиртов под действием пероксида никеля в аммиаке [113в] {схема (69)}.





9.9.1.7. Получение лактамов

Лактамы — это циклические амиды с различным размером цикла от небольших — α -, β - и γ -лактам (3, $n = 1, 2$ и 3 соответственно) до значительно больших циклов. Методы получения этих соединений обычно аналогичны уже описанным для ациклических аналогов [4]. Поскольку малые циклы α - и β -лактамов являются напряженными, существует ряд трудностей получения этих соединений обычными методами. Однако недавно опубликовано несколько обзоров [5, 6, 216], в которых подробно описываются специальные методы, применяемые для их синтеза. Основные методы синтеза лактамов включают внутримолекулярное ацилирование аминов [образование связей (а) и (б) в формуле (3)], перегруппировки Бекмана и Шмидта и реакции присоединения к кетенам и изоцианатам. Дальнейшую модификацию полученных лактамов можно проводить алкилированием по атому азота или, в ряде случаев, по атому углерода, находящемуся в α -положении к карбонильной группе, в условиях, аналогичных алкилированию ациклических амидов.



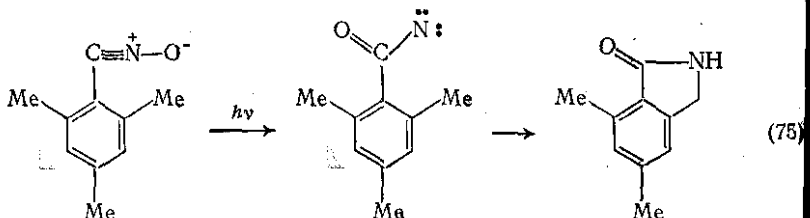
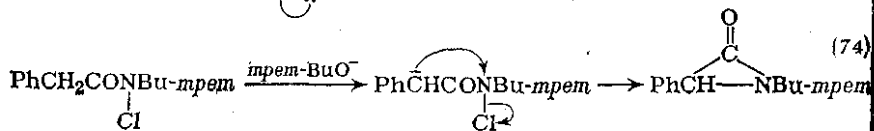
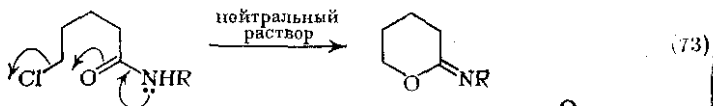
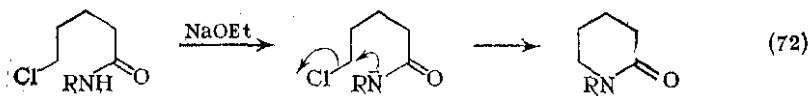
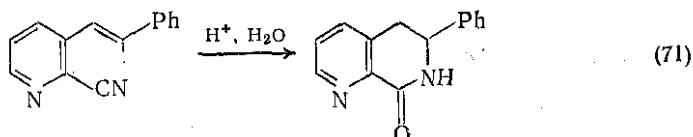
Одним из основных методов синтеза лактамов является внутримолекулярное ацилирование аминогруппы соседней карбоксильной или сложноэфирной группой {схема (70)}. Эти реакции в принципе аналогичны внутримолекулярному ацилированию, описанному в разд. 9.9.1.1, но обычно протекают легче, по крайней мере для лактамов с небольшими циклами. Например, обе аминокислоты (39, $X = OH$, $n = 3, 4$) легко циклизуются с образованием пяти- и шестичленных лактамов [пирролидоны и пиперидоны (40, $n = 2, 3$ соответственно)]. Подробно описана также циклизация сложноэфирных соединений.

ров аминокислот (39, $X = OR$), при которой образуются пяти-, шести- и семичленные лактамы [114]. Эти методы были использованы [115] для синтеза биологически важных корринов. Как аминокислоты, так и их сложные эфиры часто генерируют *in situ* по уходящим реакциям: восстановление иминокислот или нитро- [116a], восстановительное аминирование кетокислот [116b], конденсация лактонов [116в], взаимодействие бромзамещенных сложных эфиров с аммиаком или аминами [116г] и восстановление сложных эфиров, имеющих нитро- [114] и нитрильную группы [114д]. Для синтеза четырехчленных лактамов (40, $n = 2$) в качестве катализатора используется реактив Гриньяра (реакция Гриньяра) [117]. Наиболее эффективными катализаторами оказались химически затрудненные реактивы Гриньяра, например полученный из броммезитилена. В связи с этим можно полагать, что катализатор действует как сильное основание, образующее более нуклеофильный аминоканион, который циклизуется легче, чем нитрильное соединение. Для лактамов с большим размером цикла роль межмолекулярных реакций возрастает по мере увеличения расстояния между реагирующими функциональными группами. Эти соединения легче синтезируются с помощью методов, связанных с расширением цикла, таких как реакции Бекмана и Шмидта, которые обсуждаются ниже.

При синтезе лактамов нашли применение несколько других реакций циклизации, многие из которых аналогичны соответствующим реакциям при получении ациклических амидов. Например, алкилнитрилы подходящей структуры могут замыкаться в цикл за внутримолекулярной реакцией Риттера [58] (см. разд. 9.9.1.2), что представлено схемой (71). Циклизация ω -галогенамидов также служит важным методом, который позволяет синтезировать, например, семичленные, трех-, четырех-, пяти- и шестичленные лактамы [4, 29, 102]. В этом случае для получения лактамов реакцию можно проводить в сильнощелочной среде (амид натрия, гидрид натрия или трет-бутоксид калия в апротонном растворителе) [72]. При синтезе в нейтральной или слабощелочной среде получаются изомерные лактимы {схема (73)}. Одной из немногих реакций получения α -лактамов является синтез трехчленных лактамов из N-хлорамидов в сильнощелочной среде {схема (74)}. Это необычный метод образования лактамного цикла, включающий алкилирование атома азота, основан на взаимодействии нитрокарбиона с алкилнитреном, которая генерируется при фотолизе азидов [118] или нитрилоксида [112], подходящим образом защищенной неактивированной группой C—N. Пример подобной реакции представлен на схеме (75).

Другим важным методом синтеза лактамов является реакция раскрытия цикла циклических кетонов с помощью перегруппировки Бекмана или Шмидта, как это приведено на схеме (76) (см. разд. 9.9.1.3). Эти реакции используются для получения циклов различного размера от малых до очень больших. Однако наиболее

широко они используются при синтезе макроциклических соединений, которые трудно получить другим способом.

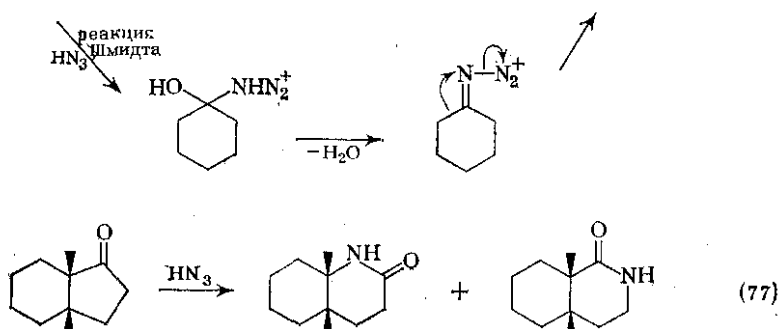
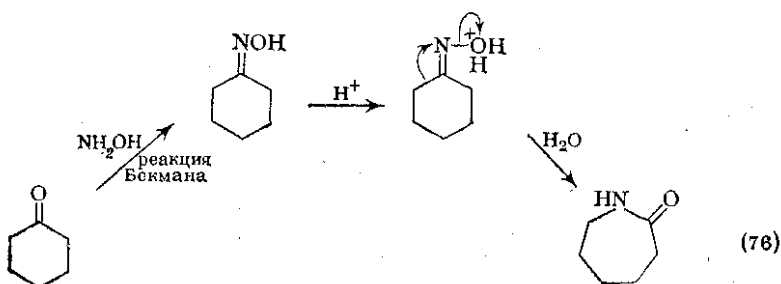


Недавно опубликованные обзоры [68, 71, 119, 120], посвященные реакции Бекмана, включают данные о синтезе лактамов, в то время как последующие исследования посвящены перегруппировке оксимов бензтропона [121a] и α,β -ненасыщенных циклических кетоксимов [121b]. Недавно предложены необычные варианты проведения этой реакции, включающие последовательную обработку галогеном и трифенилфосфином [122a], а также обработку циклоалканкарбоновой кислоты (вместо кетона) сульфатом нитрозила [122b]. Общим недостатком реакций Бекмана и Шмидта является образование из несимметричных циклических кетонов двух изомерных лактамов {схема (77)}. Тем не менее с помощью этих реакций удалось осуществить ряд важных синтезов. Например, реакция Шмидта была использована при синтезе стероидов, три-терпенов и алкалоидов. Много примеров применения обеих реакций приведено в обзоре Беквита [4].

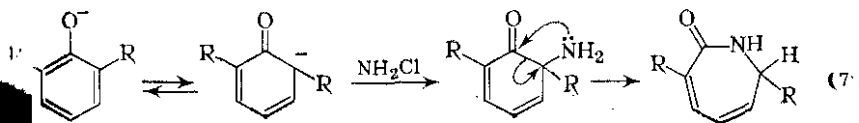
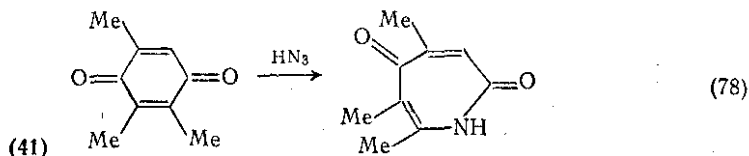
Интересной альтернативой метода получения лактамов по Бекману, который был рассмотрен в разд. 9.9.1.3, является превращение кетонов не в оксимы, а в нитроны с последующей обработкой *n*-толуолсульфонилхлоридом [88]. Предполагается, что другой ва

механизм реакции Бекмана, который включает не каталитическую, а стехиометрическую перегруппировку, протекает через стадию образования оксазиридина в качестве интермедиата [123].

Хиноны также реагируют с HN_3 ; при этом может протекать либо расширение цикла, как в реакции Шмидта, либо его сокращение [124]. Например, бензохиноны типа (41) в условиях реакции Шмидта превращаются в производные азапина, которые трудно получить другими методами [125] {схема (78)}.

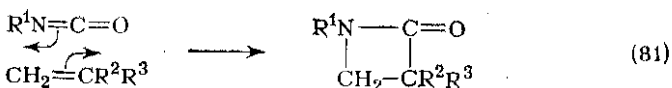
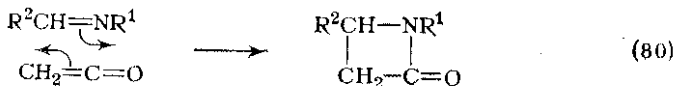


Как и в случае ациклических амидов, интермедиат в реакции Шмидта можно получать путем нитрозирования семикарбазонов циклических кетонов, таких как циклогексанон, инданон и тетралин [76]. Это приводит к реакции Шмидта обычного типа, в которой атом азота включается в цикл, образуя лактамы. Реакция расширения цикла совсем другого типа, применяемая для синтеза

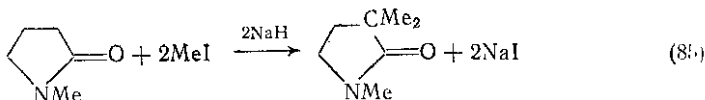
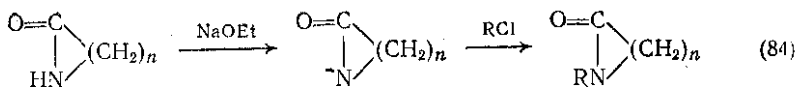
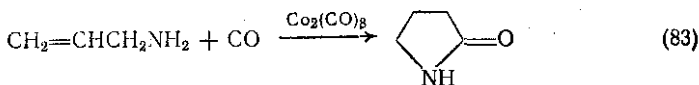
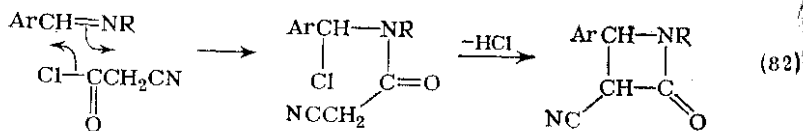


азепинонов из 2,6-диалкилфенолов и хлорамина [126], приведена на схеме.

Реакции, включающие различные типы несогласованного циклоприсоединения, применяются главным образом для синтеза β -лактамов. Например, присоединение кетенов к иминам, а также изоцианатов к обычным и сопряженным олефинам приводит к β -лактамам [6] {схемы (80) и (81) соответственно}. В обоих случаях реакция облегчается, если заместителем у атома азота является хлорсульфонильная группа ($R = \text{SO}_2\text{Cl}$). Эта группа легко отщепляется с помощью мягкого гидролиза, давая соответствующий лактам ($R = \text{H}$).



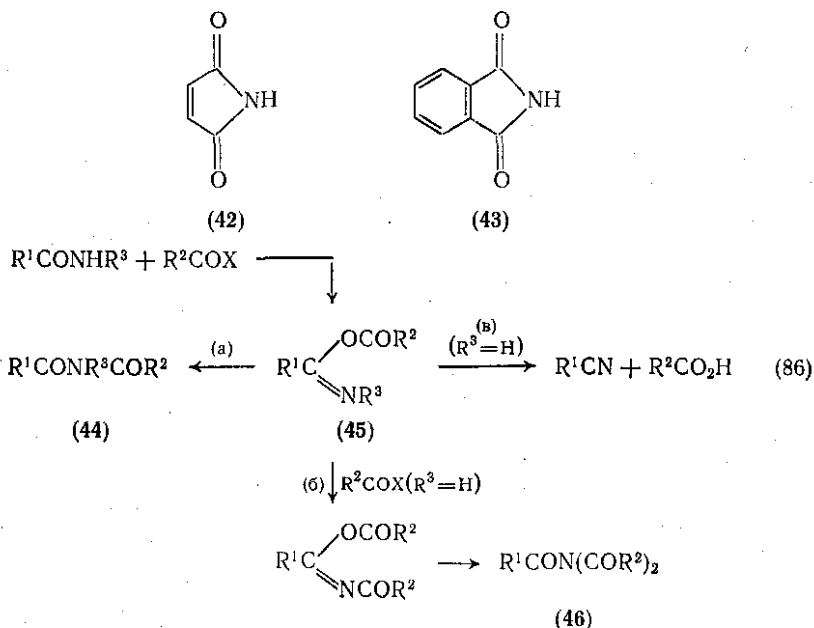
Две другие реакции присоединения, приводящие в конечном счете к лактамам, требуют применения специальных реагентов, таких как цианацетиленхлорид [127] или оксид углерода [45] {схемы (82) и (83) соответственно}.



Модификацию лактамов алкилированием по атому азота можно осуществить аналогично тому, как это описано в разд. 9.9.1.4 для ациклических амидов. Наилучшими условиями реакции является обработка лактама алкилгалогенидом в сильнощелочной среде [128] {схема (84)}. Если атом азота лактама уже замещен, то возможно, как и в случае ациклических амидов, алкилирование α -атома углерода по отношению к карбонильной группе при условии, что он связан по крайней мере с одним атомом водорода [129] {схема (85)}.

9.9.1.8. Получение иминов

N-Моноацильные производные амидов, называемые имидами, могут иметь ациклическое (4) или циклическое (5) строение. Наиболее распространенными можно считать четырех-, пяти- и шестичленные циклические имиды, примерами которых являются сукцинимид (5, $R^2 = H$, $n = 2$), малеимид (42) и фталимид (43). В недавно опубликованных обзорах по имидам [7—9] приведено много примеров их синтеза, и поэтому в данном разделе рассматриваются лишь основные направления. Основным методом получения ациклических иминов, является, конечно, обработка амидов ацилирующим реагентом, в то время как циклические имины синтезируют циклизацией различных бифункциональных соединений, таких как моноамиды кислот (амидовые кислоты), диамида и динитрилы. Однако, практически все методы включают образование связи углерода карбонильной группы с азотом [(4), (5), связь (a)]

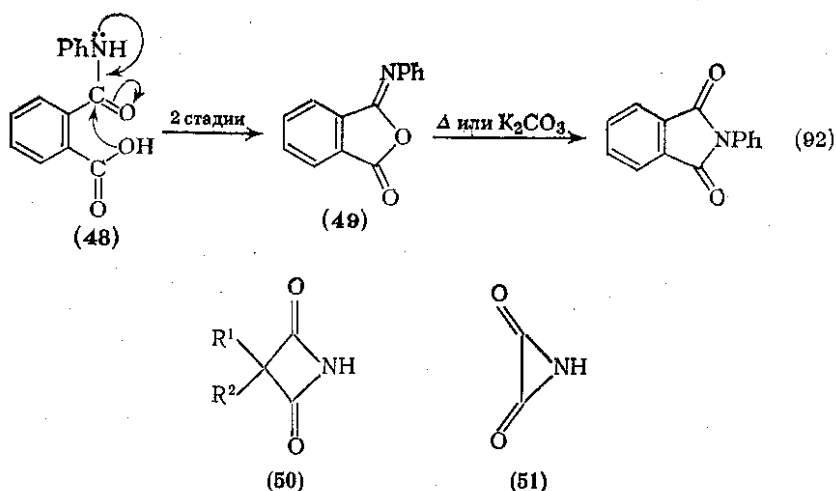


Обработка первичного или вторичного амида подходящим ацилирующим реагентом RCOX (где $X = OCOR$ или OR) обычно приводит к ациклическим имидам (44). Реакция однозначна в случае вторичных амидов, но должна проводиться в строго контролируемых условиях в случае первичных амидов из-за конкурирующих побочных реакций. Как обсуждается в разд. 9.9.3.5, первичным продуктом реакции в нейтральной и слабощелочной средах является O-ацилимидаат (45) {схема (86)}, который удается выделить только в исключительных случаях. Этот интермедиат (45)

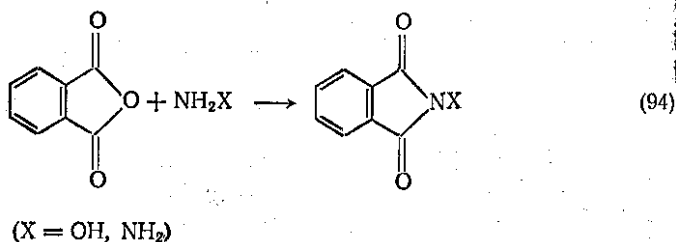
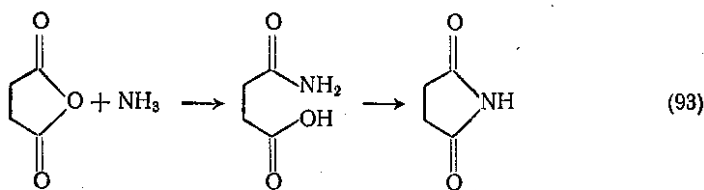
высоким выходам имидов. Так, изопренильные сложные эфиры [132a] и кетены [132б] при взаимодействии с амидами образуют имиды в присутствии кислых катализаторов, таких как серная или *n*-толуолсульфоновая кислоты {схемы (89) и (90) соответственно}. При проведении последней реакции в отсутствие кислых катализаторов из первичных амидов вместо имидов образуются нитрилы [102]. Близкие по строению алкилизоцианаты реагируют с амидами с образованием *N*-ацилмочевин (47), которые являются производными имидов [133]. Алкилизоцианаты более реакционноспособны, чем кетены, но, как ни странно, при взаимодействии с первичными амидами в нейтральных условиях они не дают нитрилов {схема (91)}. Этот факт может быть связан с низкой способностью к отщеплению аниона карбаминовой кислоты.

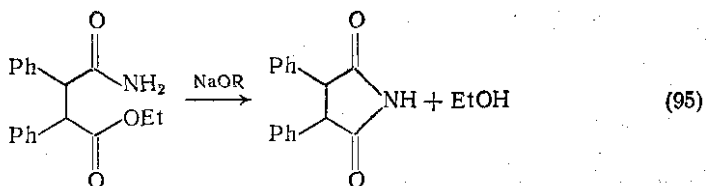
Хотя циклические имиды могут быть получены с помощью ряда внутримолекулярных реакций, в основе метода их синтеза лежит взаимодействие между амидом и ацилирующим агентом, при этом один или оба этих остатка могут возникать *in situ* из таких предшественников, как нитрилы или циклические ангидриды кислот и аммиак. Амидовые кислоты (48) представляют собой удобные исходные соединения для рассмотрения этих реакций. Эти вещества легко циклизуются как при нагревании [134], так и при обработке катализаторами, такими, как ацетилхлорид, пентоксид фосфора или уксусный ангидрид [135]. В нейтральных условиях образуются изоимиды (49), которые могут быть выделены, так как они более устойчивы, чем их ациклические аналоги (т. е. *O*-ацилимидамы). Перегруппировка соединения (49) в термодинамически более устойчивый имид происходит при сильном нагревании [134] или при обработке веществами основного характера, например, карбонатом калия [135, 136] {схема (92)}. Хорошо изучено влияние соседних групп на образование изоимиды при гидролизе сложных эфиров (см. разд. 9.9.3.1). В то же время имеется мало данных о механизме катализа галогенангидридами и ангидридами кислот и о влиянии заместителей на эти реакции. Однако известно, что *N*-замещенный моноамид малеиновой кислоты, имеющий такие электронооттягивающие заместители, как *N*-*n*-карбоксифенил или *N*-этоксикарбонил, не циклизуется, в то время как *N*-алкил- и *N*-фенилзамещенный моноамид малеиновой кислоты дает соответствующие имиды [138]. Можно полагать, что природа заместителя атома азота влияет на его нуклеофильность и в связи с этим на легкость циклизации. Синтез четырехчленных циклических имидов, например 2,4-азетидинов (50) из соответствующих амидовых кислот, требует для замыкания цикла применения тионилхлорида в пиридине [139]. Попытки получить трехчленный оксимида (51) пока не увенчались успехом.

Широко распространенным способом получения имидов является обработка циклических ангидридов кислот аммиаком или первичными аминами. Наиболее вероятными интермедиатами в этих превращениях считаются амидовые кислоты, хотя они обычно не

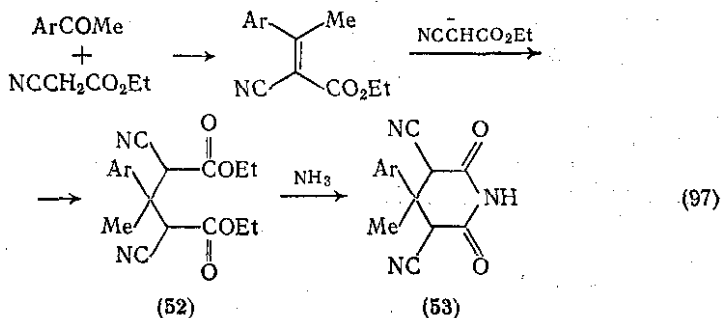
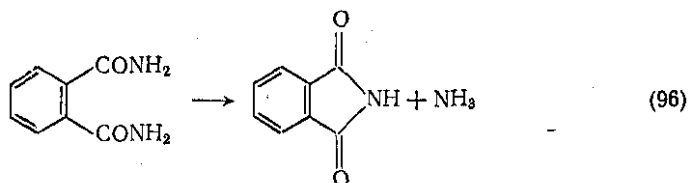


выделяются (ср. разд. 9.9.1.1). Много конкретных примеров приведено Уилером и Розадо [7], а также Беквитом [4]. Типичным превращением является взаимодействие ангидрида янтарной кислоты с аммиаком с образованием сукцинимида (схема 93). Другими предшественниками амидовых кислот являются сами дикарбоновые кислоты и их хлорангидриды, которые при обработке аммиаком или солями аммония легко дают имиды [8]. Интересной модификацией этой реакции является замена амина более нуклеофильными реагентами — гидроксиламином или гидразингидратом. Такая замена приводит к прямому синтезу ацилгидроксамовой кислоты или к 1,1-диацилгидразину соответственно [140] (схема 94)} (см. разд. 9.9.4 и 9.9.5).





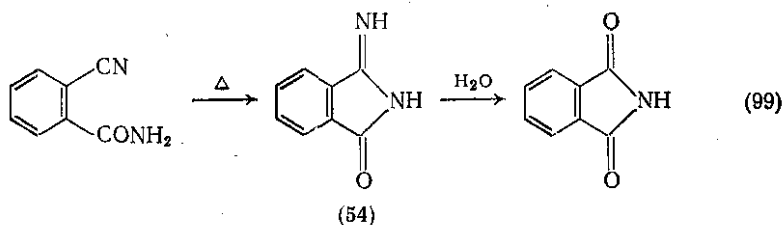
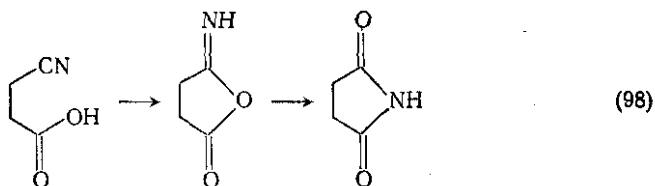
Другие типы синтезов циклических имидов включают циклизацию сложных эфиров амидовых кислот или диамидов дикарбоновых кислот [8, 141] при нагревании или в присутствии каталитических количеств сильных оснований. Примеры таких реакций приведены на схемах (95) и (96) соответственно. Диэфиры обычно являются предшественниками сложных эфиров амидовых кислот, которые образуются при обработке диэфиров аммиаком в присутствии этиоксида натрия [8] или анилинов [135].



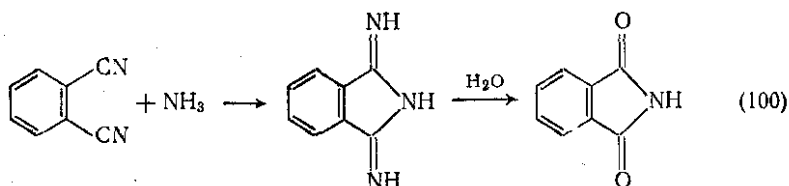
Синтез имидов Гуареши (53) (промежуточных соединений в синтезе гетероциклов и фармацевтических препаратов) представляет собой важное применение реакции взаимодействия диэфиров с аммиаком. В данном случае промежуточно образующийся дицианодиэфир (52), полученный при взаимодействии алкиларилкетона с 2 моль цианоуксусного эфира, циклизуется при обработке аммиаком [142] (схема (97)).

Другим типом внутримолекулярного замещения, приводящим к имидам, является взаимодействие между нитрильной и карбоксильной группами [143] (схема (98)). Как и в предыдущем случае, первоначально образующийся в качестве интермедиата изонд перегруппировывается в более устойчивый имид. *o*-Цианоимиды циклизируются при нагревании с образованием производного имидида (54), которое после мягкого гидролиза превращается

в имид {схема (99)}. Вероятно, альтернативный метод обработки динитрила слабой кислотой [7, 144] также включает образование амидонитрила в результате частичного гидролиза с последующей циклизацией [8]. Напротив, при обработке динитрила аммиаком в качестве интермедиата образуется имидин, который превращается в имид после гидролиза [103] {схема (100)}.

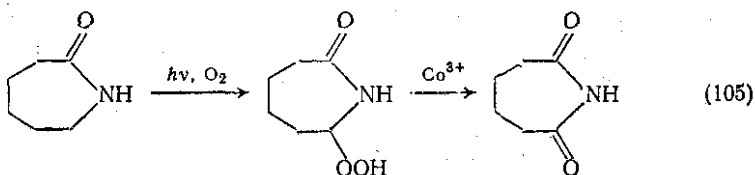
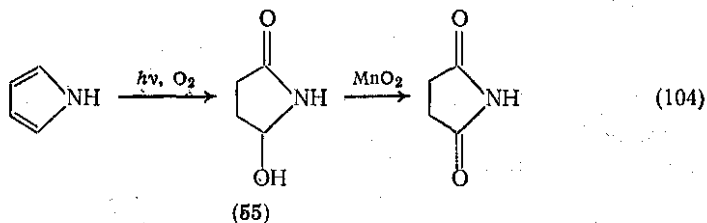
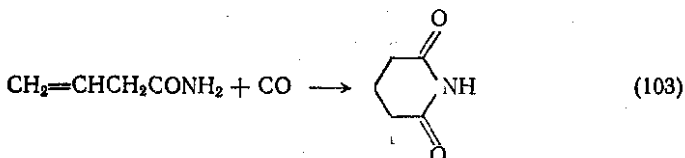
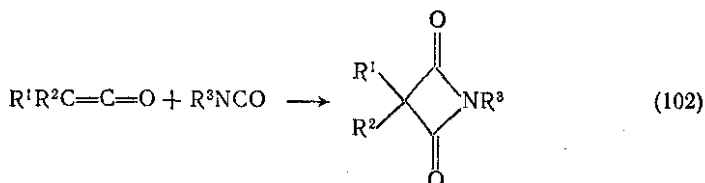
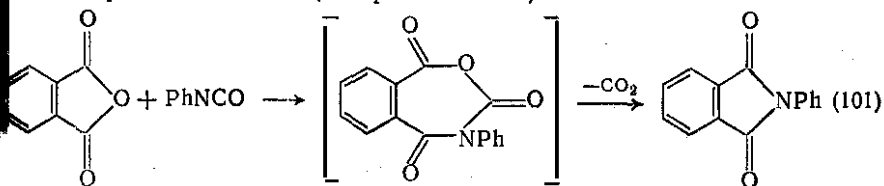


Существует очень немного способов получения циклических имидов, не включающих внутримолекулярное замещение, однако реакция присоединения изоцианатов к ангидридам [145a] или кетенам [145b] имеет препаративное применение {схемы (101) и (102)}. В случае ангидридов, элиминирование CO_2 из семичленного интермедиата напоминает реакцию между изоцианатами и аминами (см. разд. 9.9.1.4). Помимо того, новым типом реакции



циклизации, имеющим аналогию в синтезе лактамов (см. разд. 9.9.1.7), является взаимодействие β, γ -ненасыщенных амидов с оксидом углерода в присутствии октакарбонила кобальта [45], которое с хорошим выходом приводит к имидам {схема (103)}. Известно также несколько реакций окисления, в результате которых образуются имиды [7, 8]. Например, фотохимическое окисление пиррольного кольца приводит к соединению (55), которое при взаимодействии с диоксидом марганца дает имид [146] {схема (104)}. Лактамы могут быть окислены аналогичным образом [147] например как в случае окисления капролактама {схема (105)} или под действием персульфата калия [103]. Автоокисление ацикли-

феских амидов более сложно и является не очень удобным способом получения иминов (см. разд. 9.9.3.9).



Как в случае амидов и лактамов, соответствующие имины могут быть модифицированы путем N-алкилирования, обычно в сильнокислотных растворах. Подобные реакции будут рассмотрены в разд. 9.9.3.13.

9.9.2. СВОЙСТВА АМИДОВ

Физические свойства и строение амидной группы явились предметом целого ряда недавно опубликованных работ. Обзоры по молекулярной и электронной структуре [148], по кислотно-основным и комплексообразующим свойствам [149] и по ЯМР [150] сообщают большую часть новых достижений, включая вопросы

формы и стереохимии амидной группы, спектральные свойства и донорно-акцепторные характеристики. Сравнительные аспекты структуры и свойств имидов были рассмотрены Уилером и Розадо [7] и Харгривсом с сотр. [8].

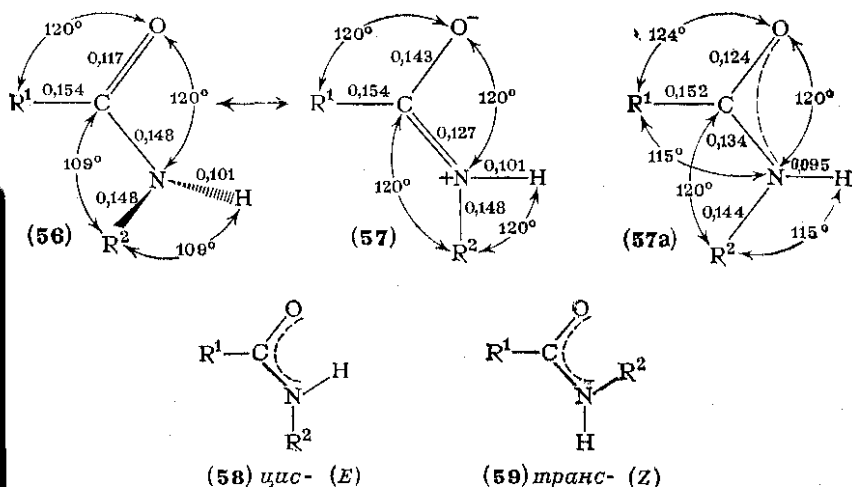
Многие физические свойства амидов и имидов могут быть поняты с точки зрения делокализации неподеленной пары электронов азота на π -электроны карбонильной группы. Этот эффект приводит к тому, что связь $C(O)-N$ до некоторой степени имеет свойства двойной связи (кратность связи в амидах $\approx 1,5$, в имидах $\approx 1,3$). Вместе с тем возникает 1,3-диполь, в котором азот обладает частичным положительным зарядом, а кислород — частичным отрицательным. Планарная природа амидной группы и существование конфигурационных изомеров также являются следствием частично неперedefельного характера связи. Вместе с тем донорно-акцепторные свойства амидной группы, проявляющиеся в кислотно-основных взаимодействиях, в склонности к комплексообразованию, а также в тенденции к ассоциации, являются следствием ее биполярного строения. Универсальность амидной группы в образовании частичных связей между собой и с многими другими функциональными группами в значительной мере определяет структурное многообразие производных биологически важных белков (см. части 23 и 24).

9.9.2.1. Структура и стереохимия амидов

Молекулярная структура амидной группы в конденсированной и газовой фазе установлена очень детально. Однако эта структура не так проста, как можно было бы предположить исходя из молекулярной формулы, и при интерпретации результатов исследований этих соединений физическими методами следует учитывать несколько особенностей. Первая особенность связана с частичной двоевязанностью связи $C(O)-N$, что возникает в результате делокализации неподеленной электронной пары азота на π -электроны карбонильной группы. Ниже представлены две предельных валентных формы — без сопряжения (56) и с полным сопряжением (57) неподеленной электронной пары азота, обозначены предполагаемые валентные углы и длины связей в нм. В действительности в кристаллических амидах {как это было определено с помощью рентгеноструктурного анализа [148] и схематически представлено в (57a)} амидная связь имеет плоское строение (по крайней мере для всех атомов, кроме водородных), а длины связей имеют примерно средние значения из двух резонансных форм (56) и (57). В газовой фазе (как показано при изучении дифракции электронов и микроволн [148, 151]) валентные углы практически не изменяются (хотя атомы водорода в формамиде находятся вне плоскости $O-C-N$ на расстоянии 0,015 нм). Правда, происходит уменьшение длины связи $C-O$ до 0,119—0,121 нм и соответствующее увеличение длины связи $C-N$ до 0,136—0,137 нм. Эти данные

говорят о том, что в газовой фазе структура (56) вносит больший вклад, чем в случае кристаллических амидов. Таким образом, имеется почти обратная зависимость между длинами связей $C=O$ и $C-N$: одна связь удлиняется, тогда как другая укорачивается [148].

Другим важным следствием частично двоевязанного характера связи в амидах является существование конфигурационных изомеров — (58) (*E* или *цис*-) и (59) (*Z*- или *транс*-), возникающих из-за отсутствия свободного вращения вокруг связи $C(O)-N$. Существование этих изомеров установлено с помощью данных ядерного магнитного резонанса, инфракрасной и Раман спектроскопии, а также измерениями дипольного момента [153] (см. также разд. 9.9.2.2). В отдельных случаях один из изомеров был выделен путем кристаллизации или за счет образования комплекса при низкой температуре.



Наблюдая скорость взаимного превращения изомеров с помощью ложной техники ЯМР, например анализом формы линий, удалось предельно барьер вращения вокруг связи $C(O)-N$ для многих амидов. Эти значения приведены в виде таблиц в работах [148, 150]; типичная величина для диметилформамида $\Delta G^\ddagger \approx 88$ кДж·моль⁻¹ при 118°C, в то время как ΔG^\ddagger для *N,N*-диэтиламидов, равная около 75 кДж·моль⁻¹ при 75°C, как можно было предсказать, несколько ниже. (Следует отметить, что влияние температуры на ΔG^\ddagger для вращения амидов [150] невелико — порядка 1—2%, и поэтому сравнение значений, полученных при различных температурах, вполне обоснованно). Увеличение размера *N*-алкильного или *N*-арильного заместителя обычно приводит к постепенному снижению барьера вращения. Однако в некоторых случаях, например для ряда *N*-метиламидов $R^1C(O)NMeR^2$, где

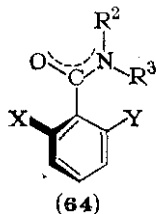
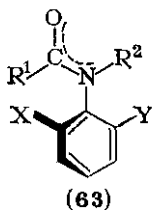
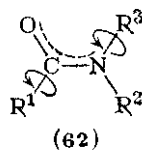
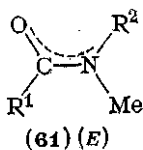
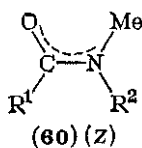
R^1 и/или R^2 — арильные группы, происходит пространственное взаимодействие между R^1 и R^2 , известное как «блокировка» (locking), в связи с чем барьер вращения заметно возрастает, например на $42 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ при $R^1 = 2,4,6\text{-три-}t\text{-бутилфенил}$ и $R^2\text{-бензил}$ [150]. Кроме влияния стерических факторов, как было недавно показано [154], барьер вращения растет также, если заместителями в бензольном кольце N-алкилформанилидов являются группы $n\text{-MeO}$ или $n\text{-Me}_2\text{N}$. Вероятно, этот эффект связан с сопряжением неподеленных электронных пар этих групп с π -системой амида [154].

По сравнению с вращением вокруг обычной двойной связи (например, барьер вращения в случае олефинов составляет около $167 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$), вращательный барьер для амидов заметно ниже и, следовательно, период вращения короче. Например, период вращения N,N-диметилформамида или N,N-диметилацетамида составляет около $0,1 \text{ с}$ [148]. Это означает, что если химические реакции протекают при комнатной температуре, существование вращательных изомеров не существенно в силу их быстрого взаимопревращения. Наличие изомеров становится химически значимым только при низких температурах; кроме того, с ним следует считаться при использовании метода ЯМР, где временной диапазон измерений относительно мал.

С помощью ЯМР-спектроскопии возможно оценить относительное содержание двух изомеров (58) и (59) [148, 150]. В случае N-алкиламинов (58, 59, $R^2\text{-алкил}$) (Z)-изомер преобладает в такой степени, что обнаружение (E)-изомера часто затруднительно. Только в случае N-алкилформамидов (58, 59, $R^1 = \text{H}$) возможно наблюдать заметное количество (E)-изомера (58). Например, N-третбутилформамид содержит 18% (E)-изомера (58, $R^2\text{-трет-Бу}$). Однако даже в этом случае объемистая трет-бутильная группа, а не менее стерически затрудненный протон, стремится занять положение, соседнее с карбонильной группой [153]. Заметное преобладание (Z)-формы в твердых N-алкиламидах показано также с помощью рентгеноструктурного анализа [155]. За исключением N-алкилформамидов, доля (E)-формы возрастает только тогда, когда очень велико стерическое отталкивание между кислородом карбонильной группы и N-алкильным заместителем [148], как это происходит, если R содержит сильно электроотрицательный заместитель, например фтор [156], или когда возникают напряжения внутри цикла, как в случае лактамов с малыми циклами. Рассчитано, что переход из (E)-формы в более стабильную (Z)-форму будет происходить в девятичленных лактамах. Это предположение недавно подтверждено при рентгеноструктурных кристаллографических исследованиях 7—12-членных лактамов [157]. Следует еще выдвинуть обоснованное объяснение повышенной стабильности (Z)-изомера в случае ациклических вторичных N,N-алкиламинов и макроциклических лактамов. Напротив, N-ариламины показы-

вают повышенное содержание (*E*)-изомера (25—55%), но даже и в этом случае (*Z*)-изомер в общем более устойчив [150].

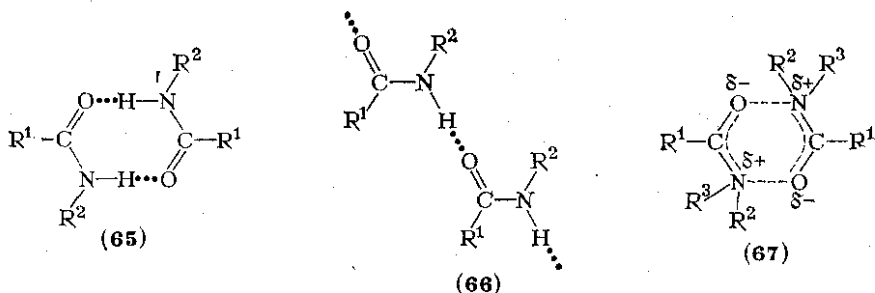
Преимущественное существование определенных конфигураций *N,N*-диалкиламидов легче объясняется с точки зрения пространственных взаимодействий, чем в случае *N*-моноалкилированных амидов. Так, *N*-метил-*N*-алкиламиды, которые имеют два возможных изомера (60) и (61), в ряду ацетамидов ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Et}$, *n*-Bu, цикло- C_6H_{11} , *изо*-Pr) содержат их в примерно равном соотношении. При этом в случае формамидов соотношение (60) к (61) составляет 65 : 35% (т. е. более объемистая алкильная группа расположена ближе к формильному атому водорода [158]). С другой стороны, если *R* — очень объемистая группа (например, R^1 -метил; $R^2 = \text{PhCH}_2$, цикло- C_6H_{11}), доля (*E*)-изомера возрастает вдвое [30% (60) : 70% (61)]/[159] (т. е. более объемистый *N*-алкильный заместитель теперь расположен ближе к кислороду карбонильной группы, так как для него стерические препятствия меньше, чем для мезитильной группы). Напротив, третичные *N*-приламиды, такие как *N*-алкилацетанилиды, существуют преимущественно в (*E*)-форме (т. е. фенильная группа находится в *транс*-положении по отношению к кислородному атому карбонильной группы) [150]. Детальное обобщение соотношения изомеров в этих и многих других вторичных и третичных амидах было проведено в обзорах [148, 150].



В силу прочности и планарности системы связей $\text{N}=\text{C}=\text{O}$ можно наблюдать медленное вращение вокруг других связей в молекуле амида. Так, обнаружена изомерия, обусловленная медленным вращением вокруг связей $\text{N}-\text{R}^3$ и $\text{R}^1-\text{C}(\text{O})$ в (62) [148, 60]. Когда R^1 или $\text{R}^2 = \text{Ph}$, ситуация сравнима с бифенилами. Так, в соединениях (63) и (64) бензольное кольцо расположено вне плоскости амидной группы и, предполагая вращение медленным,

молекула не будет иметь плоскости симметрии, а значит (63) и (64) будут иметь оптические изомеры. Барьер вращения для различных анилидов (63) составляет $\Delta G^\ddagger \approx 63-105$ кДж·моль⁻¹, но в случае бензамидов (64), так как карбонильная группа меньше, чем алкил R² в (63), барьер вращения примерно вдвое меньше ($\Delta G^\ddagger \approx 33-59$ кДж·моль⁻¹) [150]. Естественно, что медленное вращение, а следовательно, и изомерия наблюдались также и тогда, когда R¹ или R³ в (62) представляли собой не только фенильные, но и другие группы. Подобные соединения привлекли меньше внимания, однако ряд примеров приведен в работах [148, 160].

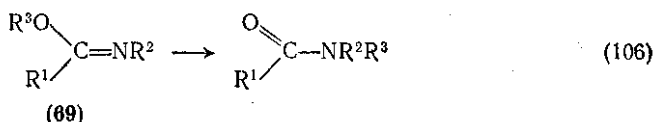
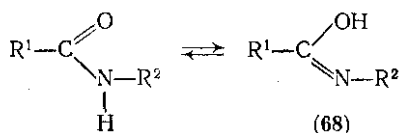
Существование стабильных и метастабильных изомеров, образующихся в результате медленного вращения связи, часто делает ЯМР-спектры амидов очень сложными. Другое осложняющее обстоятельство в структурных исследованиях амидов в конденсированной фазе, возникающее в силу их биполярного характера, связано с тенденцией амидов к ассоциации как между собой, так и с растворителем. Поэтому значения наблюдаемых физических параметров, таких как химические сдвиги при ЯМР-спектроскопии, частоты поглощения при ИК-спектроскопии или дипольные моменты, будут зависеть от концентрации амида в растворе и природы растворителя. В литературе хорошо описаны три типа межмолекулярных ассоциатов амидов: димеры и полимеры, образованные за счет водородной связи (65) и (66), а также диполь-дипольные димеры (67) [149]. Первые два типа относятся, конечно, только к первичным и вторичным амидам и образуются вследствие их кислотно-основных свойств (см. разд. 9.9.2.3). Возникновение третьего типа ассоциатов, вероятно, ограничено третичными амидами, для которых образование водородных связей невозможно. Амиды образуют также ассоциаты с молекулами растворителя; особенно легко образуются комплексы с ароматическими растворителями. Эти эффекты ассоциации рассматриваются в разд. 9.9.2.2 и 9.9.2.3.



Несмотря на тенденцию к ассоциации, значения дипольных моментов вторичных и третичных N-алкиламидов в газообразном состоянии [148] и в растворителях, таких как бензол, CCl₄ и диок-

сипи [161], оказались достаточно близки. Среднее значение дипольного момента для этих амидов $3,75 \pm 0,1D$. Таким образом, суммарное значение дипольного момента практически не зависит ни от природы растворителя, ни от моментов σ -связей различных алкильных заместителей.

По аналогии с кето-енольной таутомерией в качестве таутомерной формы первичных и вторичных амидов ранее постулировалась иминовая кислота (иминол) (68). Однако несмотря на значительные усилия, не было обнаружено физических доказательств существования такой структуры. При этом сложные эфиры иминовой кислоты (69) (т. е. алкил- или арилимидааты, иногда называемые эфирами иминолов (69)) — хорошо известные соединения, которые могут быть синтезированы с помощью ряда методов, включая алкилирование амидов (см. разд. 8.1.4 и 9.9.3.3). Хотя имидааты превращаются в более стабильные амиды в результате каталитической или термической перегруппировки {схема (106)}, обратная реакция не наблюдается. Это указывает на значительные различия в устойчивости двух изомеров.



9.9.2.2. Спектральные свойства амидов

В данном разделе представляется возможным дать лишь самый общий обзор данных об ИК-, УФ- и ЯМР-спектроскопии, а также о масс-спектрометрии данных соединений. За более детальной информацией следует обращаться к прекрасным монографиям и обзорам, которые цитируются в соответствующих разделах.

В инфракрасных спектрах амидов присутствует несколько характерных полос поглощения, используемых для целей идентификации [163]. Точное значение характеристических частот поглощения зависит от ряда факторов, и поэтому в табл. 9.9.1 приведены средние значения.

Во-первых, следует отметить, что положение полосы поглощения сильно зависит от условий регистрации спектра. Так, в конденсированной фазе первичные и вторичные амиды имеют тенденцию к ассоциации за счет образования водородных связей, и поэтому значения наблюдаемых частот заметно ниже, чем в разбавленных растворах и в газовой фазе, где амиды существуют в виде мономеров. Полоса валентных колебаний N—H первичных и

вторичных амидов, обладающая средней интенсивностью, расположена в области 3000—3500 см⁻¹. В случае первичных амидов эта полоса представляет собой дублет за счет расщепления на двух атомах водорода (Н—N—Н). Недавно удалось обнаружить присутствие *цис*-(E)- и *транс*-(Z)-изомеров вторичных амидов (см. разд. 9.9.2.1), каждому из них была приписана отдельная частота

Таблица 9.9.1. Характеристические частоты поглощения амидной группы в инфракрасной области

Характеристика полос: (а)—средняя интенсивность; (б)—очень интенсивные; (в)—антисимметричные колебания; (г)—симметричные колебания; (д)—(Z)-изомер; (е)—(E)-изомер.

Амид	Частоты, см ⁻¹				
	валентные колебания N—H ^(а) (свободная) (связанная)		(амидная полоса I) ^(б)		(амидная полоса II) ^(а)
			валентные колебания C=O (свободная) (связанная)		плоскостные деформационные колебания N—H
Первичный амид (—CONH ₂)	3540—3520 ^(в) 3400—3380 ^(г)	3360—3340 ^(в) 3200—3180 ^(г)	1690	1650	1620—1590 (свободная) 1650—1620 (связанная)
Вторичный амид (—CONHR)	3480—3440 ^(д) 3435—3395 ^(е)	3320—3270 ^(д) 3180—3140 ^(е)	1700—1670	1680—1635	1550—1510 (свободная) 1570—1515 (связанная)
Третичный амид (—CONR ₂)			1670—1630		
Лактамы (3—8-членные) ^(е)	3420	3220—3175	1780—1700	1740—1670	
(> 8-членные) ^(д)	3480—3440	3270—3220	1680	1680	

валентных колебаний N—H, причем для *транс*-изомера значение частоты было выше [163].

В ИК-спектрах первичных, вторичных и третичных амидов присутствует очень интенсивная полоса поглощения (полоса I) в области 1650—1700 см⁻¹, обусловленная валентными колебаниями C=O. Точное положение этой полосы зависит также от условий (фазового состояния) регистрации спектра. Исключение составляют лишь третичные амиды, которые не дают ассоциатов за счет водородных связей. Как правило, частота амидной полосы I ниже, чем частота поглощения, обусловленного валентными колебаниями других карбонильных групп, например кетонов. Это обусловлено тем, что связь C—O приобретает частично односвязный характер в результате делокализации неподеленной пары электронов азота (см. разд. 9.9.2.1). Положение полосы зависит также от наличия или отсутствия заместителей у атома азота и от их электроотрицательности. Например, при наличии N-фенильного заместителя частота валентных колебаний карбонильной группы увеличивается

приблизительно на 10 см^{-1} . Это указывает на частичную делокализацию неподеленной пары электронов азота на π -систему бензольного кольца. В связи с этим имеет место меньшее взаимодействие с карбонильной π -системой, которая поэтому становится более похожей на изолированную двойную связь.

Вторая по значимости для первичных и вторичных амидов полоса II имеет среднюю интенсивность и обусловлена главным образом плоскостными деформационными колебаниями N—H. Другие полосы поглощения менее характерны. Например, амидная полоса III в области $1300\text{—}1400 \text{ см}^{-1}$ (связана со смешанными колебаниями — валентные колебания C—N и деформационные колебания N—H) более надежно регистрируется в Раман-спектрах. Вместе с тем в области $650\text{—}1400 \text{ см}^{-1}$ обнаружены также полосы IV, V, VI [163].

Два фактора влияют на положение полос поглощения лактамов в ИК-области относительно их ациклических аналогов. Первый фактор связан с размером цикла, и, как правило, чем меньше цикл, тем выше частота колебаний $\text{C}=\text{O}$ (максимальный сдвиг для трехчленных лактамов $+83 \text{ см}^{-1}$). Аналогичный эффект наблюдался в случае лактонов. Второй фактор связан с изомерией относительно C(O)—N связи (см. разд. 9.9.2.1). Более стабильной для лактамов с малым размером кольца (от трех- до восьмичленных) является *цис*-(*E*)-форма, в то время как *транс*-(*Z*)-конфигурация преобладает в случае лактамов, содержащих кольца с числом членов более девяти. В то время как различия в структуре изомеров незначительно влияют на частоту колебаний $\text{C}=\text{O}$, влияние на частоту колебаний N—H существенно больше. Так, в случае от трех до восьмичленных лактамов, характеристическая частота поглощения N—H близка к *цис*-(*E*)-ациклическим амидам, в то время как для макроциклических лактамов эта частота соответствует *транс*-(*Z*)-ациклическим амидам [163] (см. табл. 9.9.1), ИК-спектры более сложных лактамов, которые относятся к гетероциклическим соединениям, описаны в обзоре Катрицкого [162]. Более подробная трактовка ИК-спектров поглощения амидов и лактамов приведена в книге Беллами [163].

Несколько характеристических полос поглощения амидной группы обнаружено в ультрафиолетовой области в диапазоне $125\text{—}250 \text{ нм}$ [107, 148]. Эти полосы маркированы (по мере уменьшения длины волны) как W, R_1 , V_1 , R_2 и Q. Полосы R_1 и R_2 обнаружены только в спектрах в газовой фазе, а на полосу Q (в вакуумной УФ-области) часто накладывается поглощение алкильных групп. Таким образом только полосы W и V_1 представляют интерес для химиков-органиков; их характеристики приведены в табл. 9.9.2.

Что касается влияния заместителей, имеются лишь данные о том, что наличие N-метильного заместителя приводит к сдвигу поглощения в длинноволновую область с одновременным увеличением интенсивности полосы [164].

Недавно из данных по циркулярному дихроизму получена дополнительная информация об электронной структуре амидной группы нескольких оптически активных амидов. Эти данные находятся в соответствии с простым УФ-поглощением; при этом наблюдаются обе полосы поглощения W и V_1 . Полоса W , которая часто имеет недостаточную интенсивность для обнаружения в УФ-спектре поглощения, надежно регистрируется этим методом.

Исследования амидов методом ядерного магнитного резонанса рассматриваются в двух недавних обзорах [148, 150]. Представляют интерес два главных аспекта в ЯМР-спектрах амидов: во-первых, расщепление между магнитными ядрами ^{14}N и соседними

Таблица 9.9.2. Ультрафиолетовые спектры поглощения амидов в растворе

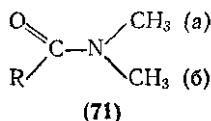
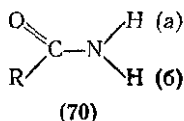
Полоса	Переход	Коэффициент экстинкции, моль $^{-1}$ ·см $^{-1}$	Длина волны, нм
W	$n \rightarrow \pi^*$	100	210—220 ^(a)
V_1	$\pi \rightarrow \pi^*$	8000	170—188 ^(b)

^(a) Не очевидно для третичных амидов из-за наложения других поглощений.

^(b) Эта полоса сдвигается в область больших длин волн, когда рядом с амидной группой имеется π -электронная система.

протонами и, во-вторых, различные химические сдвиги одинаковых N-заместителей, обусловленные *цис/транс*-изомерией относительно связи $\text{C}(\text{O})-\text{N}$.

Наиболее распространенный изотоп азота ^{14}N (99,6%) имеет электрический квадрупольный момент, так как его ядра имеют спин $+1$. К сожалению, скорость релаксации квадрупольного ядра того же порядка, что и временная шкала ЯМР. В связи с этим расщепление между азотом и соседним протоном ($J_{\text{N-H}}$ 65 Гц) реализуется в виде широкого сигнала поглощения (10—100 Гц) промежуточной формы между триплетом 1:1:1, ожидаемым при полном расщеплении, и синглетом, наблюдаемым при отсутствии расщепления. Однако с помощью техники подавления спин-спинового взаимодействия можно сузить широкое поглощение до синглета. Поглощение, возникающее на ядрах ^{15}N [спин $+1/2$ и, следовательно, отсутствует квадрупольный момент], имеет более простой характер. Однако в связи с малой распространенностью изотопа ^{15}N (0,37%) для его регистрации необходима специальная техника.



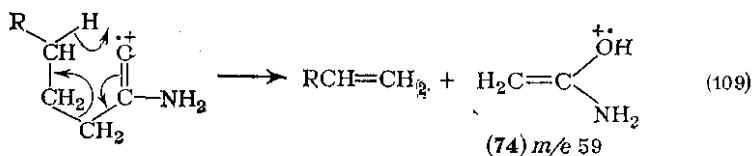
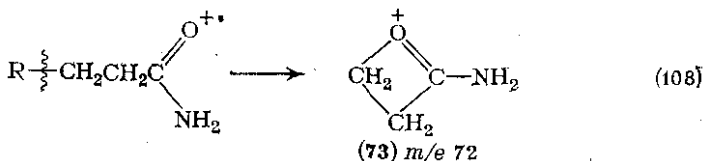
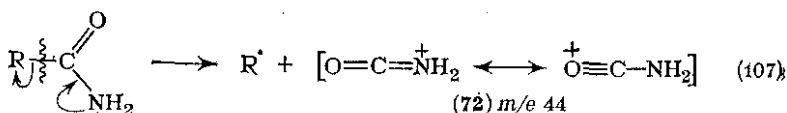
Затрудненность вращения вокруг связи $\text{C}(\text{O})-\text{N}$ (см разд. 9.9.2.1) делает неэквивалентными протоны (а) и (б) первичных амидов (70) и метильные протоны (а) и (б) третичных ами-

ов (71), что вызвано диамагнитной анизотропией карбонильной группы. Таким образом протоны Н(а) и Н(б) будут иметь различные химические сдвиги, если скорость вращения вокруг связи С(О)—N будет медленной во временном диапазоне ЯМР. В работе [150] рассматривается несколько методов, пригодных для отнесения химических сдвигов протонов Н(а) и Н(б). Достаточно сказать, что более экранированным из двух протонов считается протон, расположенный ближе к карбонильной группе [Н(а)], хотя это правило приобретает обратный смысл при использовании ароматических растворителей. Различные константы спин-спинового взаимодействия ^1H — ^1H и ^{15}N — ^1H для ряда формамидов и ацетамидов приведены в виде таблиц в работе [148]. Типичный пример величин: для (70) — $J_{\text{H(а)}-\text{H(б)}} 2 \text{ Гц}$ и $J_{^{15}\text{N}-\text{H(а)}} -95 \text{ Гц}$; для (71) — $J_{\text{H(а)}-\text{H(б)}} < 0,1 \text{ Гц}$ и $J_{^{15}\text{N}-\text{H(а)}} +1,2 \text{ Гц}$.

При определении химических сдвигов амидов следует учитывать два специфических эффекта влияния растворителя. Первый эффект связан с превращением ассоциатов молекул амидов в мономеры при переходе от концентрированного раствора к разбавленному (подобно эффекту, уже описанному для ИК-спектров). Второй эффект, вероятно обусловленный комплексообразованием, проявляется в значительном сдвиге сигналов N-метильных протонов в сторону сильных полей при использовании ароматических растворителей, например бензола [148, 150]. Важными областями применения ЯМР-спектроскопии являются, как уже отмечалось в разд. 9.9.2.1, определение высоты барьера вращения вокруг связи С(О)—N, определение соотношения *цис*, *транс*-изомеров и обнаружение других изомеров, возникающих за счет медленного вращения вокруг связей N—R и R—C(О). ЯМР нашел также применение при изучении комплексов амидов с кислотами Льюиса, при изучении протонирования и образования комплексов с ароматическими соединениями (см. разд. 9.9.2.3).

Характер фрагментации при масс-спектрометрии алифатических амидов имеют черты, типичные как для карбонильных соединений, так и для аминов [165, 166]. В случае первичных алифатических амидов важнейшим типом фрагментации является разрыв связи, расположенной в α-положении по отношению к карбонильной группе, с образованием иона (72) ($m/e 44$) {схема (107)}. Оказалось, что этот процесс не зависит от того, происходит ли первоначальная ионизация за счет неподеленной электронной пары кислорода или азота. Многие первичные амиды дают также пик средней интенсивности с $m/e 72$, вероятно соответствующий иону (73), который образуется за счет разрыва связи С—С, находящейся в γ-положении к карбонильной группе (схема (108)). Как и в случае других карбонильных соединений, порождающих по крайней мере три атома углерода в алкильной цепи, перегруппировка МакЛафферти играет важную роль. Она заключается в миграции водорода от γ-углеродного атома к атому кислорода карбонильной группы с последующим β-разрывом

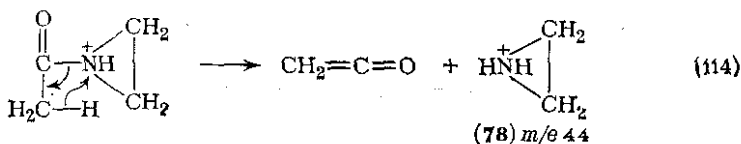
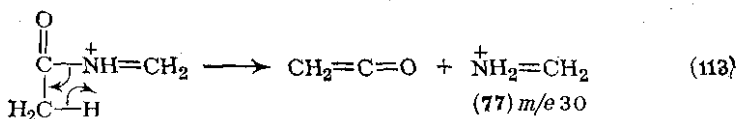
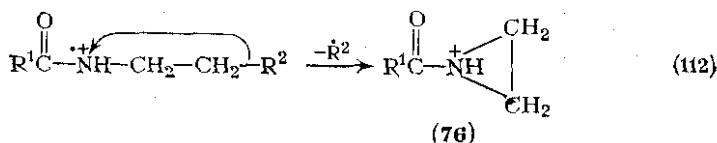
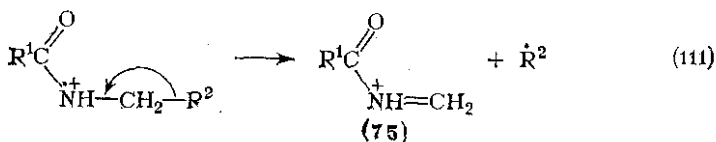
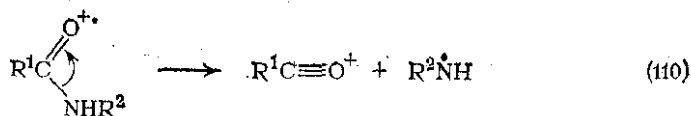
связи С—С, как показано на схеме (109). При этом образуется ион (74) (m/e 59), которому обычно соответствует наиболее интенсивный пик в спектрах высших гомологов первичных алифатических амидов.



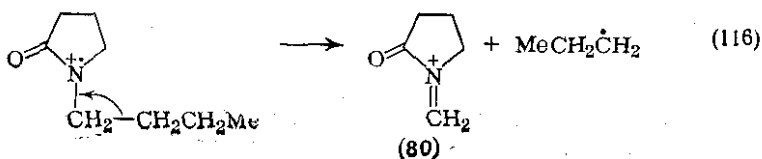
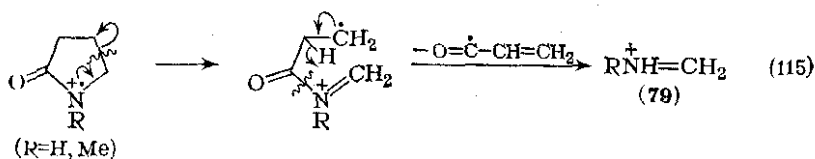
В случае вторичных и третичных амидов существует дополнительная возможность фрагментации боковой N-алкильной цепи. Эти соединения распадаются по направлениям, уже установленным для алифатических аминов. Первый тип фрагментации вторичных и третичных амидов основан на расщеплении связи у углерода, находящегося в α -положении по отношению к кислороду или азоту {схемы (110) и (111) соответственно}. Второй тип фрагментации связан с расщеплением связи у углерода, расположенного в β -положении к азоту {схема (112)}. Однако ионы (75) и (76) редко удается наблюдать, так как если заместитель R имеет атом водорода при α -, β - или γ -углеродных атомах, то протекает перегруппировка, включающая миграцию водорода и элиминирование кетена с последующим образованием ионов (77) и (78) соответственно {схемы (113) и (114)}. Такие превращения хорошо известны для вторичных аминов.

Сравнительно недавно показано, что первичным процессом распада бензамидов и нафтиламидов является отщепление ароматического атома водорода от молекулярного иона, в связи с чем пик $M^+ - 1$, как правило, достаточно интенсивен [167]. Исследования амидов специального строения, таких как N-циклоалкиламиды и стероидные амиды, проведены Джерасси с сотр. [165].

Изучены также различные пяти- и шестичленные лактамы и их N-алкильные производные (Me, n-Pr и n-Bu) [168]. В случае пирролидона и его N-метильных производных, кроме высших



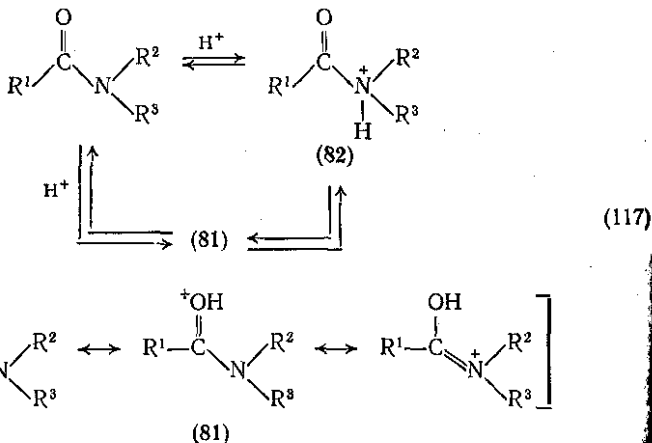
алкильных производных, происходит α -разрыв с последующей миграцией водорода и разрывом связи $\text{C}(\text{O})-\text{N}$ с образованием иона (79) {схема (115)}. Однако для высших N-алкильных производных преобладающим процессом является α -расщепление в алкильной боковой цепи с образованием иона (80) {схема (116)}.



9.9.2.3. Кислотно-основные свойства.

В соответствующих условиях амиды ведут себя как слабые основания или как очень слабые кислоты. Таким образом, амиды можно рассматривать как слабые амфотерные соединения. Эти свойства амидов проявляются в способности к образованию комплексов за счет водородных связей как при самоассоциации, так и с другими донорами и акцепторами. Амиды легко образуют также комплексы с различными кислотами Льюиса и с солями металлов. Подробный обзор по всем этим свойствам (до 1970 г.) был составлен Хомером и Джонсоном [149].

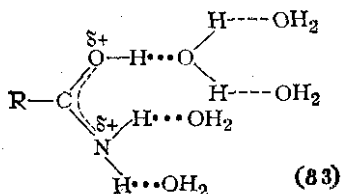
Амиды являются более слабыми основаниями, чем другие амिनосоединения, что связано, как уже указывалось, с делокализацией электронов вдоль цепи O, C, N в амидной группе. Это также делает атомы O и N потенциальными местами для протонирования, что приводит к образованию сопряженных кислот альтернативного строения (81) и (82). Атом азота аминогруппы обычно является более основным, чем карбонильный кислород, однако равновесие в этом случае может быть сдвинуто в сторону O-сопряженной кислоты (81) за счет вклада канонических структур {схема (117)}. Криоскопические исследования показали, что даже в сильно кислых условиях происходит только монопротонирование. Что касается направления протонирования, которое было



спорным вопросом, то теперь в основном установлено, что протонируется атом кислорода [149, 169]. Наиболее убедительные доказательства этого факта были получены при исследовании методом ЯМР немеченых [149] и содержащих ^{15}N [170] соединений в концентрированных кислотах. При этом сигнал метильной группы N-метилацетамидов и N-метилбензамидов обнаруживался в виде дублета (за счет спин-спинового взаимодействия с одним

протоном при азоте) вместо триплета, ожидаемого при наличии группировки $+NH_2Me$. Аналогичные заключения сделаны в случае первичных и третичных амидов, а также пиридонов-2 в концентрированной серной и фторсульфоновой кислотах. В пользу этих выводов говорят данные ИК- и УФ-спектров [149], в том числе данные по борфторидам отдельных амидов, полученных из алифатических амидов и безводной HF/BF_3 [171]. Возможность образования N-сопряженных кислот продолжает рассматриваться для более разбавленных кислых растворов (когда быстрый обмен и сниженный барьер вращения вокруг связи $C-N$ делают исследование методом ЯМР не однозначными [170]). Однако последняя интерпретация данных УФ-спектроскопии [172], анализ данных по скоростям обмена амидного протона при кислотном катализе [173] и по скоростям кислотного гидролиза амидов [174] (см. разд. 9.9.3.1) говорят в пользу преимущественного образования O-сопряженных кислот даже в разбавленных кислотах.

Хотя соли амидов можно получать с использованием безводной HF/BF_3 [171], для значительного протонирования в растворе нужны умеренно или очень сильные кислоты, где требуется применение функций кислотности. Установлено также, что протонирование большинства амидов (первичных, вторичных и третичных) описывается особой функцией кислотности, обозначаемой символом H_a . Функция H_a была вычислена для нескольких минеральных кислот с использованием замещенных бензамидов в качестве индикаторов. Обобщенные данные по водной H_2SO_4 и водной HCl при $25^\circ C$ приведены Хомером и Джонсоном [149], а величины H_a для водной $HClO_4$ при $25^\circ C$ были представлены в работе [175]. Важной характеристикой величин H_a является их слабая зависимость от кислотности растворителя, что указывает на то, что степень связывания протона амидами с увеличением кислотности значительно ниже, чем для большинства других слабых оснований (например, первичные амины используются для определения H_0). Эти различия вытекают в основном из очень сильного высаливания амид-катиона (83), которое можно качественно интерпретировать как доказательство того, что амид-катионы сильно сольватированы [176].



Величины основности (pK_a) многих амидов были приближенно рассчитаны для кислых водных растворов, исходя из величин H_a в точке 50% протонирования. Обобщение этих данных проведено в работе [149]; позднее были опубликованы значения

для замещенных ацетанилидов и N-алкилбензамидов [177]. Поскольку в случае вторичных и третичных амидов отклонения от величин H_a , определенных с использованием первичных амидов как индикаторов невелики, значения pK_a для всех трех классов соединений являются достаточно точными. Основность в водном растворе обычно лежит в диапазоне pK_a от $-0,3$ до $-3,5$ (табл. 9.9.3), при этом требуется 10–65% (по объему) H_2SO_4 для 50% протонирования. Ацетамид [$pK_a = 0,35$, т. е. 50% протонирования в примерно 12% (по объему) H_2SO_4] — одно из самых сильных оснований, тогда как бензамид ($pK_a = 1,5$, т. е. 50% протонирования в примерно 35% H_2SO_4), и ацетанилид ($pK_a = 1,45$), как и ожидалось, слабее. Наличие N-алкильных заместителей обычно увеличивает основность за счет индуктивного эффекта, давая последовательность: первичные < вторичные \approx третичные.

Таблица 9.9.3. Константы основности амидов

Амид	$-pK_a$	Амид	$-pK_a$
Бензамид	1,54	Пропионамид	0,6
n-Метоксибензамид	1,22	Бутирамид	0,75
n-Хлорбензамид	1,75	N-Метилацетамид	1,0
m-Нитробензамид	2,10	N-Изобутилацетамид	0,42
p-Нитробензамид	2,3	N-n-Бутилацетамид	0,29
3,5-Динитробензамид	3,06	Ацетанилид	1,43
N-Метилбензамид	1,5	4-Гидроксиацетанилид	0,89
N-Трифторэтилбензамид	3,13	4-Хлорацетанилид	1,63
N-Диметилбензамид	1,2	4-Нитроацетанилид	2,16
Ацетамид	0,35		

Основность амидов определяли в неводных растворителях (главным образом в уксусной кислоте) с помощью титрования методом индикаторов. Особенно важны эти измерения для алифатических амидов, которые не дают подходящих УФ-спектров. Показано [178], что уравнение (118) описывает связь значений pK_a в уксусной кислоте и в воде для многих органических оснований, включая амиды. Однако, Хомер и Джонсон [149] считают, что уравнение (118) завышает значения pK_a (H_2O) примерно на 0. Методика титрования была применена к лактамам, у которых основность возрастает по мере увеличения размера кольца, и остается постоянной ($pK_a(H_2O) \approx 0,52$) для лактамов с восьмичленными и с большими циклами [179]. Основность амидов в среде хлорная — уксусная кислота определена также непрямым методом с помощью индикаторов. По этой методике находят константы диссоциации, из которой можно определить $pK_a(H_2O)$, как описано в работе [149].

$$pK_a(H_2O) = pK_a(HOAc) + 1,7 \quad (118)$$

Систематическая оценка влияния заместителей на основность с помощью принципа линейного соотношения свободных энергий

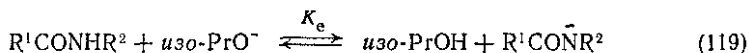
широко не проводилась, за исключением бензамидов и анилидов. Показано [149], что константы диссоциации для алкиламидов в уксусной кислоте приблизительно коррелируют с $\sigma^*(\rho^* - 1,2)$. Хотя отмечен и ряд существенных расхождений. Значения pK_a *мета*- и *пара*-замещенных бензамидов ($\rho = 0,78$) [149], *N*-этилбензамидов ($\rho = 0,95$) [180] и ацетанилидов ($\rho = 1,35$) [177a] лучше согласуются с σ , чем с σ^+ , несмотря на *O*-протонирование, однако pK_a *N*-2,2,2-трифторэтилбензамидов лучше коррелируют с $\sigma^+(\rho = 0,80)$ [180].

В противоположность исследованию основных свойств, имеется гораздо меньше количественных данных по способности амидов действовать как слабые кислоты. Для значительной ионизации требуется использование концентрированных щелочных растворов, к которым приложима функция кислотности H_- , характеризующая перенос протона; основные трудности при измерении воз-

Таблица 9.9.4. Константы кислотности амидов

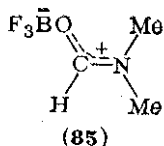
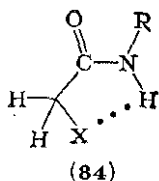
Амиды	pK_a	Амиды	pK_a
Бензамид	$> 19,0$	Бензанилид	16,53
Ацетанилид	17,59	<i>n</i> -Нитробензанилид	15,85
Фенилацетанилид	17,31	<i>n</i> -Бромбензанилид	15,73
Формамид	17,20	Форманилид	15,56
Феноксиацетамид	17,20	Трихлорацетанилид	9,98
<i>n</i> -Бромбензамид	17,13	Трифторацетанилид	9,51

никают из-за отсутствия подходящего УФ-поглощения у алкиламидов. Однако K_e для равновесия (119) в изопропанол-е была измерена [181] при использовании в качестве индикатора 4-нитрофениламина. Показано [182], что из этих данных можно получить приближенные значения pK_a с помощью соотношения $pK_a = 18,31 - pK_e$. Отдельные величины, полученные таким способом, приведены в табл. 9.9.4, наряду с данными для трихлор- и трифторацетанилида, полученными с помощью более надежного потенциометрического метода.



В соответствии с их кислотно-основными свойствами амиды действуют как доноры или акцепторы протона при образовании водородных связей. Важным проявлением способности к образованию водородных связей является самоассоциация в концентрированных растворах, когда каждая молекула амида является донором и акцептором при возникновении водородной связи (только у первичных и вторичных амидов). Этот факт можно легко наблюдать, так как происходит уменьшение ν_{NH} и $\nu_{C=O}$ при переходе из газовой в конденсированную фазу [183]. Как в случае протонирования и образования комплексов с металлами, умень-

шение $\nu_{\text{C=O}}$ является доказательством того, что атом кислорода карбонильной группы действует как акцептор водорода; это подтверждается для формамида и N-метилацетамида сдвигами в ЯМР-спектрах на ядрах ^{14}N и ^1H [184]. Возможно образование двух типов структур: линейного полимера (66), например из N-метилацетамида, и циклического димера (65), обычного для лактамов и некоторых других амидов. Для образования циклического димера требуется *цис*-конформация N—H и карбонильной группы относительно связи C—N, в то время как преобладающей формой, за исключением лактамов, является *транс*-. Хотя известно [153], что только при наличии очень объемистых N-заместителей образуется значительная доля *цис*-изомера, Девис и Томас [185] показали, что тип ассоциации не обязательно определяется преимущественной конфигурацией свободного амида; это означает (как и в случае протонирования), что доля *цис*-формы в равновесии заметно увеличивается при образовании водородной связи. Таким образом, представляется затруднительным выдвигать предположения о типе и степени образования комплекса (за исключением прочных ассоциатов из *цис*-лактамов). Имеются исключения из правил, например N-метилтрихлорацетамид и N-метилацетамид, оба *транс*-изомеры, образуют соответственно циклический димер и линейный полимер [185]. Кроме того, образование внутримолекулярных водородных связей (84) может снижать олигомеризацию вторичных амидов, имеющих полярные (например, F, MeO) α -заместители [156]. Тем не менее многие константы ассоциации (вместе с термодинамическими данными) измерены и полученные результаты обобщены в обзоре [149]. Подобное образование водородных связей невозможно для третичных амидов, однако предполагается [186], что затрудненность внутреннего вращения в этих соединениях происходит из-за диполь-дипольного взаимодействия (67), которое аналогично взаимодействию амидов с ароматическими растворителями [187].



Хорошо известно также, что амиды образуют комплексы с другими соединениями, способными образовывать водородные связи. Взаимодействие с фенолами (в особенности), аминами, тиолами изучено количественно; константы связывания приведены в обзоре [149]. Амиды образуют также водородные связи с трихлорметаном; процесс конкурирует с димеризацией и препятствует связыванию амидов с другими веществами [188]. Количественная степень образования водородной связи можно связать как с кислотностью донора, так и с основностью акцептора. Например, фе

полы > амины, при этом Арнет с сотр. [189] обнаружили удовлетворительно линейную зависимость между энтальпией образования водородной связи при взаимодействии *n*-фторфенола с несколькими амидами и их тепловой протонирования HFSO_3 ; авторы, однако, предупредили, что указанная зависимость является эмпирической [189]. В противоположность поведению амидов в качестве акцепторов водородной связи, много меньше известно о способности амидов выступать в качестве доноров водородной связи, за исключением констант связывания *N*-метилацетамида с несколькими O, N и S-акцепторами [190].

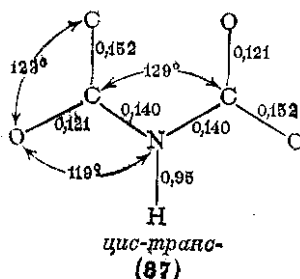
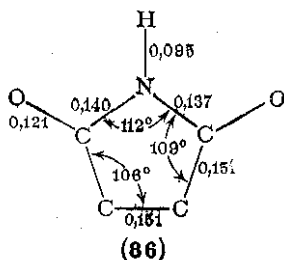
Хорошо установлено, что амиды и лактамы легко образуют комплексы с кислотами Льюиса и солями металлов [149]. Спектральные свойства говорят о предпочтительности координации с атомами O, а не с N. Комплексы 11 амидов (первичных, вторичных и третичных) с BF_3 , BCl_3 и TiCl_4 описаны Жераром и др. [191]. Фактическое отсутствие водородной связи (на это указывает постоянство ν_{NH} в спектрах в растворе и в нуйоле) по сравнению со свободными амидами указывает на образование O-комплекса. Кроме того в ПМР-спектре комплекса ДМФА — BF_3 обнаружено два отдельных сигнала метильной группы, возникших в результате взаимодействия с формильным водородом, как и ожидалось для структуры (85). Получены также аддукты BF_3 с замещенными бензамидами, ϵ -капролактамом и *N*-метил- ϵ -капролактамом, и сделано заключение, что и они представляют собой O-комплексы [149]. Много внимания уделено исследованию взаимодействия амида с третичными амидами в CCl_4 [192]; понижение $\nu_{\text{C=O}}$ рассматривалось, как доказательство координации по атому кислорода. Это противоречило, однако, данным по комплексам с BF_3 , где наблюдалось незначительное изменение в $\nu_{\text{C=O}}$, а уширение публета $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ в ПМР-спектре *N,N*-диметилпропионамида с I_2

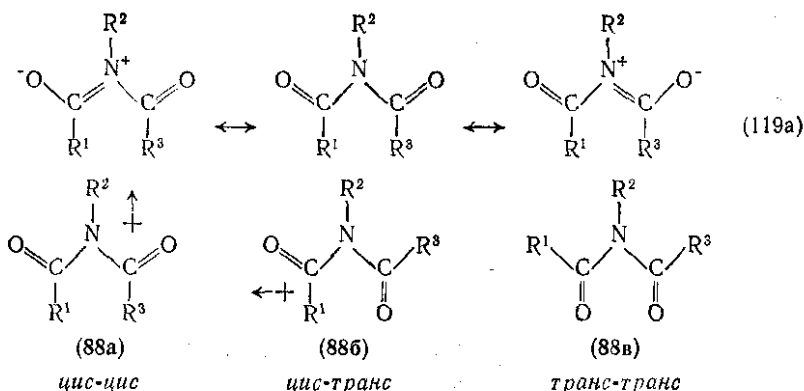
CCl_4 указывало на дополнительные слабые взаимодействия. Опубликованы также константы равновесия и термодинамические данные для аддуктов этих третичных амидов с иодом [192]. Эти параметры не зависят от структуры амида и значения $K = 2,91$ моль⁻¹, $\Delta H = -15,5$ кДж·моль⁻¹, и $\Delta S = -43,5$ Дж·К⁻¹·моль⁻¹, для ДМФА — I_2 являются типичными. В обзоре [149] описано также большое количество комплексов амидов с металлами (главным образом третичных амидов и алкиллактамов). В образовании комплексов могут участвовать как переходные, так и непереходные металлы, включая соли щелочных металлов. Как правило, в ИК-спектрах обнаружено понижение $\nu_{\text{C=O}}$ по сравнению со свободными амидами, что рассматривается как доказательство O-координации. Это подтверждается недавно опубликованными данными о том, что соли Li^+ повышают барьер вращения вокруг связи $\text{C}(\text{O})-\text{N}$ диметилацетамида (ДМА) [193], а также наличием сдвигов в ¹⁴N- и ¹H-ЯМР-спектрах комплексов ZnCl_2 с формамидом и *N*-метилацетамидом [184]. ДМА, видимо, является универсальным лигандом, и Бул с сотр.

[194] получил и охарактеризовал его комплексы с 14 различными металлами, например $[\text{Cr}(\text{DMA})_6](\text{ClO}_4)_3$ и $[\text{Zn}(\text{DMA})_2]\text{Br}_2$. ДМА также образует октаэдрические комплексы с $\text{Ni}(\text{II})$ и $\text{Cr}(\text{III})$ [195a], а в случае $\text{Co}(\text{II})$ известны октаэдрические и тетраэдрические комплексы [195b]. Спектральные данные об искажениях в последних могут указывать на слабую дополнительную N-координацию. Подробно изучено комплексообразование лактамов (главным образом ϵ -капролактама, γ -бутиролактама и N-метил- γ -бутиролактама) [196]; в ряде случаев получены гексакоординированные октаэдрические комплексы. N-Метил- γ -бутиролактама давал также комплексы со многими непреходными металлами, включая соли щелочных металлов [196]. Большинство комплексов легко разлагается под действием воды, однако диметилформамидопентаамин- $\text{Co}(\text{III})$ достаточно устойчив, так что происходит легкий, катализируемый щелочью, гидролиз амидного лиганда [197]. Эта реакция близка по существу к ферментативному гидролизу пептидов (см. разд. 9.9.3.1).

9.9.2.4. Структура и спектры имидов

Из данных рентгеноструктурных исследований [198] известно, что кольцо сукцинимиды имеет плоское строение (за исключением водородного атома при азоте, который отстоит на 0,015 нм от плоскости), как показано в (86) (указаны углы и длины связей в нем для кристаллического сукцинимиды). В то же время по данным дифракции электронов [199] ациклический имид — диацетамид имеет *цис-транс*-конфигурацию с двугранным углом около 36° между двумя карбонильными группами, как показано в (87) для водного диацетамида. Длины связей $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}-\text{N}$ близки для обеих структур (0,121 и 0,140 нм соответственно), а кратность связи $\text{C}(\text{O})-\text{N}$ составляет примерно 1,38, т. е. эта связь имеет меньшую двосвязанность, чем в амидах. Это согласуется с тем, что в имидах неподеленная пара электронов азота распределяется между двумя карбонильными группами. Найденная кратность связи находится в хорошем соответствии с предсказанием, основанном на теории валентных связей, согласно которой кратность связи в трех основных резонансных формах {схема (119a)}, имеющих плоское строение, составляет величину около 1,33.





Как и в случае амидов, частично двоевязанный характер связи $C(O)-N$ приводит к возникновению конфигурационных изомеров. Триema возможными изомерами (названными по положению карбонильной группы относительно связи $N-R^2$ и имеющими плоское строение) являются *цис-цис* (88a); *цис-транс* (88б) и *транс-транс* (88в). К сожалению, еще не проведено детальное изучение барьеров вращения, однако примеры изомеров каждого типа были обнаружены с помощью измерений ИК-спектров и дипольных моментов [7, 8]. *транс-транс*-Форма является наименее вероятной, так как расстояние между двумя атомами кислорода составляет около 0,250 нм. Однако диацетамин все же существует в *транс-транс*-форме в твердом состоянии, но превращается в более стабильную *цис-транс*-форму в растворе [200]. N-Ацетиллактамы также имеют *цис-транс*-конфигурацию, в то время как *цис-цис*-формы являются единственными возможными для имидов с малыми заместителями. Изомеры с *цис-цис*-конфигурацией (например, сукцинимид) имеют очень низкий дипольный момент (около 1,5D), так как моменты связей сильно компенсируют друг друга, оставляя значительный момент вдоль связи $N-R$ (88a). В случае шестичленных колец, где угол между двумя копланарными карбонильными группами уменьшается, большой вклад вдоль оси связи R^2 вносит момент связи карбонильных групп, который увеличивает общий дипольный момент до величины около 2,6D. Имиды с *транс*-конфигурацией имеют большую величину дипольного момента (около 3,0D) в направлении, обозначенном на формуле (88б), так как моменты связей вдоль оси $N-R^2$ сильно компенсируются, оставляя остаточный компонент от одной карбонильной группы, перпендикулярный к оси $N-R^2$. Некоторые величины дипольных моментов приведены в виде таблиц в работах [7, 8]. Противоположность амидам растворитель может заметно влиять на величину дипольного момента имидов [201], хотя причины такого различия в поведении неясны.

и в случае амидов, влияние растворителя является существенным при определении характеристических частот поглощения

имидов в ИК-области, так как имеется сильная тенденция к образованию водородных связей как в концентрированных растворах, так и в твердом состоянии. В разбавленных растворах, где имиды главным образом находятся в мономерной форме, наблюдается, как правило, уменьшение частоты поглощения, что аналогично эффекту, наблюдаемому для амидов. Основные характеристические частоты в ИК-спектрах имидов (табл. 9.9.5) связаны с валентными колебаниями N—H ($3000\text{—}3500\text{ см}^{-1}$) для незамещенных соединений и валентными колебаниями C=O группы ($1700\text{—}1800\text{ см}^{-1}$) для всех классов имидов. В концентрированных растворах наблюдается широкая полоса поглощения N—H. В твердом состоянии появляется две полосы поглощения в этой

Таблица 9.9.5. Характеристические частоты поглощения имидов в инфракрасной области

Характеристика полос: (а) — сильная интенсивность; (б) — средняя интенсивность; (в) — резонанс Ферми.

Имиды	Частоты, см^{-1}		
	валентные колебания N—H(а)	валентные колебания C=O	
		$\nu^{(б)}_{\text{сим}}$	$\nu^{(а)}_{\text{антисим}}$
Ациклические	3280—3200	1740—1720	1720—1700
Циклические			
Пятичленные			
(свободная)	3430	1750	1730
(связанная)	3190	1770	1700
	3080 (в)		
Шестичленные			
(свободная)	3390	1740	1730
(связанная)		1700	1670
Фталимид			
(свободная)		1780—1770	1750—1710

области, одна из которых приписывается резонансу Ферми для других более низких полос спектра [8, 163]. Однако в разбавленных растворах колебания N—H регистрируются в виде очень интенсивной полосы поглощения между 3200 и 3425 см^{-1} . В отличие от амидов полоса колебаний карбонильной группы в имиде регистрируется в виде дублета. Это наблюдается даже в случае фталимида, в котором обе карбонильные группы находятся в одной плоскости и в одинаковом окружении. Образование дублета приписывают механическому взаимодействию двух карбонильных групп, которое соответствует симметричным (более высокая частота, средняя интенсивность) и антисимметричным (более низкая частота, очень сильная интенсивность) колебаниям [1]. Разность частот этих двух линий зависит от степени копланарности карбонильных групп и от угла между ними. Максимальная разность частот составляет около 70 см^{-1} , однако уменьшение у

между карбонильными группами или увеличение степени отклонения от копланарности ослабляет взаимодействие, а следовательно уменьшает и расстояние между линиями. Так как различия в этих факторах зависят от степени взаимодействия и от влияния заместителей, то трудно делать общие выводы о положении этих полос поглощения, и, следовательно, значения, представленные в 9.9.5, являются очень приблизительными. Информация об спектрах отдельных соединений может быть найдена в некоторых опубликованных обзорах [7, 8] и в монографии Беллами [163].

Ультрафиолетовые спектры имидов, как и в случае амидов, содержат полосу поглощения средней интенсивности между 175 и

Таблица 9.9.6. Ультрафиолетовые спектры поглощения имидов

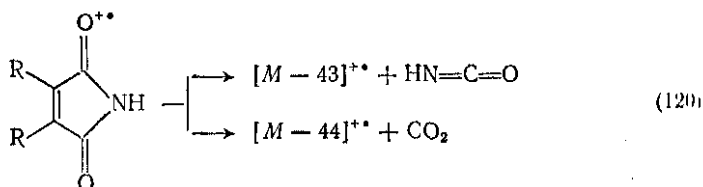
Имиды	$\lambda_{\text{макс}}$, нм	$\epsilon \cdot 10^{-3}$
алифатические	178	8
Ароматические	207—216	
Одноточечные циклические	190—205	12—14
Бифенил	216	15
Фенил	223	13
Фенил	217	40
Фенил	230	17
Фенил	238	11
Ароматическими	216—219	9—11

м, обусловленную, по-видимому, $\pi \rightarrow \pi$ -переходом в двойной карбонильной группы. Типичные примеры представлены в 9.9.6; данные по другим соединениям представлены в виде ц в двух обзорах [7, 8]. Приблизительное удвоение коэффициента молярной экстинкции ϵ по сравнению с амидами приписывается присутствию двух карбонильных групп. Поглощение, обусловленное $n \rightarrow \pi^*$ -переходами, пока не обнаружено. В обзоре [8] даны кривые дисперсии оптического вращения ряда оптически-активных имидов (например, N-замещенных фталимидов, иминовой и малеинового кислот).

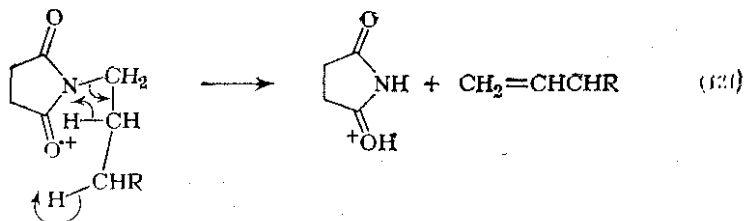
Как и в случае амидов, на ЯМР-спектры незамещенных имидов оказывает влияние ядерный квадрупольный момент ядер ^{14}N . Из-за этого сигнал N—H часто широк (около 9 Гц), и иногда трудно обнаружить [8]. В случае фталимида наблюдается спин-спиновое взаимодействие протона N—H и ядер ^{15}N ($J(^{15}\text{N}—^1\text{H}) \approx 93$ Гц, $J(^{13}\text{C}—^1\text{H})$ 141 Гц) [202]. ПМР-спектры не исследовались недостаточно систематически, однако можно отметить некоторые тенденции. Например, константа спин-спинового взаимодействия между соседними метиленовыми протонами алифатических имидов составляет 18,5 Гц для пятичленных колец, уменьшается до 16,4 Гц для шестичленных колец. Кроме того, отмечено, что химический сдвиг протонов в положении 2 и

3 циклических иминов, таких как сукцинимид и маленимид, смещен на $0,33 \text{ млн}^{-1}$ в сторону сильных полей по сравнению с соответствующими сдвигами в циклических ангидридах. Вместе с тем на величину химических сдвигов не влияет замещение N-положения алкильными группами. Однако введение N-аллильного заместителя вызывает уменьшение сдвига на $0,17 \text{ млн}^{-1}$ [203]. Ароматические растворители, такие как бензол, вызывают смещение химических сдвигов протонов в сторону сильных полей примерно на 1 млн^{-1} [204]. Несколько других примеров ЯМР-спектров иминов приведено в обзоре [8].

Данные о масс-спектрометрии незамещенных иминов крайне скудны. Среди немногих изученных примеров можно отметить фталиимид и малеимид. В обоих случаях распад молекулярного иона протекает по двум направлениям с отщеплением либо HNCO , либо CO_2 (схема 120) [205]. Такое необычное отщепление CO_2 , которое отмечается также и в случае N-замещенных фталиимидов [205, 206], как полагают, происходит за счет переноса кислорода через кольцо, а не в результате изомеризации до изоимида перед отщеплением. Другие исследования касались главным образом N-алкилзамещенных иминов, где кроме обычной фрагментации алкильной боковой цепи (ср. амиды, разд. 9.9.2.2) происходит интересный двойной перенос водорода в молекулярном ионе имида с последующим элиминированием радикала олефина {схема (121)} [1686]. В случае N-замещенных малеимидов наряду с обычной фрагментацией боковой цепи наблюдался разрыв иминого цикла с потерей CO , H и N [207]. Единственная работа по ациклическим имидам посвящена диацетамиду, который под действием электронного удара подвергался скелетной перегруппировке [208].



(R = H или R-R = C_4H_4)



По своим кислотно-основным свойствам имины значительно отличаются от амидов, что является следствием возможной делокализации неподеленной пары электронов азота на дополнительные

группы. Так, имидазы, как правило, являются более сильными кислотами (pK_a 8—10) [8] и, вероятно, более слабыми основаниями, чем амиды, хотя прямые доказательства этого отсутствуют. Атом водорода при азоте в имидах может быть связан с металлом. Образующиеся соли гидролизуются водой, поэтому их получение и реакции должны проводиться в безводных условиях. Фталиимид калия является, конечно, наиболее известным примером такой соли, но известны также соли меди, ртути и серебра [8]. Наряду с простейшими солями имида образуют также комплексные соли с переходными металлами. Например, сукцинимид образует комплексы с медью и щелочными металлами (M) общей формулы $(C_6H_4NO_2)_2CuM \cdot nH_2O$, в то время как фталиимид вместе с аммиаком образует смешанные комплексные соли с кобальтом [1]. Вероятно, во всех таких комплексах с переходными металлами имида выступает как бидентатный лиганд. Другой, менее изученный тип комплексов — комплексы сукцинимидов с фенолами или пероксидом водорода [209].

9.9.2.5. Диметилформамид и диметилацетамид как растворители

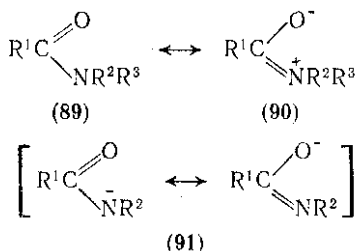
N,N-Диметилформамид (ДМФА) и N,N-диметилацетамид (ДМА) относят к классу растворителей, известных как биполярные апротонные растворители [210]. Этим соединениям свойственны высокие значения диэлектрической проницаемости (например, для ДМФА 37, 6), и поэтому они являются подходящими растворителями для целого ряда полярных соединений. Кроме того, в них растворимы и многие неполярные вещества, что обеспечивает возможность проведения гомогенных реакций для большого набора реагентов и субстратов. Вместе с тем, поскольку эти вещества являются апротонными растворителями (т. е. они не образуют водородных связей с анионами, как, например, этанол), то реакционная способность растворенных анионов обычно много выше, чем в протонных растворителях. Наряду с этим, поляризуемые заряженные ионы находятся в более сольватированных состояниях в биполярных апротонных растворителях, чем в протонных растворителях. В результате бимолекулярные реакции с участием анионов протекают значительно быстрее в ДМФА и ДМА, чем в протонных растворителях [210].

Другим достоинством ДМФА и ДМА относятся: их полная miscibility с водой, что позволяет легко выделять многие органические продукты; высокая термическая стабильность и высокие температуры кипения, что дает возможность, когда это необходимо, проводить реакции при высоких температурах (150—200 °C) [211]. Например, ДМФА и ДМА оказались очень удобными растворителями при нуклеофильном замещении F^- , CN^- , NO_2^- карбанионами азота, а также при присоединении галогеноводородов к алкенам [211]. Однако нужно иметь в виду, что ДМФА и ДМА

не полностью инертны, а могут реагировать с сильноэлектрофильными реагентами (например, с оксихлоридами фосфора, см. разд. 9.9.3.8). Недавно показано, что взаимодействие ДМФА как растворителя с более слабыми электрофильными реагентами, такими как арилгалогениды, приводит к нежелательным побочным продуктам [212].

9.9.3. РЕАКЦИИ АМИДОВ

Амиды являются многоплановыми органическими соединениями, так как все три атома в цепи $O-C-N$ потенциально реакционноспособны. Это частично связано с делокализацией π -электронов по цепи $O-C-N$ и с тем, что структура основного состояния является гибридом двух резонансных форм (89) и (90) (см. разд. 9.9.2.1). Хотя многоплановость часто означает сложность, можно достигнуть упрощения, признав, что большинство реакций амидов относятся к двум группам. Первая группа реакций включает нуклеофильную атаку атома кислорода (или иногда атома азота) на положительно заряженные или нейтральные реагенты. В этом случае более вероятной реакционноспособной частицей является резонансная форма (90). Ко второй, менее распространенной группе реакций, относится нуклеофильное присоединение к амидной карбонильной группе формы (89). Большинство других реакций амидов, такие как дегидратация, элиминирование, дезаминирование и др., являясь продолжением этих двух процессов.



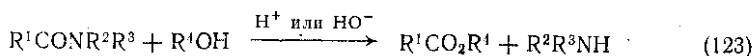
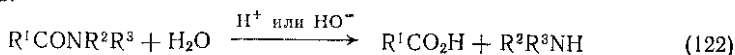
Электрофильные свойства атома углерода карбонильной группы ослаблены, так как π -электроны делокализованы по цепи $O-C-N$. В связи с этим амиды менее реакционноспособны, чем сложные эфиры, например в реакциях присоединения по карбонильной группе. Для протекания таких реакций обычно необходимо усиление поляризации связи $C=O$ путем протонирования или комплексирования у атома кислорода, как, например, в случае гидролиза или реакции с металлоорганическими реагентами. Поскольку амиды являются относительно слабыми основаниями, то при протонировании или комплексообразовании у атома кислорода (см. разд. 9.9.2.1) они так и останутся слабыми нуклеофилами, однако атом кислорода будет наиболее нуклеофильным местом в молекуле. Этим объясняется, почему нейтральные амиды реагируют только с наиболее сильными электрофильными реагентами, давая сначала O -з

ные производные. Хотя из реакционных смесей обычно выделяют N-замещенные соединения, их возникновение обычно связано перегруппировкой O-замещенных производных. Следовательно, замещенные соединения представляют собой термодинамически неустойчивые продукты. Прямое замещение по N происходит только в особых условиях: под действием сильных электрофильных реагентов (таких как диазоалканы) или когда реакцию проводят в присутствии сильных оснований, где активной частицей является ионной конъюгат амида (91).

Для подробного ознакомления с общими реакциями амидов следует обратиться к обзору [102], перегруппировки рассмотрены в работе [213], фотохимия — в работе [107], а влияние заместителей и других групп изучено в работе [214]. Реакции имидов, во многих случаях близкие к реакциям амидов, рассмотрены в обзорах [8].

9.9.3.1. Гидролиз и сольволиз

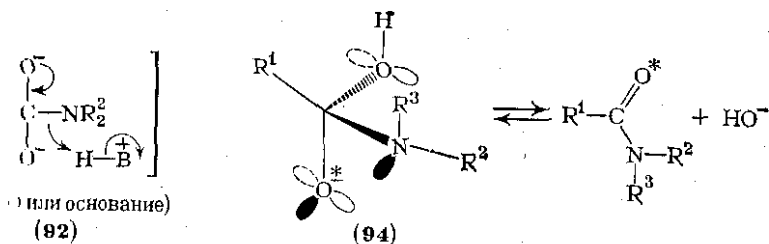
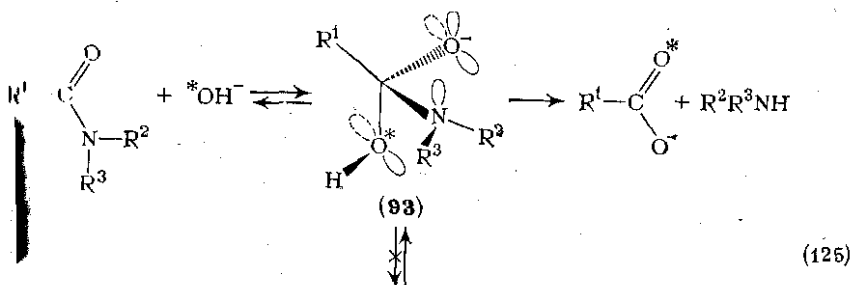
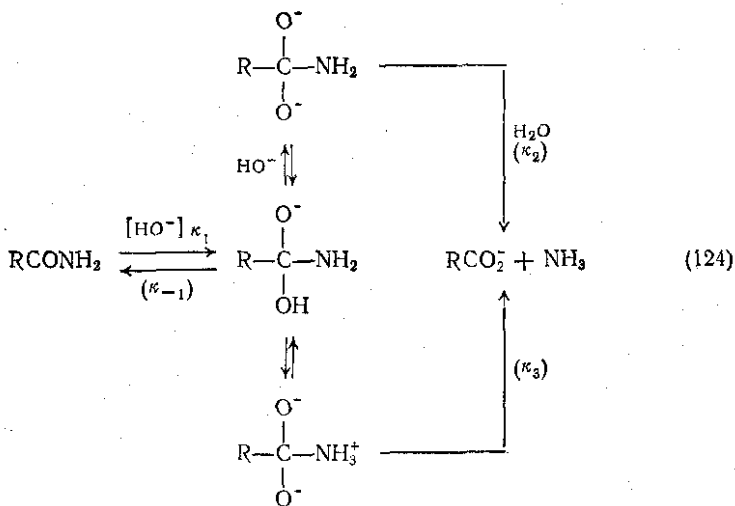
Амиды обычно гидролизуются с разрывом N-ацильной связи; при этом регенерируется исходная карбоновая кислота и амин (122)}. Поскольку первой стадией гидролиза является нуклеофильное присоединение по карбонильной группе, а амины (в особенности анионы аминов) являются плохой уходящей группой, то понятно, почему эти реакции часто протекают очень медленно. Например, чистая вода инертна по отношению к амидам, и многие амиды могут быть перекристаллизованы из этого растворителя. Гидролиз протекает гораздо легче как в щелочных растворах, где имеется сильный нуклеофил HO^- , так и в кислых условиях, где протонирование субстрата (см. разд. 9.9.2.3) способствует нуклеофильной атаке водой и отщеплению амина. В связи с этим интересно, что четвертичные соли амидов $\text{R}^1\text{CONR}_3^+\text{X}^-$ также гидролизуются холодной водой [215]. Гидролиз лактамов имеет много общего с гидролизом амидов, но, как правило, он протекает легче из-за напряжений в цикле. Амиды и лактамы реагируют не только с водой, но и с другими нуклеофильными растворителями, а именно с аминами, спиртами, гидроксилaminaми, карбоновыми кислотами и др. Например, при взаимодействии со спиртами в присутствии кислых или основных катализаторов образуются сложные эфиры {схема (123)}. Ни один из этих вариантов сольволиза не изучен так же хорошо, как гидролиз, и за небольшим исключением эти реакции не имеют большого значения для синтеза.



В исключении одного примера, гидролиз амидов в щелочном растворе сопровождается разрывом N-ацильной связи, однако

амиды гидролизуются труднее, чем соответствующие сложные эфиры, так как анион амина R_2N^- является плохой уходящей группой. В связи с этим гидролиз неактивированных соединений, таких как алкилами́ды, требует температуры около 100°C . Механизм таких реакций был подробно изучен; детали этих исследований рассмотрены в работах [102, 216]. Общепринято, что гидролиз, катализируемый HO^- , является многостадийным процессом [схема (124)] в котором стадия распада тетраэдрического интермедиата (стадия k_2 или k_3) до продуктов является стадией, определяющей скорость процесса. Характерными признаками реакции являются быстрый конкурентный обмен между первичными и вторичными амидами и растворителем [следовательно, образование (k_1) тетраэдрического интермедиата является быстро обратимым], а также наличие члена второго порядка по HO^- {т. е. скорость = $[\text{амид}] \cdot \{k^1[\text{HO}^-] + (k^2[\text{HO}^-]^2)\}$ для анилидов и амидов с электронооттягивающими заместителями. В ряде случаев тетраэдрический интермедиат был выделен, и с помощью ЯМР показано, что он относительно устойчив в углеводородных растворителях. В дополнение к катализу второй группы HO^- , распад тетраэдрического интермедиата для нескольких анилидов подвержен общему кислотно-основному катализу, согласно которому протонирование отщепляющейся аминогруппы [как, например, в (92)] является кинетически существенным. Важным недавним достижением является постулат Делоншампа [217] о стереоэлектронном контроле при образовании и расщеплении тетраэдрического интермедиата, что может объяснить некоторые давно известные аномалии по обмену ^{18}O [схема (125)]. Предположив, что конформационные свойства реагирующих веществ сохраняются в тетраэдрическом интермедиате (93) и что быстрое отщепление любого заместителя из (92) требует антиперипланарного расположения орбиталей неподделенных пар в двух других заместителях, Делоншамп успешно объяснил отсутствие конкурентного обмена ^{18}O при щелочном гидролизе вторичных амидов и третичных лактамов. Хотя включение ^{18}O в реагирующие вещества возможно через (94), превращение (93) в (94), вероятно, протекает медленнее, чем распад (93) до реагирующих веществ или продуктов. Существенно, что предположение о конкурентном обмене ^{18}O в случае вторичных амидов [главным образом (Z)-конфигурация], но не в случае вторичных лактамов [главным образом (E)-конфигурация], было подтверждено экспериментально.

Как правило, скорость щелочного гидролиза амидов незаметно возрастает при уменьшении электронной плотности ацильного углерода, но при введении объемистых групп скорость гидролиза падает (например, в случае O-бензамидов). Скорость реакции первого порядка (т. е. скорость = $k^1[\text{амид}][\text{HO}^-]$) первичных алкилкарбоксамидов согласуется с модифицированным уравнением Тафта, в котором $\rho = +2,08$ и δ (стерическое) = + [218]. Аналогичные данные для алкилкарбоксамидов хуже

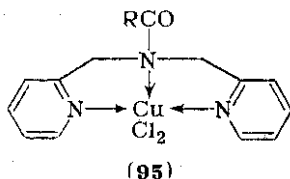


от с σ^* , что гипотетически приписывается дополнительному
 скому ингибированию резонанса в анилидном фрагменте.
 Электронооттягивающие заместители должны способство-
 (O)- катализируемому гидролизу по реакции второго порядка,
 Бихлер и Тафт [219] предположили, что это направление
 мется важным для незамещенных алкилкарбоксамидов даже
 щих щелочах.

ис изучен щелочной гидролиз лактамов, однако отмечены
 льные отличия поведения лактамов от соответствующих
 . Как правило, лактамы гидролизуются легче из-за угловых
 вений в цикле; относительные скорости гидролиза N-метил-

n-нитроацетанилида и *N*-*n*-нитрофенил- δ -, γ - и β -лактамов равны 1, 15, 14 и 110 соответственно [220]. Однако в отличие от ацетанилидов в случае *N*-ариллактамов наблюдается только зависимость первого порядка от HO^- даже при высоких значениях pH, что привело к заключению [220], что образование тетраэдрического интермедиата всегда является стадией, лимитирующей скорость процесса. Отсюда следует, что как образование, так и распад тетраэдрического интермедиата, должны ускоряться за счет углового напряжения.

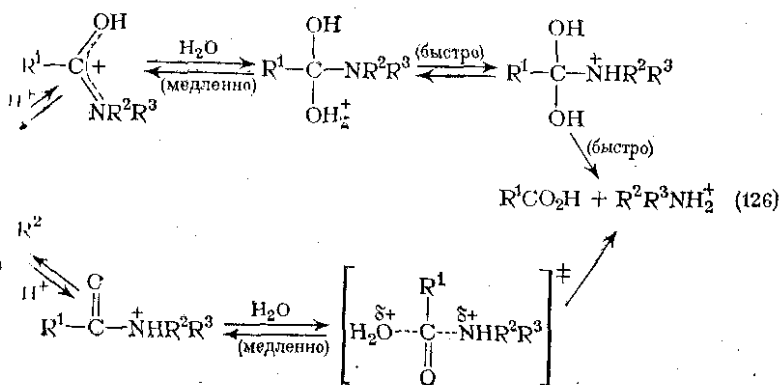
Устойчивость многих амидов и лактамов к щелочному гидролизу стимулировала поиски мягких методов для применения в синтезе. Наилучшие результаты для большинства амидов получены при использовании сильно нуклеофильного HO_2^- в водном NaOH при нагревании при 50 °C в течение 1—2 ч; выход продукта составил 80% [221]. Только в случае третичных амидов расщепление проводят при комнатной температуре влажным *трет*-BuOK [222]. В связи с этим важно отметить факт возрастания скорости расщепления за счет образования хелатов с металлами, что, вероятно, важно при ферментативном катализе. Найдено, например, [223], что HO_2^- -катализируемое отщепление *N*-ацильного остатка в комплексе ДМФА-(амин)₅-Co(III) протекает в 10⁴ раз быстрее, чем в случае координационно не связанного ДМФА. Это ускорение полностью связано с энтропийным фактором и активацией за счет координации кислорода карбонильной группы. Однако ускорение гидролиза *N,N*-ди(пиридил-2-метил)амидов (95) приписывают координации атома азота с CuCl_2 [224].



При кипячении *N*-*n*-фенилазобензилацетамидов и родственных соединений в щелочном KOH происходит разрыв *N*-алкильной связи с образованием ацетамида (37%), что является единственным исключением для процесса расщепления *N*-ацильной в щелочных условиях [225].

Амиды гидролизуются также при нагревании в водных растворах минеральных кислот при температуре около 100 °C со щелочным расщеплением *N*-ацильной связи. Несмотря на многочисленные работы [102, 216], механизм этих реакций остается предметом дискуссии и исследуется вплоть до настоящего времени. Существует ряд важных фактов, указывающих на то, что стадией, лимитирующей скорость, является атака H_2O на сопряженную кислоту амида. К ним относятся: существование максимумов скорости концентрированных кислот, связанных с полным протонированием субстрата; инверсия изотопного эффекта в дейтерированных

орителях в области максимумов скоростей; отсутствие электро- (но не стерического) влияния заместителей и нулевой или незначительный конкурентный обмен ^{18}O между бензамидом и растворителем. Продолжается дискуссия по вопросу о том, идет ли эта медленная стадия образования тетраэдрического медиата из О-сопряженной кислоты или происходит прямое замещение N-сопряженной кислоты, или возможно имеет комбинация и того и другого. Альтернативные направления даны на схеме (126). Большая часть из недавно опубликованных данных говорит в пользу направления, в котором идет О-сопряженная кислота. К ним относятся: относительные скорости превращения N-ацетилпирролидина и пиперидина, а также структурно близких амидов и эфиров имидатов; наблюдения об очень незначительном, но измеримом конкурентном обмене ^{18}O для бензамидов [228] и данные [229] о низких скоростях реакций N-сопряженных кислот при исследовании триалкиламмониевых солей. Основной, но менее важный аргумент в пользу направления с участием N-сопряженных кислот, вероятно, статистический анализ зависимостей кислотности алифатических и ароматических амидов [230]. В этой работе приводятся также данные о ранее опубликованных альтернативных интерпретациях корреляций функций кислотности. Хотя этот вывод может быть спорным, нет сомнений в том, что скорости гидролиза большинства амидов проходят через максимум, положение которого зависит от структуры кислоты и амида. Этот максимум обычно составляет около 2—5 M для H_2SO_4 , что соответствует 100% протонирования амида, и наблюдаемое уменьшение скорости связано с уменьшением активности воды. Сделано много попыток определить роль воды в этих реакциях путем корреляций скоростей реакции с функциями кислотности (H_A и H_0) и с близкими данными. Такие сопоставления, проведенные в работах [230, 231] ввиду их важности требуют выбора механизма реакции, однако во всех случаях предполагается наличие в высокой степени протонированного переходного состояния.



Систематические исследования алкиламидов, бензамидов и анилидов показывают, что кислотно-катализируемый гидролиз гораздо более чувствителен к стерическому, чем к электронному влиянию заместителей. Это согласуется с обоими направлениями, представленными на схеме (126), так как в обоих случаях необходима регибридизация $sp^2 \rightarrow sp^3$ карбонильного атома углерода. Первичные амиды, как правило, более реакционноспособны, чем вторичные и третичные в силу стерических эффектов. Данные по алкиламидам, собранные в работе [218], указывают на хорошую корреляцию скоростей реакции с модифицированным уравнением Тафта, содержащим члены, характеризующие стерические и гиперконъюгационные, но не полярные, взаимодействия. Аналогичный подход применен к замещенным бензамидам, и в случае *мета*- и *пара*-заместителей обнаружены очень небольшие изменения скорости, в то время как для *орто*-группировок отмечено большое влияние стерических факторов (например, $k_{o-NO_2}/k_{n-NO_2} \approx 0,03$) [232]. В случае ацетанилидов наличие электронооттягивающих заместителей в *пара*-положении лишь незначительно ускоряло гидролиз в менее чем 70%-ной по массе H_2SO_4 ($\rho = 1,0$) [233], однако гораздо более сильное ускорение происходило при более высокой кислотности вследствие смены механизма (см. ниже). Поскольку скорость кислотного гидролиза в большинстве случаев не зависит от структуры, наиболее важным параметром с синтетической точки зрения является максимум скорости. Это означает, что не всегда самым эффективным будет использование наиболее концентрированной кислой среды, так как, грубо говоря, максимальная скорость будет достигаться в том растворе, для которого значение H_A приблизительно равно pK_a амида.

В особых условиях кислотный гидролиз может протекать по механизмам, отличающимся от бимолекулярного расщепления N-ацильной связи, о котором упоминалось выше. Так, в случае ацетанилида, имеющего электронооттягивающие заместители в *пара*-положении, обычный механизм становится мономолекулярным в более чем 70%-ной (по массе) H_2SO_4 , что, по-видимому, требует образования N-сопряженной кислоты [233]. Эти реакции характеризуются возрастанием (а не падением) скорости при более высокой кислотности и большим ускорением за счет электронооттягивающих заместителей в *пара*-положении ($\rho = +5,0$) [234]. Другой механизм, включающий расщепление N-алкильной связи, наблюдался в H_2SO_4 в случае вторичных амидов, имеющих N-трисалкильные группы [234].

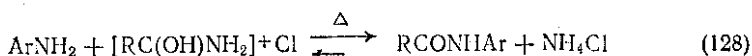
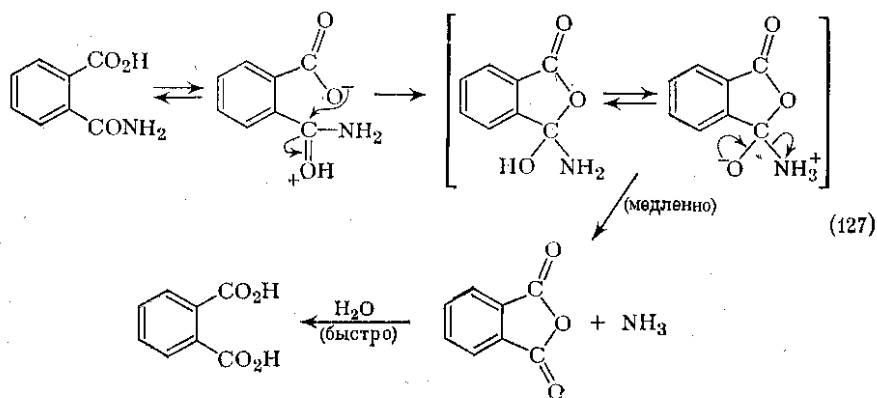
В дополнение к механизмам, которые обсуждались выше, гидролиз может также происходить по другим направлениям, включающим общий кислотный, общий основной или нуклеофильный катализ [102, 216]. Ни одна из этих реакций, как правило, не протекает в случае обычных амидов, но они важны для таких реакционноспособных субстратов, как N-ацетилимидазол, и для гидролиза, который катализируется внутримолекулярно. Гидролиз ис

N-ацетилимидазолия и 1-ацетил-3-метиylimидазолия является единственным надежно установленным примером нуклеофильного катализа (как следствие оптимальных свойств нейтрального имидазола в качестве уходящей группы). Существенно также, что гидролиз самого N-ацетилимидазола (т. е. нейтрального субстрата) осуществляется путем общего кислотного-основного катализа [235]. Кроме того, исследования гидролиза N-ацетилимидазола указывают на то, что склонность к протонированию отщепляющегося амина преобладает над реакциями амидов с водой и что соединения, имеющие плохо отщепляющиеся группы, показывают повышенную чувствительность к катализу.

Наилучшие примеры общего кислотного-основного гидролиза найдены при изучении внутримолекулярного катализа. Эти исследования, которые имеют отношение главным образом к ферментативным процессам, обсуждаются в обзорах [102, 216, 236]. Необычным признаком этих процессов наряду с необходимостью предпочтительной конфигурации взаимодействующих групп является то, что наиболее эффективный катализ обусловлен наличием соседних группировок (таких как карбоксильные и ионы имидазолия), которые выступают в качестве донора протона, и в качестве нуклеофила. Необходимость протона связана как с низкой реакционной способностью амидного карбонила к нуклеофильной атаке, так и (или) со слабой способностью к отщеплению аминного фрагмента. Таким образом, здесь речь идет о внутримолекулярном общем кислотном катализе в противоположность внутримолекулярному нуклеофильному катализу, который обычно наблюдается при гидролизе сложных эфиров. Одним из наиболее ярких примеров является тот факт, что полуамид фталевой кислоты гидролизуетс^я 10^5 – 10^6 раз быстрее, чем бензамид. Зависимость скорости реакции от pH однозначно указывает на участие ненонизованного зв^язка карбоновой кислоты. Наряду с этим показано промежуточное образование фталевого ангидрида [схема (127)] [237]. Известно много других примеров внутримолекулярного кислотного-основного катализа за счет карбоксильной группы, из которых наибольший интерес представляют результаты по полуамиду молочной кислоты [238]. В этом случае, используя производное диэнопропилмалеино^й и аспарагиновой кислот, были получены кривые зависимости скорости от pH и скорости реакции, аналогичные пепсину. Хорошо известен также катализ с помощью протонированных имидазольных групп, а также спиртов и алко^голов [102, 216].

В соответствующих условиях другие нуклеофильные растворители, кроме воды, такие как амины, спирты и карбоновые кислоты, взаимодействуют с амидами так же, как и в случае гидролиза. При нагревании с первичными аминами происходит обмен аминными, часто в отсутствии дополнительного катализатора, но эти реакции протекают до конца только в том случае, когда образующийся амин летуч. Однако ароматические амины (более слабые

нуклеофилы) реагируют медленно, и ускорению реакции способствуют слабокислые катализаторы [239], например при нагревании анилинов при 100 °С с хлоргидратом амида в течение всего 10 мин удается получить анид с выходом 50—90% {схема (128)} [2396]. В случае *o*-гидрокси- и *o*-аминоанилинов образующиеся *o*-гидроксидили или *o*-аминоанилиды циклизуются в соответствующие бензимидазолы или бензоксазолы [2396].

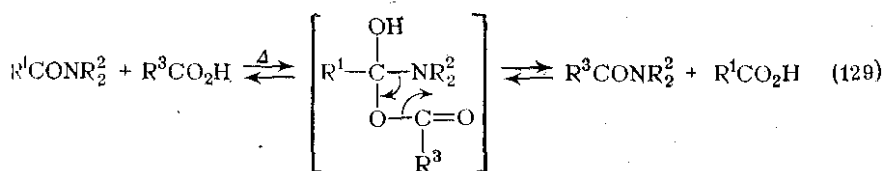


Нуклеофильное замещение протекает особенно легко в случае аминсоединений, содержащих электронодонорные заместители, а также в случае гидразинов и гидроксилминов. Изучена кинетика реакции гидроксилмина с алкиламидами при 25 °С, в которой замещение аминного фрагмента приводит к гидроксамовой кислоте (см. разд. 9.9.4) [240]. Кривая зависимости скорости реакции от pH имеет «колоколообразную» форму, что указывает на общий кислотный катализ гидроксиламмониевым ионом, который, однако, замедляется при высоких концентрациях. Такое торможение катализа указывает на смену стадии, определяющей скорость процесса, а следовательно, на то, что реакция проходит через тетраэдрический интермедиат, как при гидролизе амидов [240].

Прямое превращение амидов в сложные эфиры под действием спиртов обычно проводят в жестких условиях в присутствии сильных катализаторов. Эти реакции нашли ограниченное применение в синтезе. Недавние работы были направлены на улучшение выхода продуктов с использованием катализатора. По-видимому, эффективным является как нагревание в запаянных ампулах с MeOH/BF₃ (метилвые эфиры образуются с высоким выходом) [241], так и нагревание при 160 °С с алкилгалогенидами в присутствии небольших количеств воды [242]. Последняя реакция проходит через промежуточное образование алкилимидониевой соли $\text{R}^1\text{C(OR}^3\text{)}=\text{NR}_2^+\text{X}^-$, которая гидролизуеться до амина и сложного

эфира. Выходы сложных эфиров высоки и достигают 80%, однако первичные и вторичные амиды подвержены конкурентному N-ацилированию [242]. Другим интересным и потенциально полезным достижением является фотосольволиз. Так, 1-ацил-1-нитроиндолины превращаются с высоким выходом в метиловые и этиловые эфиры в результате облучения в смеси метиленхлорида и спирта [243].

При нагревании амидов с карбоновыми кислотами происходит обмен ацильной группы {схема (129)}, и этим объясняется, почему последние соединения являются неэффективными N-ацилирующими реагентами (см. разд. 9.9.3.5). Для того чтобы получить хороший выход продукта, обычно необходимо сместить равновесие вправо путем отгонки более летучего компонента. Например, удаление с помощью отгонки уксусной кислоты приводит к получению бензамидов из бензойной кислоты с удовлетворительными выходами [102, 239a]. Тем не менее эти реакции нашли ограниченное применение в синтезе, а их механизм недостаточно изучен. Однако если в этом случае образуется тетраэдрический интермедиат, то он должен распадаться через четырехцентровое переходное состояние, так как амины и ангидриды обнаружить не удалось [239a] {схема (129)}.



(R²=H, Me; R¹, R³=Alk, Ar)

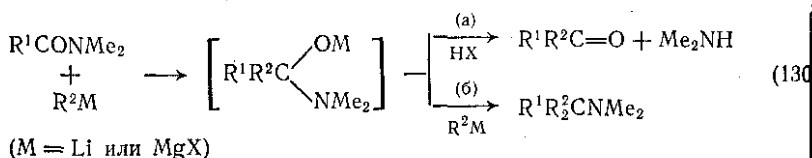
Наиболее важные исследования механизма сольволиза касаются ацильных производных третичных аминов, таких как пиридин и имидазол, которые нашли широкое применение в качестве ацилирующих агентов. Так, описано [215] получение N-ацилтриалкиламмонийфторборатов из третичных аминов и ацилгалогенидов в присутствии HF/BF₃, и показано, что эти соединения легко реагируют с аминами, кислотами, спиртами и т. д. Преимущества от применения пиридина в качестве растворителя при ацилировании хлорангидридами и ангидридами кислот приписываются его промежуточному участию в виде ионов N-ацилпиридиния. Будучи очень неустойчивым в любых условиях, кроме безводных, ион N-ацетилпиридиния, как показано [244], является интермедиатом при катализируемом пиридином гидролизе уксусного ангидрида. Измерена также скорость его реакции с целым рядом кислород- и азотсодержащих нуклеофилов. Ацилпроизводные имидазола и родственные азолы достаточно устойчивы, и их удастся получить в виде кристаллических соединений. Применение этих соединений в качестве ацилирующих агентов обсуждается в работе [245]. Сольволиз этих веществ водой, спиртами, фенолами, тиолами,

аминами, карбоновыми кислотами и другими нуклеофилами проходит гладко и быстро, а легкость гидролиза N-ацетилимидазола в сравнении с целым рядом других амидов уже рассматривалась. Показано [235], что, как и ожидалось, механизм, по которому N-ацетилимидазол, его сопряженная кислота и 1-ацетил-3-метилимидазол взаимодействуют в водном растворе с нуклеофилами, аналогично механизму гидролиза. Эти результаты подтверждают, что способность к протонированию отщепляющегося амина оказывает большое влияние на сольволиз амидов, а также что амиды с трудно отщепляющимися группами обладают повышенной чувствительностью к реакционной способности атакующих частиц и к общему кислотно-основному катализу.

Проведено несколько сравнительных исследований сольволиза лактамов; изучение аминоллиза N-ариллактамов показывает, что внутренние напряжения увеличивают реакционную способность, как и при гидролизе [246].

9.9.3.2. Присоединение металлорганических реагентов

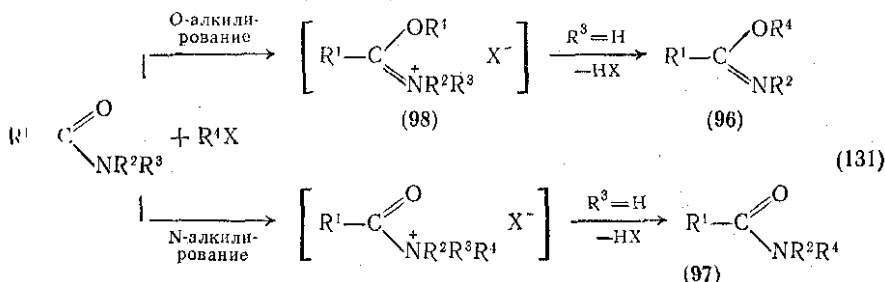
Металлорганические соединения, такие как реактивы Гриньяра или литийалкилы, взаимодействуют с первичными и вторичными амидами, а также с амидами, имеющими протоны у углеродного атома, находящегося в α -положении по отношению к карбонильной группе, как сильные основания, отнимая кислые протоны. Несколько примеров, включающих такие реакции, приведены в разд. 9.9.3.3, 9.9.3.4 и 9.9.3.5. Нуклеофильное присоединение реактивов Гриньяра [247] и литийорганических соединений [248] к карбонильной группе третичных амидов представляет некоторый теоретический, хотя и незначительный, препаративный интерес. Этот процесс, вероятно, включает согласованную атаку фрагментов — атома металла и карбаниона — на атомы кислорода и углерода амида соответственно. При этом образуется устойчивый комплекс присоединения, который может либо гидролизиться водным раствором кислоты до кетона {направление (а) на схеме (130)}, либо после дальнейшей обработки реактивом Гриньяра [246] приводить к полному восстановительному алкилированию {т. е. к замещению амидного кислорода на 2 алкильные группы, схема (130), путь (б)}.



9.9.3.3. Алкилирование

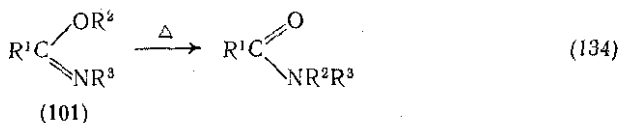
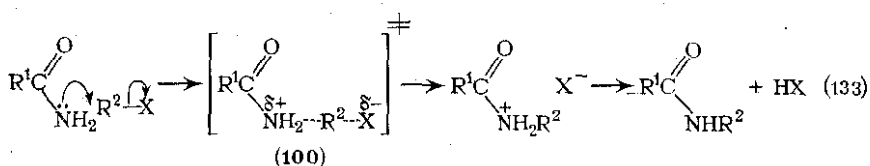
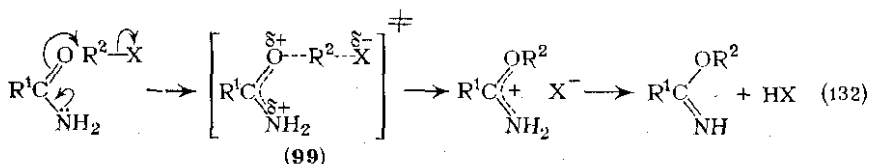
Наличие двух потенциально нуклеофильных атомов (О и N) усложняет реакции амидов с алкилирующими агентами. Из первичных или вторичных амидов путем изменения таких параметров

реакции, как температура, pH, тип алкилирующего агента или катализатора, можно получить один из двух изомерных продуктов — (96) (О-алкилимидат или иминоэфир) или (97) (N-алкилимид) {схема (131)}. В случае третичных амидов промежуточный комплекс не может быть стабилизирован за счет отщепления протона, и поэтому амиды остаются в виде соли (98), которую можно выделить в безводных условиях [249].

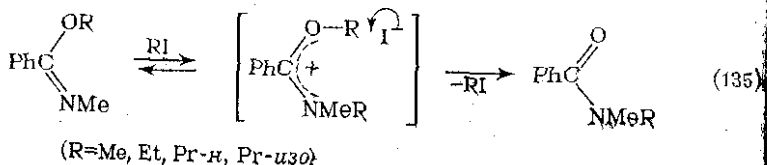


За исключением взаимодействия с очень реакционноспособным диазометаном и реакций в присутствии солей серебра в качестве катализаторов, условия, при которых получается определенный тип продукта из первичных и вторичных амидов, можно сформулировать следующим образом: а) в нейтральных условиях при низкой температуре (0–60°C) требуется использование сильных алкилирующих агентов, таких как фторборат триалкилоксиция [249], диалкилсульфаты [250] или тритилхлорид [251], при этом образуются только О-алкилированные продукты (96); б) в сильноокислых или сильноосновных условиях получены только N-алкилированные продукты (97). Однако алкилирование амидов часто проводят в нейтральных условиях под действием мало реакционноспособных агентов, таких как алкилгалогениды, и в связи с этим реакцию проводят при высоких температурах (100–170°C). В этом случае обычно образуется смесь О- и N-алкилированных изомеров (96) и (97). Попытки объяснить соотношение изомеров, полученное в нейтральных условиях [252], на основании амбидентной природы нейтральной молекулы амида не убедительны [102]. Альтернативным и более убедительным объяснением является то, что О-алкилимидат (96) является первичным (кинетическим) продуктом, который, однако, в условиях реакции при повышенной температуре частично перегруппировывается в термодинамически более устойчивый N-алкиламид (97), [102]. Формирование первоначального образования О-алкильного продукта, соотносящийся с местом протонирования нейтральных амидов (см. рис. 9.9.2.3), а также рассмотрение двух переходных состояний (99) и (100), образующихся в результате атаки на атом О и N соответственно {схемы (132) и (133)}, предполагают, что (99) обладает более низкой энергией, так как делокализация неподеленной пары электронов азота уменьшает положительный заряд.

Имеются надежные доказательства того, что кинетически контролируемый продукт, О-алкилимидат, перегруппировывается при повышенных температурах в термодинамически устойчивый N-алкиламид. При достаточно высоких температурах (около 180 °С) происходит чисто термическая перегруппировка Чапмена [68] {схема (134)}. В случае О-арилимидатов (101, R² = Ar) перегруппировка Чапмена протекает внутримолекулярно и облегчается электронооттягивающими заместителями в арильной группе. В случае О-алкилимидатов (101, R² = Alk), термическая перегруппировка, по крайней мере частично, проходит межмолекулярно, что было показано обнаружением продуктов перекрестной реакции из смеси имидатов. Имеются также некоторые указания на то, что реакция редко протекает количественно и может включать свободнорадикальные стадии [253]. Температуры, необходимые для термической перегруппировки, выше тех, которые обычно используются при алкилировании амидов. Однако [254] алкилгалогениды (или другие электрофильные реагенты) катализируют

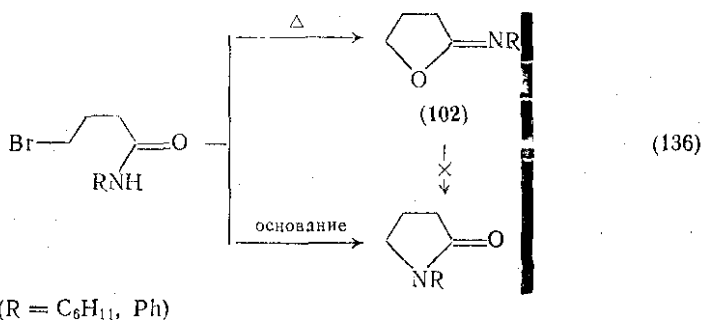


перегруппировку имидата в амид при более низких температурах, соответствующих реальным условиям алкилирования амидов. Так, О-алкил-N-метилбензимидааты при 138 °С в нитробензоле гладко перегруппировываются в N,N-алкилметилбензамиды {схема (135)}. Реакция протекает по двухстадийному механизму, при этом сначала в качестве интермедиата образуется бензимидониевый ион, который затем деалкилируется иодид-ионом до амида. Реакция



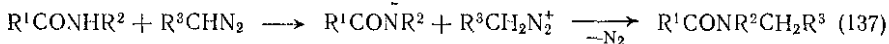
протекает количественно (за исключением $R = \text{изо-Pr}$, когда элиминирование по механизму $E2$ с образованием пропена конкурирует с замещением изопропильной группы) и может быть использована в качестве удобного пути синтеза амидов (ср. разд. 9.9.1.5). При исследовании некоторых внутримолекулярных реакций получены дополнительные доказательства того, что О-алкилирование является первой стадией алкилирования амидов в нейтральных условиях. Например, ω -бромалкиламиды циклизовались при нагревании, давая только продукты О-алкилирования (102) (лактимы) [255]. Энергетика раскрытия кольца препятствует перегруппировке лактима (102) в изомерный N-алкиллактам, который, однако, может быть получен при обработке ω -бромамида сильным основанием {схема (136)}.

Доля продуктов О-алкилирования в нейтральных условиях возрастает при катализе оксидом или солями серебра. Этот факт может быть объяснен снижением температуры, необходимой для протекания реакции, например, в присутствии оксида серебра реакция N-фенилформамида с этилиодидом происходит при 40°C [253], в то же время как некаталитическая реакция требует температуры выше 100°C. Вероятно, оксид серебра повышает электрофильность этилиодида за счет поляризации связи



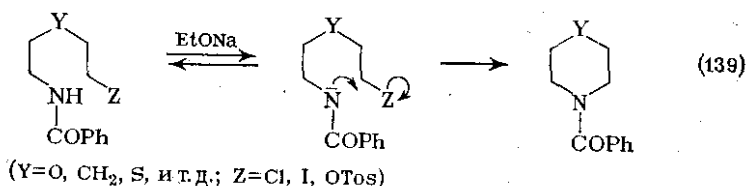
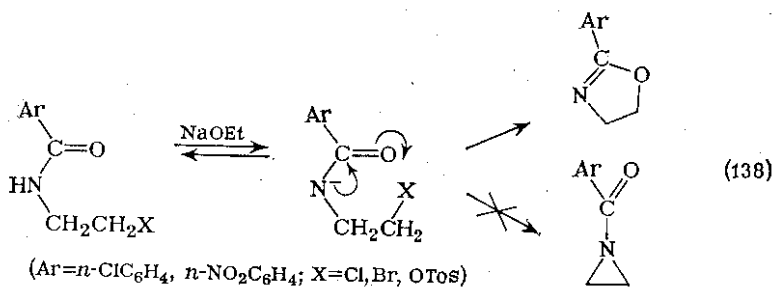
Другие данные, указывающие на то, что перегруппировка {схема (135)} ингибируется в присутствии солей серебра [254] (так как они осаждают нуклеофильный галогенид-ион, необходимый для протекания О-деалкилирования), также могут объяснять снижение доли продукта N-алкилирования. Высоко реакционноспособные диазоалканы являются единственными алкилирующими агентами, действие которых не согласуется с вышеприведенной схемой алкилирования в нейтральных условиях. В этом случае образуется смесь продуктов О- и N-алкилирования даже при комнатной температуре, когда перегруппировка О-изомера в N-изомер включена. Можно полагать, что либо эти вещества настолько реакционноспособны, что их атака направлена в равной степени на атомы О и N, либо, напротив, диазоалканы действуют как основания и путем отщепления протона N—H от амида промотируют N-алкилирование, как это происходит в сильно основной

среде [102] {схема (137)}. Наиболее эффективным способом получения N-алкиламида (97) с хорошим выходом (ср. разд. 9.9.1.5) служит обработка исходного амида сильным основанием (например, амидом натрия, гидридом натрия или *трет*-бутоксидом калия) в инертном растворителе, что ведет к аниону амида (91) с последующей реакцией с алкилгалогенидом {см разд. 9.9.1.5, схема (53)}.

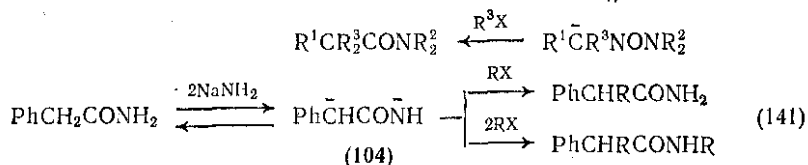
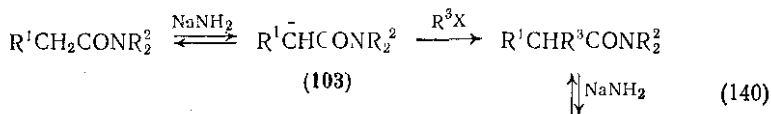


Поскольку анион амида (91) может существовать в двух мезомерных формах, можно ожидать появления данных о его амбидентной нуклеофильной природе, что сравнимо с аналогичными анионами [257]. Кроме того, образование O- или N-алкилированных продуктов зависит от природы алкилгалогенида (склонность к S_N1 - или S_N2 -замещению) и от условий реакции. Из амидов практически всегда получаются только N-алкилированные продукты, за исключением нескольких примеров внутримолекулярного алкилирования, когда размер цикла способствует O-, а не N-алкилированию. Однако близкие гидроксамат-анионы, обладая амбидентными свойствами, дают, напротив, продукты как O-, так и N-алкилирования (см. разд. 9.9.4.3). Другие алкилирующие агенты, такие как активированные олефины [258] и галогенметилловые эфиры [259], также легко реагируют с анионами амидов, давая соответствующие N-алкилированные продукты, и эти реакции нашли препаративное применение {ср. разд. 9.9.1.5, схема (54)}. Другой важной препаративной реакцией, проводимой в сильно основных условиях, является внутримолекулярное алкилирование амидов соседней галогеналкильной группой, что является важным способом синтеза лактамов (см. разд. 9.9.1.7). Как уже упоминалось, в результате реакции обычно образуются продукты N-алкилирования {например, по схеме (136)}, за исключением тех случаев, когда образующийся цикл слишком мал (трехчленный) и алкилирование по кислороду оказывается предпочтительным за счет образования большего (пятичленного) цикла {например, по схеме (138)} [260]. Такое различие в размере цикла может возникнуть только тогда, когда галогеналкильный заместитель находится у азота, а не у карбонильного атома углерода, как на схеме (136). Процесс N-алкилирования оказывается предпочтительным по сравнению с O-алкилированием, когда при наличии галогеналкильного заместителя у азота, происходит образование шестичленного цикла {схема (139)} [261].

В сильно основных условиях у амидов, имеющих один или более протонов у α -углеродного атома по отношению к карбонильной группе (например, ацетамиды, бутираамиды, α -фенилацетамиды), появляется другая потенциально нуклеофильная сторона. Такие сильные основания, как амид натрия или бутиллитий, дают сильно нуклеофильные карбанионы (103), которые легко реагируют с алкилгалогенидами.



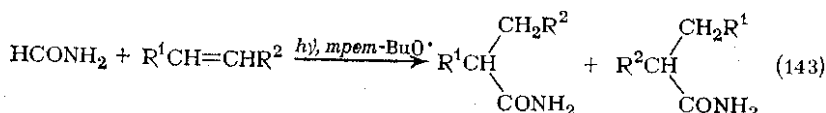
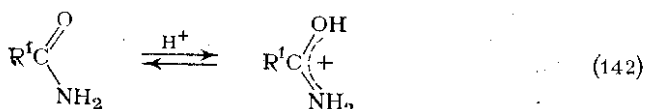
Таким образом, можно осуществить моно- или диалкилирование третичных амидов путем последовательного замещения у атома углерода [262] {схема (140)}. В случае первичных или вторичных амидов обычно используют 2 моль-экв основания, при этом образуется дианион (104), который затем подвергается моно- или диалкилированию, в зависимости от количества алкилгалогенида. При использовании 1 моль-экв алкилгалогенида обычно получают C-замещенное производное; это указывает, что карбанион является наиболее нуклеофильным центром {схема (141)}. Карбанионы (103) и (104) присоединяются к активированным олефинам по реакции Михаэля, и, как и в случае алкилирования, образуются главным образом C-, а не N-алкилированные продукты [103, 104].



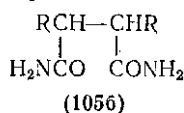
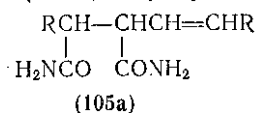
При добавлении к реакционной массе солей серебра процесс преимущественного образования N-алкиламидов в основном растворе существенно видоизменяется. Например, при реакции серебряной соли N-фенилформамида с этилиодидом в смеси углеводородов образуется 74% N-фенил-O-этилформимидата; увеличение полярности растворителя способствует увеличению количества N-замещенного производного [264]. Проведение реакции при

низкой температуре исключает возможность перегруппировки имидата в амид; в этих условиях вероятно можно продемонстрировать амбидентную природу аниона амида (91), хотя в недавно опубликованной работе по пиридонам-2 [265] высказано предположение, что ситуация может быть сложнее. Более убедительные доказательства такого амбидентного поведения были получены при алкилировании гидроксамат-ионов (см. разд. 9.9.4.3).

Реакции алкилирования амидов в кислом растворе менее распространены, так как большинство алкиламидов и некоторые арил-амиды обладают достаточной основностью, чтобы существовать главным образом в виде сопряженных кислот даже в разбавленных (1M) растворах кислот (см. разд. 9.9.2.3). Поэтому и происходит понижение нуклеофильной способности амидов {схема (142)}. Однако реакционная способность некоторых алкилирующих агентов, таких как спирты, ацеталлы, этилортоформаты, трет-бутил-ацетат и виниловые эфиры, заметно повышается в присутствии следов минеральных кислот, и эти вещества могут алкилировать амиды при низких температурах, давая только продукты N-алкилирования [102, 266]. Это не является неожиданным, так как O-алкилимидаты в присутствии кислот легко перегруппировываются в устойчивые N-алкиламиды [254].



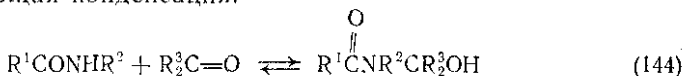
Свободнорадикальное алкилирование амидов наблюдается редко. Прямое замещение по атому O или N неизвестно, однако алкилирование по атому C может быть осуществлено путем гомолитического присоединения амида к олефину. Реакции фотоприсоединения формамида к олефинам, ацетиленам и ароматическим системам были также детально изучены [107]. Эти реакции которые обычно инициируются такими кетонами, как ацетофенон, состоят в присоединении радикала формамида к ненасыщенной связи с образованием замещенного амида. В случае терминальных олефинов получены высокие выходы амидов {схема (62)}; в случае терминальных ацетиленов главными продуктами являются 2:2 аддукты (105a). При реакции с нетерминальными олефинами



формамид дает смесь алкиламинов {уравнение (143)}, в то время как нетерминальные ацетилены дают 1:2 аддукты (1056). В случае ароматических соединений формамид замещает как в ядро, так и в алкильную боковую цепь. Аналогичное гомолитическое алкилирование формамида может инициироваться облучением электронами или обработкой *трет*-бутилпероксидом [102]. В случае высокозамещенных амидов радикалы могут образовываться как на С-алкильных, так и на N-алкильных заместителях. Например, оба радикала из N-метилацетамида после присоединения к терминальным олефинам превращаются в изомерные продукты {схема (63)} [107] [ср. разд. 9.9.1.5].

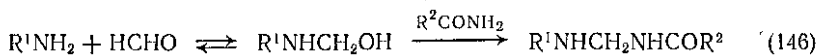
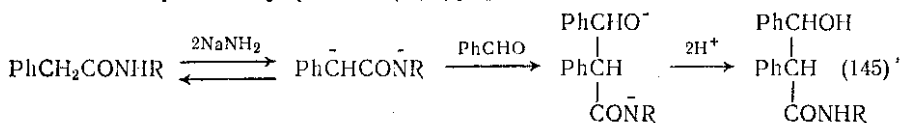
9.9.3.4. Реакции с альдегидами и кетонами

Первичные и вторичные амиды, так же как и другие нуклеофилы, в кислых, нейтральных или основных растворах присоединяются к карбонильной группе альдегидов и кетонов. Первоначальным продуктом обычно является N-ацилкарбиноламин {схема (144)}, который образуется в результате замещения у амидного азота. Реакция обратима, если не используются сильно кислые условия, когда происходит дегидратация карбиноламина с последующей конденсацией [102, 105]. В отличие от простого алкилирования N-замещенные продукты образуются даже в нейтральной среде, вероятно, в связи с тем, что перегруппировка имидата в амид облегчается в присутствии гидроксиметиленового заместителя. Температура (100—150°C), необходимая для проведения реакции, также облегчает O→N-перегруппировку. Кетоны, как правило, менее реакционноспособны, чем альдегиды, однако известно несколько примеров их присоединения к амидам [267]. Реакция легче протекает, если кетоны содержат электрооттягивающие α-заместители (например, гексафторацетон, ацилонны или α-аминоалкилкетоны), хотя в двух последних случаях происходит последующая конденсация.



Наиболее интенсивно исследовался процесс присоединения амидов к формальдегиду и глиоксалу [268], который в дальнейшем будет называться «гидроксиметилированием». Присоединение формальдегида обратимо, однако из нейтральных или слабо щелочных растворов с хорошим выходом удается выделить N-гидроксиметиламин {продукт реакции (144) при $R^3 = H$ } [268]. Реакция катализируется как кислотами, так и основаниями; скорость реакции равна $k_2[\text{Амид}] \cdot [HCHO]$. В основных растворах скорость реакции очень быстро растет с увеличением pH, в связи с чем можно предположить, что, по крайней мере частично, катализ связан с образованием аниона амида $RCONH^-$ [102]. N-Гидроксиметиламин может быть синтезирован в результате

обработки формальдегидом такого аниона, полученного при взаимодействии амида с сильным основанием [269]. Поскольку реакция обратима, для получения высокого выхода необходимо осадить продукт реакции из раствора. Присутствие кислых α -протонов (как в фенилацетамиде), как и при алкилировании амидов, приводит к образованию наряду с анионом по азоту и карбаниона. В связи с этим необходимо использовать 2 моль основания для получения дианиона, который с такими карбонильными соединениями, как бензальдегид и бензофенон, реагирует преимущественно по карбаниону {схема (145)} [270].

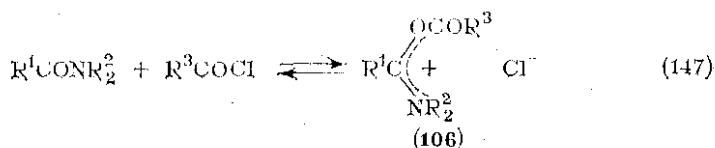


В кислых условиях скорость присоединения формальдегида показывает примерно первый порядок зависимости от $[\text{H}_3\text{O}^+]$ в ограниченном диапазоне pH; эффекты замещения для замещенных бензамидов и алкиламидов (константы Гаммета $\rho = -1,1$; Тафта $\rho^* = -2,16$ соответственно) [271] указывают на то, что доноры электронов увеличивают скорость реакции. Следовательно, стадией, определяющей скорость реакции, может быть атака нейтрального амида на протонированный формальдегид, однако эти результаты не исключают взаимодействия между протонированным амидом и нейтральным формальдегидом. Отсутствие продуктов О-алкилирования согласуется с процессом алкилирования, так как в кислых условиях следует ожидать быстрой О→N-перегруппировки. Кроме увеличения скорости присоединения карбонильных соединений, кислоты часто облегчают дегидратацию карбиноламина (36), который превращается либо в енамид (38), либо, после присоединения амида, образует бисамид (37) {схема (58)} [102]. Среди других карбонильных соединений, подвергающихся катализируемому кислотой присоединению, — изомасляный альдегид, ацетальдегид и циклогексанон [272]. Родственная гидроксиметилированию реакция Айнхорна, которую можно назвать аминометилированием, состоит в нагревании амида, формальдегида и амина при $\approx 70^\circ\text{C}$; при этом образуется N-аминометил-амид. С учетом того, что температура слишком низка, для образования N-гидроксиметиламида возможно направление превращения представлено на схеме (146) [142].

9.9.3.5 Ацилирование

Третичные амиды взаимодействуют с галогенангидридами кислот, давая солеподобные комплексы состава 1:1, которые удается выделить при низкой температуре [273] и которые, вероятно,

имеют строение О-ацилов (106) {схема (147)}. Реакционная способность ацилгалогенидов по отношению к диметилформамиду падает в ряду: $\text{MeCOCl} > \text{PhCOCl} > \text{PhSO}_2\text{Cl} > \text{EtOCOCl}$, что позволяет предположить важность стерических факторов и протекание реакции по типу S_N2 [273].



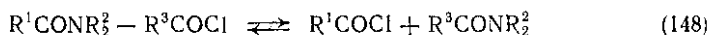
Первичные и вторичные амиды более реакционноспособны и обычно под действием ацилирующих агентов, таких как хлорангидриды и ангидриды кислот, подвергаются N-замещению; сложные эфиры карбоновых кислот менее эффективны, а карбоновые кислоты реагируют по иному, присоединяясь к карбонильной группе амида (см. разд. 9.9.3.1). Наиболее трудным оказалось выделение О-ацилимидатного интермедната {(45) на схеме (86)}, вероятно потому, что очень легко происходит О→N-перегруппировка. В особых случаях, либо когда реакцию проводят при низкой температуре при наличии объемистых электронооттягивающих заместителей [274] {например, (45), $\text{R}^2 = 2,4\text{-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Ph}$ }, либо когда О-ацильная группа является частью кольца [134, 136] {например, в случае изоимидов (49) на схеме (92)}, эти интермеднаты удается выделить и провести термическую или катализируемую основанием перегруппировку до N-ациламида (имида) {(44) на схеме (86)} (см. разд. 9.9.1.8). Этот процесс аналогичен перегруппировке О-алкилимидата в N-алкиламид, рассмотренный в разд. 9.9.3.3. В случае вторичных амидов $\text{R}^3 = \text{Alk}$, Ar (О→N-перегруппировка {направление (а) на схеме (86)} является единственно возможной реакцией и, следовательно, приводит к непосредственному выделению имида. Такое превращение обычно осуществляют обработкой вторичного амида хлорангидридом кислоты в присутствии пиридина [275] (см. разд. 9.9.1.8). В случае первичных амидов (45, $\text{R}^3 = \text{H}$) процесс дегидратации до нитрилов {направление (в) на схеме (86)} постоянно конкурирует с перегруппировкой, и, кроме того, интермеднат (45) может подвергаться дальнейшему ацилированию до триациламина (46) [276]. Факт образования нитрила в качестве побочного продукта представляет собой важное доказательство того, что О-ацилимидат служит интермеднатом при ацилировании амида, и следовательно, реакция по амидному кислороду кинетически предпочтительна при ацилировании, как это имеет место и при алкилировании (см. разд. 9.9.3.3). Относительное содержание каждого продукта, образующегося из первичного амида зависит от условий реакции и природы ацилирующего агента [102]. Влияние всех этих факторов суммировано в табл. 9.9.7. Использование катализатора обязательно, если применяют сильные или умеренные ацили-

рующие агенты; третичные основания, такие как пиридин, способствуют удалению кислых побочных продуктов реакции. При использовании этих агентов протекание реакции настолько облегчается, что ее можно проводить при очень низких температурах (-60°C) с целью избежать образования нитрила. Однако часто проходит более глубокое ацилирование, что приводит к триациламинам. Это означает, что $\text{O} \rightarrow \text{N}$ -перегруппировка интермедната (45) [направление (а) на схеме (86)] при низкой температуре протекает очень медленно, в то время как N -ацилирование (45) {направление (б) на схеме (86)} все-таки протекает, что дает триациламины. Напротив, при комнатной температуре $\text{O} \rightarrow \text{N}$ -перегруппировка (45) протекает легко, и если используется несильный, ацилирующий агент [102], дальнейшая реакция с образованием триациламина не происходит.

Таблица 9.9.7. Продукты ацилирования первичных амидов RCONH_2 [см. схему (86)]

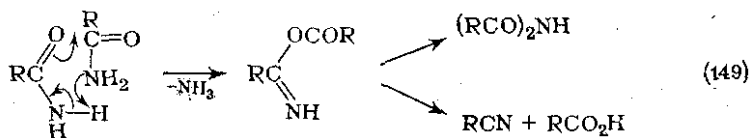
Главный продукт	Ацилирующий агент	Температура, $^{\circ}\text{C}$	Катализатор
RCN	Сильный (например, $n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COCl}$)	> 0	—
RCONHCOR^1	Слабый (например, PrCOCl)	> 0	Пиридин
$\text{RCON}(\text{COR}^1)_2$	Средний (например, $n\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{COCl}$)	-60	Пиридин

Другим осложняющим обстоятельством ацилирования с помощью галогенангидридов кислот является возможность протекания реакции обмена ацильными группами амида и хлорангидрида. Так, в случае третичных амидов устанавливается равновесие {схема (148)}, которое можно сдвинуть, удаляя из сферы реакции более летучий хлорангидрид [277]. Этот прием используется при превращении диалкилформамидов в другие амиды, так как образующийся формилхлорид разлагается на оксид углерода и HCl . Обмен отмечен также в случае первичных амидов. Как и при алкилировании амидов, прямое N -ацилирование, ведущее к диациламину, и другие побочные конкурирующие реакции могут осуществляться при использовании большого избытка пиридина или сильного основания, такого как реактив Гриньяра [131].

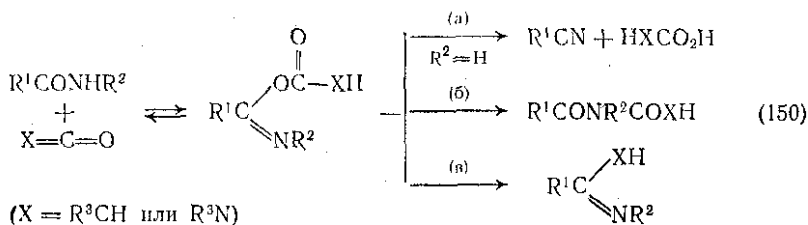


Ангидриды кислот менее реакционноспособны, чем галогенангидриды, и для проведения ацилирования амидов с помощью первых агентов требуется присутствие катализаторов, таких как серная кислота, сухой хлорид водорода, ацетилхлорид или даже хлорид аммония [278]. Как и при взаимодействии с хлорангидридами, в случае первичных амидов наблюдается дегидратация до

нитрилов и ди-N-замещение {ср. со схемой (86)}. Чтобы уменьшить степень протекания этих побочных реакций, целесообразно добавлять умеренное количество (>0.01 экв.) кислого катализатора. Как и при алкилировании, проведение реакции в кислых условиях способствует N-замещению, вероятно, за счет облегчения $O \rightarrow N$ -перегруппировки.

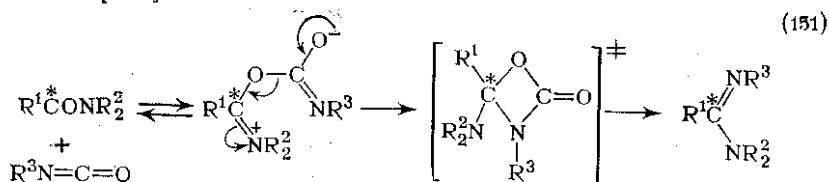


Внутримолекулярное ацилирование (диспропорционирование) первичных амидов протекает при повышенной температуре; выделение нитрилов, диациламинов и аммиака вновь предполагает образование О-ацилимидата в качестве интермедиата {схема (149)} [279]. Неактивированные сложные эфиры реагируют с имидами при 200°C , давая аналогичные продукты [120], однако использование сильно основных катализаторов, например гидрида натрия, которые превращают амид в высоко нуклеофильный анион, способствует образованию имидов [131]. Внутримолекулярные реакции между амидной и соседней сложноэфирной группой в основных условиях служат очень удобным способом получения циклических имидов (см. разд. 9.9.1.8). Кислые катализаторы также способствуют образованию N-замещенных продуктов, и некоторые специально синтезированные сложные эфиры, как, например, изопренильные эфиры, активированные в присутствии кислоты, гладко превращаются в имиды [132a] {уравнение (89)}. Кетоны [132b] и изоцианаты [280] взаимодействуют с первичными и вторичными амидами с образованием продуктов, которые вполне соответствуют рассмотренным выше реакциям для других ацилирующих агентов. Так, первоначальное О-замещение амида в нейтральных условиях дает О-ацилимидат {схема (150)}, который в случае первичных амидов может затем подвергаться как дегидратации до нитрила, так и перегруппировке до диациламина.

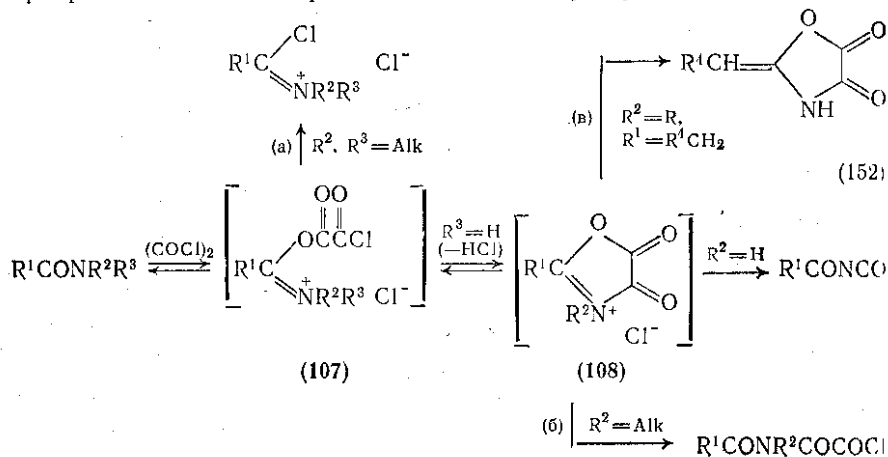


В случае изоцианатов образование нитрилов до сих пор не отмечено. В реакциях вторичных амидов, имеющих электронодонорные заместители у атома азота, процесс образования амидина {путь (a) на схеме (150)} конкурирует с образованием диациламина {путь (b) на той же схеме} из изоцианатов [280]. Изоцианаты

присоединяются также к третичным амидам, образуя О-ацилимидаты, которые легко элиминируют CO_2 , давая амидины [280], вероятно за счет S_Ni -реакции, так как эксперименты с ^{14}C -меченным амидом показали, что весь CO_2 выделяется из изоцианата [280] {схема (151)}. Серная кислота способствует протеканию реакции между первичными и вторичными амидами и кетонами, в результате чего с почти количественным выходом образуется N-ациламид; побочные продукты нитрильной природы не возникают [281].

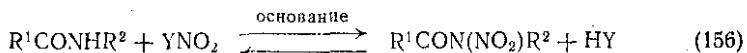
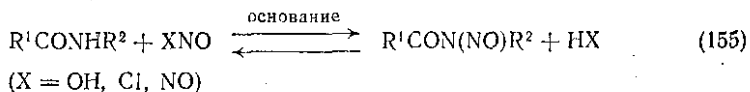
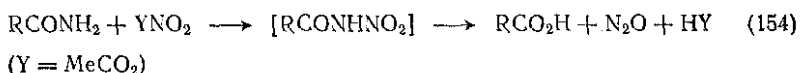
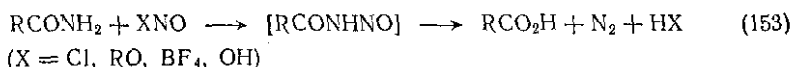


Оксалилхлорид — специальный ацилирующий агент; его реакции с первичными, вторичными и третичными амидами подробно исследованы в работах Специале с сотр. [282]. Данные, полученные этими исследователями, говорят в пользу предложенных механизмов рассмотренных вариантов ацилирования. В нейтральных условиях первой стадией реакции является атака атома кислорода амида на карбонильный атом углерода оксалилхлорида с образованием О-ацилимидата (107) {схема (152)}. В случае третичных амидов за этой стадией следует S_Ni -замещение хлоридионом и другие последующие реакции [путь (а) на схеме (152)]. В случае же первичных и вторичных амидов, когда $\text{R}^1 = \text{Alk}$, происходит циклизация до (108) и раскрытие цикла [направление (б)], приводящее к производному имида. При $\text{R}^1 = \text{H}$ образуется ацилизоцианат (*R-трет-Бу* или *Ph*) или устойчивое циклическое соединение ($\text{R} = \text{PhCH}_2$) [направление (в)]. Механизмы этих превращений были подробно исследованы [102].



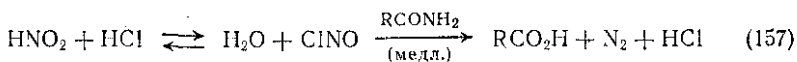
9.9.3.6. Нитрозирование и нитрование

Азотистая и азотная кислоты соединяются с соответствующими слабыми основаниями, образуя сильные электрофильные реагенты, которые можно рассматривать как переносчики ионов нитрозония NO^+ и нитрония NO_2^+ соответственно. Многие из этих реагентов взаимодействуют с первичными и вторичными амидами, но, как правило, не реагируют с третичными амидами. В связи с низкой нуклеофильностью амидов все эти реакции протекают значительно труднее, чем в случае аминов. Как при нитрозировании, так и при нитровании, получаются аналогичные продукты; первичные амиды подвергаются дезаминированию до карбоновых кислот [схемы (153) и (154)], вторичные амиды дают соответствующие N-нитрозо- или N-нитропроизводные [схемы (155) и (156)]. N-Алкил- и N-арил-N-нитрозоамиды — высоко активные соединения, которые подвержены как термическому, так и фотохимическому распаду (см. разд. 9.9.3.11 и 9.9.3.12).



Как и в случае аминов, для нитрозирования первичных амидов может быть использован ряд реагентов (NOX). Наилучшие выходы (70—90%) карбоновых кислот получены при использовании раствора нитрозных газов в инертном растворителе или при использовании фторбората нитрозония в ацетонитриле [283]. Применяется нитрит натрия в водном растворе минеральных кислот, однако дезаминирование протекает очень медленно, если только не установлена соответствующая кислотность среды [284]. Известно, что в равновесии с азотистой кислотой находится небольшое количество активных нитрозирующих частиц. На основании подробных исследований реакций этих частиц с аминами предложена последовательность изменения их реакционной способности: $\text{H}_2\text{O}_2 < \text{NOHal} < \text{H}_2\text{ONO}^+ < \text{NO}^+$ [102]. Сама азотистая кислота совершенно неактивна в этих реакциях. Изучение нитрозирования ацетамида и родственных алкиламинов в HCl показало, что взаимодействие протекает между нитрозилхлоридом NOCl (образующимся на предравновесной стадии) и непротонированным амидом {схема (157)} [285]. Скорости реакций коррелируют с параметрами Тафта $\sigma^*(\rho^* = -3,0)$, указывая на то, что

вклад стерических факторов тот же, что и при гидролизе сложных эфиров. Поскольку в хлорной и серной кислотах соответствующие нитрозильные соли полностью ионизованы, то нитрозирующими агентами, в порядке увеличения кислотности, могут быть: азотистый ангидрид, протонированная форма азотистой кислоты H_2ONO^+ и ион нитрозония NO^+ [102]. Нет доказательств, что сам азотистый ангидрид способен реагировать с амидами (хотя он реагирует с аминами), что обусловлено, вероятно, его низкой реакционной способностью. Имеются достоверные подтверждения того, что нитрозирование бензамида и ацетамида сильно катализируется минеральными кислотами [284], хотя и остается неясным, указывает ли это на реакцию с участием ионов нитрозония и (или) протонированной формы азотистой кислоты.



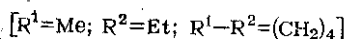
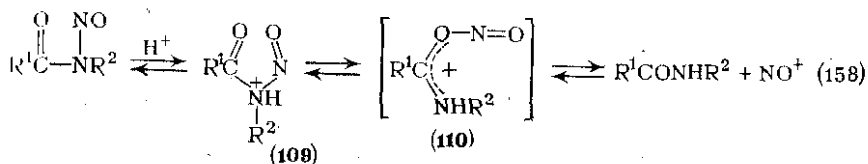
Предполагается, что стадией, определяющей скорость процесса, является атака нитрозирующей частицы на непротонированную форму амида (так как скорость реакции дезаминирования уменьшается в концентрированных минеральных кислотах, где амиды полностью протонированы) [284]. Однако место первоначального замещения неизвестно, хотя по аналогии с другими электрофильными реагентами кажется вероятным, что после О-нитрозирования происходит быстрая перегруппировка до N-нитрозоамида.

Нитрование первичных амидов подробно не исследовано, однако показано, что бензамид, например, в результате обработки ацетилнитратом (образующимся из нитрата меди или азотной кислоты в уксусном ангидриде) с высоким выходом превращается в бензойную кислоту [286]. Полупериод этой реакции составляет менее 5 мин, т. е. она протекает значительно быстрее, чем обычный гидролиз бензамида (см. разд. 9.9.3.1). Промежуточно образующееся N-нитропроизводное {см. схему (154)} — лишь незначительно устойчивее соответствующего нитрозонинтермедиата {см. схему (153)}, однако оно может быть получено в кристаллическом состоянии при низкой температуре.

Вторичные амиды превращаются в N-нитрозопроизводные под действием тех же реагентов, что используются и для первичных амидов. Как и в случае вторичных аминов, реакция обратима, и для получения высокого выхода продуктов необходимо использовать подходящее основание для удаления HX {см. схему (155)}. Наиболее эффективными реагентами являются нитрозилхлорид или N_2O_4 в присутствии слабоосновного ацетата натрия. Менее успешным оказалось применение нитрита натрия в минеральной или уксусной кислоте [287].

Недавно проведенные кинетические исследования [288] обратной реакции (т. е. денитрозирования N-нитрозоамидов) {схема (158)} позволили выяснить механизм нитрозирования, который

должен включать те же интермедиаты. Установлено, что отщепление NO^+ протекает через стадию образования N-сопряженной кислоты (109), однако остается неясным, участвует ли в реакции O-нитрозоинтермедиат (110). Показано, однако, что при нитровании амидов катализа хлорид-ионом не происходит.



Вторичные амиды легко превращаются в N-нитропроизводные при обработке слабыми нитрующими агентами, наиболее эффективными из которых являются ацетилнитрат (т. е. нитрат меди или азотная кислота в уксусном ангидриде) [95, 101, 102] или N_2O_4 в инертном растворителе [103]. N-Нитроамиды устойчивее соответствующих N-нитрозоамидов, однако оба класса соединений имеют очень близкие свойства [289]. Если вторичный амид содержит ароматическое ядро (например, бензамиды или анилины), то процесс нитрования ароматического кольца будет конкурировать с замещением по атому азота. Эти аспекты реакции подробно рассмотрены в обзоре [102].

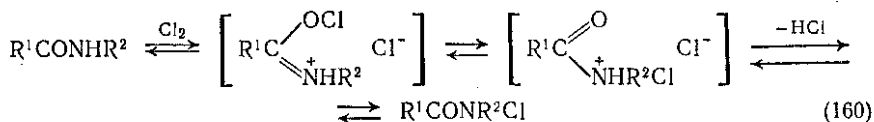
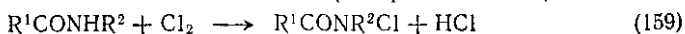
Реакции N-нитрозоамидов и N-нитроамидов — это в основном перегруппировки, индуцируемые фотохимически или под действием основных катализаторов. Эти реакции рассмотрены в разд. 9.9.3.11 и 9.9.3.12.

9.9.3.7. Галогенирование

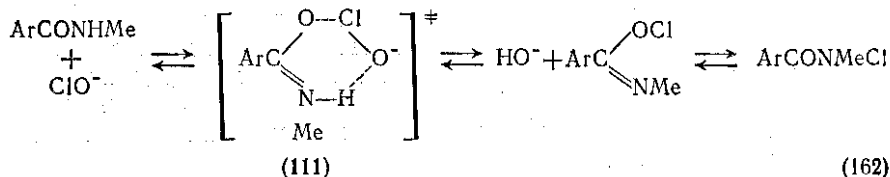
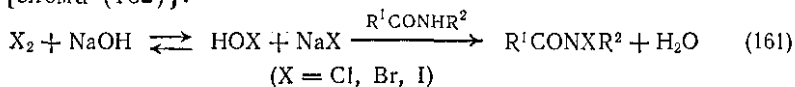
Молекулярные галогены (за исключением фтора) и гипогалогениты при взаимодействии с первичными и вторичными амидами выступают как ионные галогенирующие агенты. При этих реакциях обычно образуются N-галогенамиды, хотя в отдельных случаях возникают и C-замещенные производные. Этот факт может быть связан с неустойчивостью N-галогенамидов, а именно с их разложением в кислых растворах с образованием «положительного» атома галогена, который затем может атаковать другие молекулы амида.

Первичные и вторичные амиды реагируют с иодом, бромом и хлором, давая N-галогенамиды {схема (159)} [290]. Реакция обратима; образованию продуктов способствует наличие полярных растворителей, например воды. Хотя механизм этой реакции не изучен, можно полагать, что он аналогичен механизму реакции амидов с гипогалогенитами и состоит в первичной атаке атомного кислорода на галоген с последующей $\text{O} \rightarrow \text{N}$ -перегруппировкой {схема (160)}. Обратная реакция (т. е. гидролиз

N-галогенамида) катализируется галогенокислотами, и скорость реакции [290б] пропорциональна $[H^+]$ $[X^+]$, как и в случае перегруппировки Ортона для N-галогенацетанилидов (см. разд. 9.9.3.11). Третичные амиды при взаимодействии с молекулярным иодом [192] образуют комплексы состава 1 : 1 (см. разд. 9.9.2.3).

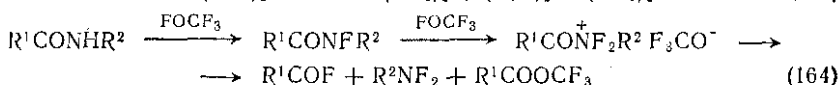
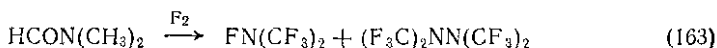


Гипогалогениты — более удобные реагенты для получения N-галогенамидов, чем молекулярные галогены, так как в этом случае протекание конкурирующей реакции C-галогенирования менее вероятно. Гипогалогенокислоты обычно получают *in situ* за счет добавления эквимольного количества гидроксида натрия к смеси молекулярного галогена и амида [291] {схема (161)}. Следует избегать избытка щелочи, так как первичные амиды могут подвергаться деградации по Гофману (см. разд. 9.9.3.11), а в случае вторичных амидов возможен катализируемый основанием гидролиз до исходного амида [реакция, обратная представленной уравнением (161)]. Механизм реакции получения замещенных N-метил-N-хлорбензамидов с помощью гипохлорит-ионов и их гидролиза водной щелочью изучены в работе [292]. Эти превращения представляют собой прямую и обратную реакцию одной равновесной системы и должны включать общие интермедиаты. Полученные результаты указывают на то, что сначала происходит атака амидного кислорода на гипохлорит-ион, далее через переходное состояние (111) образуется O-хлоринтермедиат, который затем подвергается O→N-перегруппировке до N-хлорамида {схема (162)}.

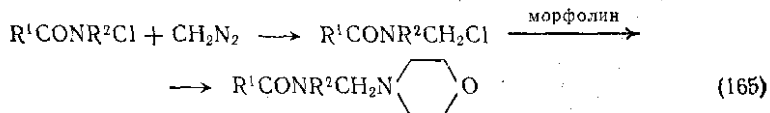


N-Галогенирование первичных и вторичных амидов можно также проводить действием эфиров гипогалогенокислот (например, *трет*-BuOX). Обычная методика состоит в использовании смеси *трет*-бутилгипохлорита, иода и амида в CCl_4 . Эффективный реагент *трет*-бутилгипоиодит образуется на предравновесной стадии, и поэтому в этих условиях исключается взаимодействие с подмонохлоридом [29, 293].

Взаимодействие газообразного фтора с амидами приводит к смеси С- и N-фторированных продуктов {схема (163)} [294], вероятно в результате свободнорадикальных процессов, хотя эти реакции не изучены подробно и не применялись в синтетических целях. Недавно показано, что при обработке фторокситрифторметаном амиды вначале подвергаются N-фторированию; добавление избытка реагента приводит к разрыву связи C(O)—N и к дальнейшему фторированию с образованием среди прочих продуктов дифторалкиламинов [схема (164)]. Ароматические амиды, однако, замещаются главным образом по кольцу [295].



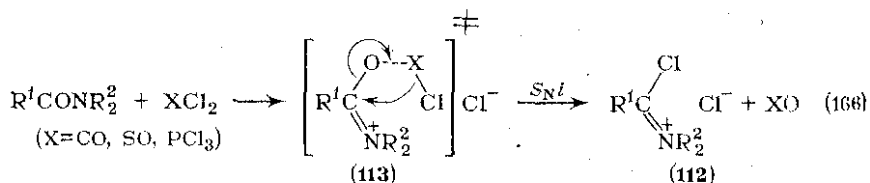
Наиболее подробно изучены перегруппировки N-галогенамидов (см. разд. 9.9.3.11), однако исследован также и ряд других превращений. Так, N-бромамиды (но не N-хлорамиды) являются эффективными агентами, бромлирующими в аллильное положение [296]. При обработке N-хлорамидов диазометаном происходит отщепление метиленового звена с образованием N-хлорметиламидов, которые могут быть непосредственно замещены нуклеофилами, например морфолином [297] {схема (165)}. Кроме того, N-галогензамещенные первичные и вторичные амиды реагируют с трифенилфосфином, давая трифенилфосфиноксид и нитрил- или алдонилгалогенид соответственно [298]. О механизме этих реакций известно мало, однако можно полагать, что неподеленная пара электронов фосфора первоначально атакует положительный атом азота.



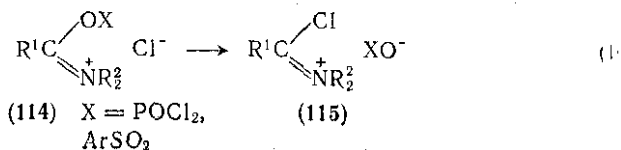
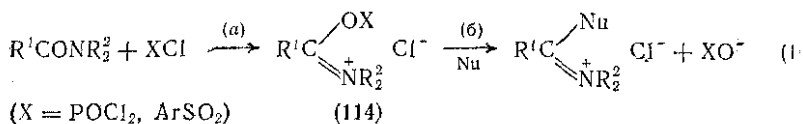
9.9.3.8. Реакция с галогенангидридами неорганических кислот

Многие реакции амидов с галогенангидридами неорганических кислот используются в органическом синтезе. Эти реагенты можно разделить на три класса: а) фосген, тионилхлорид и пентафторид фосфора; б) оксихлорид фосфора и аренсульфонилхлорид; в) фторангидриды кислот. В случае третичных амидов можно выделить некоторые относительно стабильные комплексы, но в случае вторичных и первичных амидов происходят дальнейшие превращения, такие, как N-деалкилирование и дегидратация, быстро приводящие к нитрилам. Наименее сложна ситуация с третичными амидами, которые реагируют с реагентами группы (а) при комнатной (фосген) или при несколько более высокой

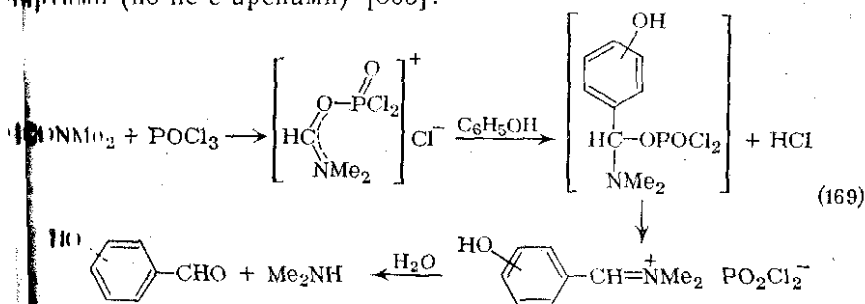
температуре (тионилхлорид и пентахлорид фосфора) [299]. При взаимодействии любого из трех реагентов образуется имидоилхлорид (112), возникающий, вероятно, после первоначального образования О-комплекса (113), который затем подвергается быстрому S_Ni -замещению галогенид-ионом с синхронным элиминированием нейтрального фрагмента (CO_2 , SO_2 или $POCl_3$ соответственно [схема (166)]).



Имидоилгалогениды, полученные из третичных амидов, относительно устойчивы и имеют ионную природу. Они могут подвергаться дальнейшему нуклеофильному замещению алкоксидами, карбоновыми кислотами и т. д., а также аренами [300] (этот путь может быть полезной альтернативой ацилированию ароматических соединений по Вильсмейеру — Хааку, которое рассматривается ниже). При взаимодействии фосгена с любым третичным амидом, имеющим атомы водорода у углерода, находящегося в α -положении по отношению к карбонильной группе, происходит дальнейшее замещение, приводящее к α -хлор- β -хлоркарбониленаминам. При реакциях со второй группой реагентов [(б), оксихлорид фосфора или аренсульфонилхлориды] также образуется комплекс по атому кислорода (114). Однако этот комплекс не столь легко претерпевает S_Ni -замещение либо потому что выделяющийся фрагмент не устойчив (например, PO_2Cl), либо потому, что отсутствует внутренний нуклеофил (аренсульфонилхлориды). Таким образом, комплекс типа (114) значительно устойчивее комплексов типа (113), однако они более чувствительны к атаке внешними реагентами, такими, как нуклеофильные ароматические соединения и амины {стадия (б) на схеме (167)}. Хлорид-ион комплекса также может выступать в роли нуклеофила, осуществляя перегруппировку {схема (168)} протекание которой снимает противоречие при выборе структуры комплекса (114) или (115) [301, 302].

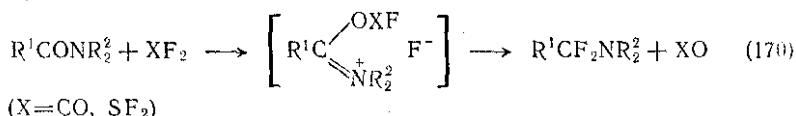


Комплекс оксихлорида фосфора и третичных амидов (114, $X = \text{OCl}_2$), известный как комплекс Вильсмейера, является интермедиатом при формилировании ароматических соединений по Вильсмейеру — Хааку [302]. Эта реакция заключается во взаимодействии активного арена (бензол и нафталин — нереакционноспособны), например многоядерного углеводорода, O-, N- и S-содержащего гетероцикла или производного бензола, имеющего слабые электронодонорные заместители, как OH, OMe, NMe, с комплексом Вильсмейера, получаемым из диметилформамида (или N-метилформанилида, или N-формилпиперидина) и оксихлорида фосфора при низких температурах ($< 25^\circ\text{C}$). Последующий гидролиз приводит к альдегиду, как показано на схеме (169) [302]. При взаимодействии с другими третичными амидами, помимо форманидов, получаются кето-, а не альдо-производные. Именно таким путем проводят ацилирование ароматического ядра бензола и некоторых производных индола и пиррола [303]. Как и в случае имидоилгалогенидов (112), многие другие нуклеофильные частицы, за исключением аренов, легко атакуют карбонильный атом углерода комплекса Вильсмейера. Например, алифатические амины или гидразины дают амидиниевые соли, и даже арильные ароматические амины подвергаются преимущественно аминированию, а не формилированию в кольцо (стадия (б) на схеме (167)). Олефины после гидролиза промежуточного комплекса дают α , β -ненасыщенные альдегиды. Другие примеры синтетического использования этого превращения приведены в [302, 304]. Обобщалось о реакции комплекса (114, $X = \text{ArSO}_2$) с аминами и алкинами (но не с аренами) [305].

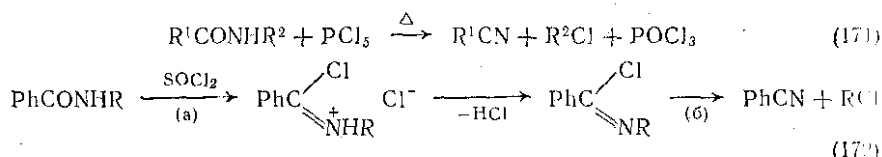


Третья группа реагентов (карбонилфторид или тетрафторид) при взаимодействии с третичными амидами дает ковалентные аминные дифторалкиламины {схема (170)}, а не ионные имидогалогениды. По-видимому, наилучшим реагентом является карбонилфторид, так как в этом случае выделение продуктов упрощается. С помощью меченых атомов показано, что CO_2 выделяется полностью из реагента, а не из амида, что предполагает протекание реакции через стадию образования комплекса по кислороду, как и в случае других галогенангидридов кислот [306]. Эффективность дифторалкиламина сильно зависит от природы R.

Если это первичный радикал, то происходит элиминирование HF, а образующийся енамин подвергается дальнейшему замещению.

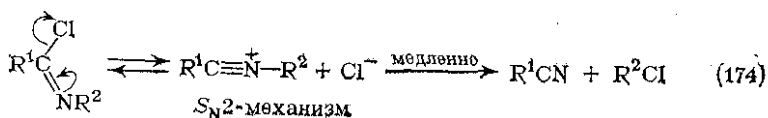
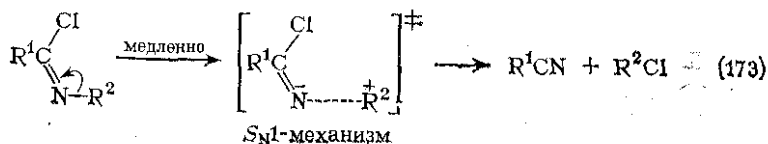


Взаимодействие галогенангидридов неорганических кислот с вторичными амидами аналогично реакциям с третичными амидами в том, что, вероятно, и в этом случае происходит образование комплекса по кислороду. Однако эти комплексы выделить не удается, так как протекает их быстрое превращение (главным образом с образованием нитрила). При нагревании многих N-алкиламинов с SOCl₂ или с PCl₅ происходит разрыв N-алкильной связи с образованием нитрила и алкилгалогенида {уравнение (171)}. Эта важная реакция, открытая Пехманом, изучена в дальнейшем Брауном и теперь носит его имя [102, 307].



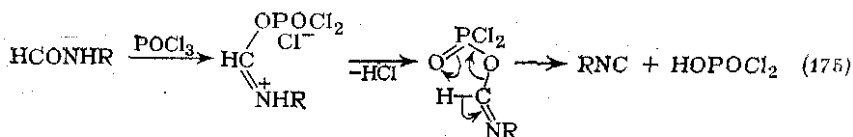
Сравнительно недавно вместо пентахлорида фосфора в большинстве синтезов начали применять тионилхлорид, так как в этом случае выделение и очистка продуктов упрощается [308]. На примере бензамида {схема (172)} показано, что в качестве интермедиата образуется имидонхлорид. Вместе с тем оказалось, что формамиды и некоторые алкиламиниды практически не активны в этой реакции. В результате термического распада имидонхлорида {стадия (б) на схеме (172)} образуются бензонитрил и алкилгалогенид. Реакция служит удобным препаративным методом превращения алифатических аминов в соответствующие алкилгалогениды. Чтобы объяснить природу продуктов, образующихся из оптически активных субстратов, и влияние заместителей R¹, R², предложено два конкурирующих направления распада имидонхлорида {схемы (173) и (174)}. Первое направление включает гетеролиз N-алкильной связи по механизму «подобному S_N1» с последующим быстрым выбросом хлорид-иона. Второе направление осуществляется в обратной последовательности, а именно после первоначального отщепления хлорид-иона образуется нитрилия, который далее взаимодействует с хлорид-ионом по механизму «подобному S_N2», и эта стадия определяет скорость процесса. Если R¹ ароматическая группа, то преобладает процесс S_N2-типа, так как промежуточно образующийся карбениевый ион стабилизируется за счет резонанса. С другой стороны, направление, обусловленное реакцией S_N1, оказывается предпочтительным для аминов, в которых замещаемая группа R² образует стабильные

карбениевый ион (например, трет-Bu). Таким образом, в реакции на участвуют те вторичные амиды, R^1CONHR^2 , у которых радикал R^1 может стабилизироваться в виде карбениевого иона, R^2 образует стабильный карбениевый ион [102]. Интересно, фосген не вступает в реакцию Брауна с вторичными амидами; она останавливается на стадии образования промежуточного оксихлорида. Причина этого неясна. В ряде случаев отмечено образование енамина [102].

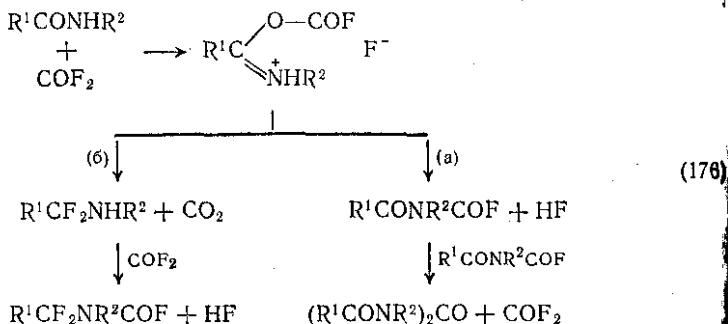


Оксихлорид фосфора также взаимодействует с N-алкилами- продуктами реакции обычно являются соответствующие амиды {ср. схему (172)}. Реакция не изучена подробно, так как ее синтетическое применение нашли SOCl_2 и PCl_5 . Однако известно, что для ее проведения требуется повышенная температура (около 120°C) и что амиды, имеющие N-алкильный заместитель, дающие относительно устойчивый карбениевый ион, реагируют наиболее легко [309]. В этом случае, вероятно, протекает реакция, сходная с представленной выше на схеме (173). Главное различие состоит в том, что алкилгалогенид обычно не является вторым продуктом, и в том, что $+\text{R}^2$ реагирует с ароматическим растворителем или теряет протон, давая олефин; однако причины такого различия пока не ясны. Вторичные формамиды в данном случае нетипичны, так как их взаимодействие с оксихлоридом фосфора, аренсульфонилхлоридами или с тионилхлоридом приводит с высоким выходом к изоцианидам; эта реакция служит удобным методом синтеза этих соединений {схема (175)} [310]. Интермедиатом в данной реакции почти наверняка является соединение, аналогичное комплексу Вильсмейера (144), однако внутримолекулярный отрыв протона фосфорильным или сульфонильным кислородом приводит к образованию изоцианида. Алкилирование ароматического ядра вторичными амидами по Вильсмейеру — Хааку в присутствии оксихлорида фосфора является необычным процессом, однако хорошо известный синтез триполинов по Бишлеру — Напиральскому вполне может включать такие превращения [102].

Взаимодействие вторичных амидов с карбонилфторидом скорее напоминает алкилирование органическими, чем неорганическими фосгенангидридами кислот (ср. разд. 9.9.3.5). При этом обычно



образуются N-фторкарбониламид (который частично диспропорционирует до уреида) и дифторалкиламин (минорный продукт), который может подвергаться дальнейшему замещению COF_2 {схема (176)} [306]. Такое превращение объясняют образованием соли О-ацилимидата, которая далее либо подвергается О→N-перегруппировке, давая N-фторкарбонильное производное направление (а) на схеме], либо распадается за счет $S_{\text{N}}1$ -атаки, образуя дифторалкиламин {направление (б) на схеме (176)}.



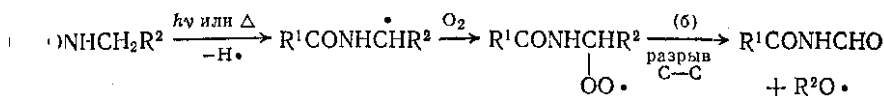
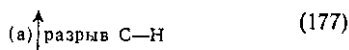
Один из самых известных аспектов химии амидов — это дегидратация первичных амидов до нитрилов в присутствии пентаоксида фосфора или почти любого галогенангидрида кислоты. Последний обзор по этим реакциям сравнительно давно опубликован [311], однако последующих достижений в этой области было не много. Использование галогенангидридов органических кислот для этой цели уже обсуждалось в разд. 9.9.3.5. Препаративное значение имеет дегидратация с помощью пентахлорида фосфора тионилхлорида, фосгена, оксихлорида фосфора [102] и даже фосфонитрилхлорида [312]. В реакцию вступают как алифатические, так и ароматические субстраты; для удаления кислых продуктов используются основные органические растворители. Наиболее удобным реагентом является, вероятно, тионилхлорид; он менее токсичен, чем фосген, и превращается в летучие продукты. При использовании диметилформамида в качестве растворителя реакция протекает при 0°C с высоким выходом [313]. Только в случае оксихлорида фосфора требуется 0,25—0,5 моль-экв, вероятно в связи с регенерацией оксихлорида фосфора за счет диспропорционирования продукта — дихлорфосфорной кислоты. Как ни странно, но механизм реакции дегидратации мало изучен. В качестве интермедиатов выступают, вероятно, О-ацил- и имидо-галогениды, аналогичные уже описанным в случае вторичных третичных амидов.

9.9.3.9. Окисление

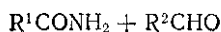
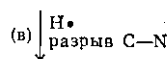
Очевидно, что при окислении амидов могут протекать два типа процессов (обычно включающие свободнорадикальные превращения), хотя и было изучено воздействие относительно небольшого числа окислителей. Один процесс — это отрыв водорода от углерода или азота, второй — окислительное замещение у амидного азота. Наиболее типичным процессом в случае вторичных и третичных N-алкиламидов служит отщепление водорода от углерода, находящегося в α -положении к азоту. Этот углерод активируется по отношению к радикальной атаке под влиянием неподеленной пары электронов азота. Окислительное замещение начинает играть важную роль только тогда, когда у N-заместителя отсутствуют атомы водорода (например, для анилидов). Окисление первичных амидов может протекать за счет отрыва водорода или путем окислительного замещения, причем один или другой процесс обычно преобладает. Строение продуктов зависит как от природы амида, так и от окислителя.

Значительное внимание уделено также автоокислению амидов, так как этот процесс является нежелательным при производстве полиамидов. Такое окисление безусловно является свободнорадикальным процессом и может быть индуцировано либо термически (100 °C), либо фотохимическим путем при низких температурах в присутствии, так и без соответствующих инициаторов [314].

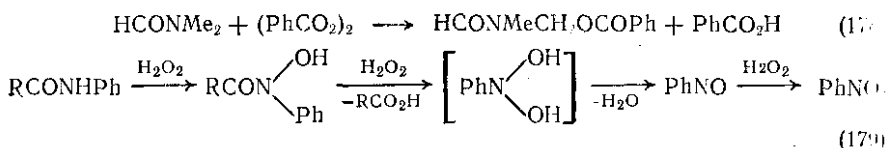
Известно три основных направления этой реакции, причем начальные стадии являются общими для всех направлений и включают отрыв (177) α -водородного атома по отношению к азоту с последующим присоединением кислорода с образованием пероксидного радикала (116). Дальнейший распад этого радикала протекает по трем направлениям: (а) отщепление $\cdot\text{OH}$ с образованием имидо-радикала; (б) разрыв связи C—C, приводящий к имиду, и (в) разрыв связи C—N с образованием первичного амида и карбонильного соединения. Подробнее этот процесс обсуждается в [315]. Сообщалось [315] о взаимодействии O_2 с карбанионом амида (образующимся из $\text{R}^1\text{CH}_2\text{CONR}^2\text{R}^3$ в сильном основании), приводящем к α -пероксиалкиламиду, который восстанавливается до α -гидроксиалкиламида $\text{R}^1\text{CH}(\text{OH})\text{CONR}^2\text{R}^3$.



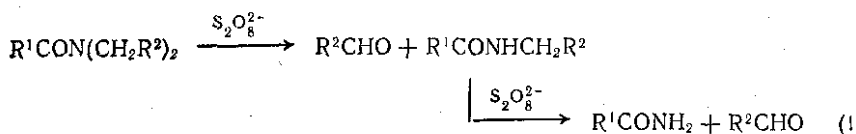
(116)



Электрофильные свойства пероксисоединений не проявляются в их реакциях с амидами. Продукты реакции с N-алкиламидами аналогичны продуктам автоокисления, и, вероятно, протекание реакции обусловлено сходными свободнорадикальными процессами, так как проведение реакции при высоких температурах способствует гомолизу пероксида. Так, N,N-диалкилами́ды реагируют с диацилпероксидами, давая ацилоксизамещенные амиды, по схеме (178) [316]. С другой стороны, применение в качестве катализатора H_2O_2 в присутствии Fe^{3+} вызывает расщепление связи N—C амидов, таких как N-метил- и N-бутилацетамид, давая первичные амиды [317]. Оба процесса можно объяснить по схемам, аналогичным автоокислению, однако какие-либо данные о механизме отсутствуют. Амиды, не имеющие атомов водорода у α -углеродного атома по отношению к азоту, под действием пероксисоединений претерпевают прямое N-замещение, давая нитросоединения, во-первых по схеме (179) [318].



При действии солей пероксидисульфатов лабильность атомов водорода связи (N—C)—H в реакциях отщепления под действием радикалов также очевидна. Так, вторичные и третичные N-алкилами́ды при обработке пероксидисульфатами при умеренной температуре претерпевают деалкилирование, давая смесь менее замещенного амида и карбонильного соединения [319] (схема (180)). Полагают, что окисляющей частицей является ион-радикал $SO_4^{\cdot-}$, который отрывает атом водорода от связи (N—C)—H и в результате вызывает расщепление связи C—N, аналогичное стадии (10) на схеме (177). Интересно, что лактамы превращаются в имиды, а не претерпевают разрыв связи C—N [103] (например, по схеме (105)). Первичные амиды взаимодействуют с пероксидисульфатом по-разному: формамид распадается на CO_2 и NH_3 , вероятно в результате отщепления атома формильного водорода. Взаимодействие с ацетамидом требует присутствия каталитических количеств солей фосфора; здесь быстрое дезаминирование при $30^\circ C$ дает количественным выходом уксусную кислоту [319].



При обработке первичных амидов тетраацетатом свинца происходит необычная реакция, включающая окислительную перигруппировку, близкую к реакции Гофмана (ср. разд. 9.9.3.11) [99].

$$\text{VII}_2 \xrightarrow{\text{Pb(OAc)}_4} \text{Pb(OAc)}_2 + 2\text{HOAc} + \text{RNCO}$$

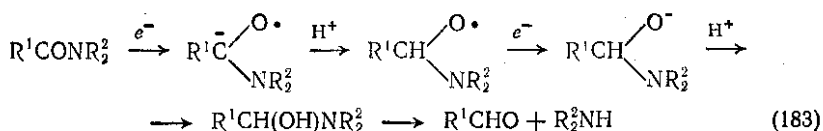
$$\text{R}^1\text{CONR}_2^2 \begin{cases} \xrightarrow{\text{(a)}} \text{R}^1\text{CH}_2\text{NR}_2^2 \\ \xrightarrow{\text{(b)}} \text{R}_2^2\text{NH} + \text{R}^1\text{CHO} \end{cases} \xrightarrow{\text{(c)}} \text{R}^1\text{CH}_2\text{OH} \quad (182)$$

485

необходим, так как он расходуется в качестве основания при отщеплении протонов N—H (см. ниже). Реакция с первичными амидами протекает медленно, и для полного восстановления при 0°C требуется ≈ 24 ч. Очевидно, что восстановление в этом случае включает индуцированную основанием дегидратацию до нитрила (следовательно, действительно необходим «избыток» гидрида) с его последующим быстрым восстановлением до амина. Существенно, что если использовать недостаточное количество гидрида, то с высоким выходом удастся выделить нитрил. Предложен гипотетический механизм образования нитрила, включающий первоначальное возникновение комплекса за счет атаки карбонильного кислорода на AlH_4^- с последующим элиминированием 2 моль газообразного водорода [102].

Взаимодействие третичных амидов с комплексными гидридами металлов более сложно. В зависимости от субстрата и реагента, реакция может протекать по каждому из направлений, представленных на схеме (182). Наилучшими реагентами [321] для получения амина без разрыва связи C—N [направление (а) на схеме] являются AlH_3 и BH_3 с продолжительностью реакции ≈ 30 мин при 0°C. В случае применения борогидрида натрия часто необходимо предварительное превращение амида или в соль О-этилмидата (при использовании $Et_3O^+BF_4^-$, см. разд. 9.9.3.3.) [322] или в комплекс Вильсмейера с использованием PCl_5 или $POCl_3$ (см. разд. 9.9.3.8) [323]. Менее обычным является восстановительное дезаминирование до альдегида [направление (б) на схеме], однако оно конкурирует с образованием амина при восстановлении алюмогидридом лития. Образование альдегида преобладает в основном в тех случаях, когда: 1) заместитель у азота является объемистым; 2) используется недостаточное количество восстановителя при температурах от -70° до $0^\circ C$; 3) когда гидрид добавляют к амиду (обратный порядок добавления) вместо добавления амида к гидриду, что принято в обычных методах восстановления. Помимо того, восстановительное дезаминирование N-гетероароматических амидов обычно приводит к смеси альдегидов и спиртов, независимо от применяемой методики. Наилучшими реагентами, способствующими образованию альдегидов, являются $LiAlH(OEt)_3$ и $LiAlH_2(OEt)_2$. При их использовании даже стерически незатрудненные третичные амиды дают альдегиды с выходом 60—90% [324].

Вторичные и третичные амиды превращаются с высоким выходом в альдегиды с помощью хорошо известного восстановления по Берчу, в котором применяется натрий в жидком аммиаке вместе с такими донорами протонов, как уксусная кислота или спирт. Механизм, предложенный Берчем с сотр., включает два последовательных присоединения электрона с последующим присоединением протона {схема (183)}; эта реакция нашла широкое синтетическое применение [325].



В отличие от реакции Берча, электролитическое восстановление всегда приводит к амину без расщепления связи C—N {наприменение (а) на схеме (182)}. Процесс обычно ведут в кислом растворе (например, в H₂SO₄), применяя катод из свинца, и он легко протекает, если у атома углерода или азота имеются электронооттягивающие заместители [326]. Первичные стадии процесса, вероятно, аналогичны восстановлению по Берчу, однако образующийся аминоспирт восстанавливается далее до R¹CH₂NR до того, как произойдет расщепление связи {ср. схему (183)}.

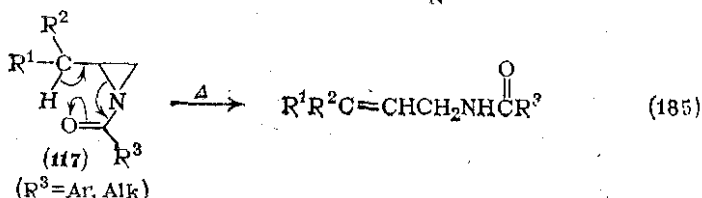
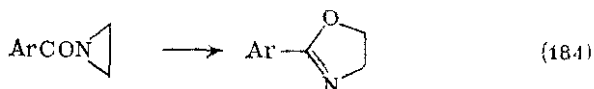
Удалось также осуществить каталитическое восстановление амидов до аминов, используя в качестве катализаторов хромит и рений. Однако эта реакция не представляет интереса для синтеза в связи с нежелательными побочными реакциями. Для того чтобы осуществить восстановление амидов с помощью обычных катализаторов, таких как никель Ренея или палладий на угле, необходимы высокая температура и давление. Это обычно означает, что может происходить восстановление не только амидной группы, но и других активных групп в молекуле.

9.9.3.11. Перегруппировки

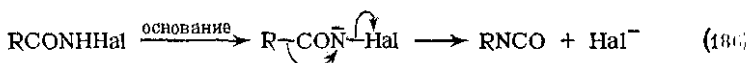
Амиды являются относительно устойчивыми соединениями и перегруппировываются только при наличии определенных структурных особенностей. Хорошо известны четыре класса амидов, которые претерпевают перегруппировки [213]. К ним относятся N-ацил- или N-ароилазиридины (где амидный азот включен в сильно напряженный трехчленный цикл) и такие N-замещенные соединения, как N-галогенамиды, N-нитрозоамиды и N-нитроамиды. В данном разделе рассматриваются только термические и каталитические перегруппировки этих соединений. Перегруппировки, индуцированные фотохимически, обсуждаются в разд. 9.9.3.12.

Перегруппировка первого класса амидов (т. е. N-ацил- и N-ароилазиридинов) может происходить при повышенной температуре или под действием как нуклеофильных, так и электрофильных реагентов. В зависимости от природы ацильного или ароматического заместителя, а также от структуры азиридинового цикла перегруппировка обычно протекает по одному из двух возможных направлений. Первое направление, дающее оксазолины {схема (184)}, осуществляется только в случае N-ароилазиридинов, но при всех трех условиях реакции, в то время как второе направление, приводящее к образованию ненасыщенного амида {схема (185)}, вероятно, индуцируется только термически. Другим условием протекания второго направления является наличие

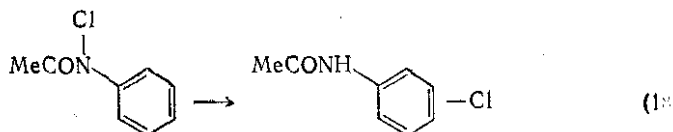
атома водорода, который расположен таким образом, что может образовывать с амидным кислородом шестичленное переходное состояние типа (117). Детали этих перегруппировок исследованы в обзоре [213].



Второй класс амидов, N-галогенамиды, претерпевает два основных типа перегруппировок. Первая — это реакция Гофмана (одна из наиболее известных реакций амидов в связи с ее важностью при укорочении длины цепи). В этом случае N-галоген-амид обычно образуется *in situ* при обработке первичного амида гипогалогенидом (см. разд. 9.9.3.7). Затем происходит отщепление протона группы N—H под действием основания, которое способствует внутримолекулярной миграции алкильной группы к азоту с синхронным отщеплением галогенид-иона {схема (186)}. Образующийся таким образом изоцианат подвергается дальнейшим превращениям в зависимости от условий реакции. Например, протекает гидролиз с образованием амина или реакция с такими нуклеофилами, как амины или карбоновые кислоты. Более подробно эта реакция рассмотрена в [327]. При использовании брома в качестве оксиде натрия получены лучшие выходы продуктов реакции [328].



Другая перегруппировка N-арил-N-галогенамидов (перегруппировка Ортона) заключается в миграции галогена от азота к ароматическому кольцу [схема (187)]. Реакция имеет ограниченное синтетическое применение и, как показано в обзорах [213, 829], некоторые аспекты ее механизма остаются неясными.

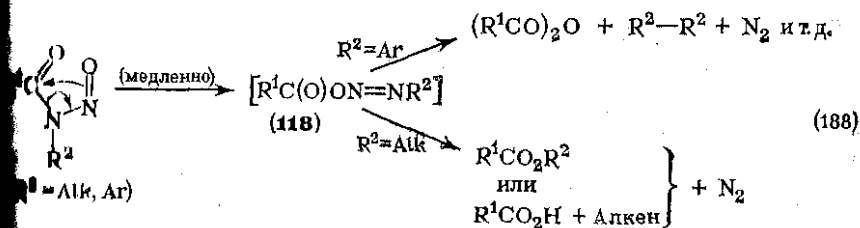


Очевидно, что три типа катализаторов способствуют перегру-
пировке Ортона: первый — это УФ-облучение или пероксиды, вы-
зывающие гомолиз связи $N-Cl$, что приводит главным образом

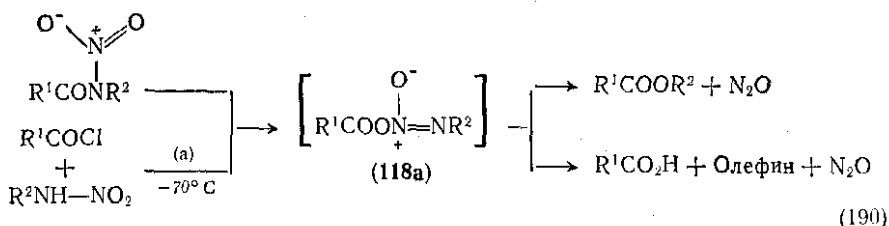
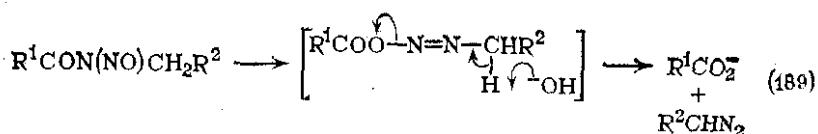
орто/пара-замещению ароматического кольца; второй — гало-окислоты в протонных растворителях, что вызывает орто/пара-замещение, возможно через стадию образования электрофильных молекулярных галогенов (например, Cl_2) и третий — уксусная или трихлоруксусная кислота в апротонных растворителях, что вызывает перегруппировку по более сложному механизму.

N-Арил- и N-алкил-N-нитрозоамиды являются высокоактивными соединениями, которые претерпевают несколько типов перегруппировок, представляющих интерес как с синтетической, так и с теоретической точек зрения. Следует отметить, однако, что важная часть этих соединений является сильными канцерогенами.

Перегруппировки могут индуцироваться термически, фотохимически и с помощью основного катализатора. Любопытно, что термическая перегруппировка существенно отличается от фотохимической: в первом случае происходит разрыв связи $C(O)-N$, во втором — $N-NO$. Фотохимические превращения рассматриваются в разд. 9.9.3.12. Первой стадией термической перегруппировки N-нитрозоамидов является медленное образование азора (118) с последующим быстрым распадом до различных продуктов, природа которых зависит от заместителей у азота (188). В случае N-алкиламидов перегруппировка является гетеролитической, и в качестве продуктов образуются газообразный азот, олефин и карбоновая кислота или ее сложный эфир [30]. В случае N-ариламидов такие продукты, как биарилы, возникают в свободнорадикальном процессе [331]. Механизм реакции в обоих случаях сложен; подробно он обсуждается в [213, 311]. Реакция служит эффективным способом дезаминирования алкиламидов, так как выходы сложных эфиров высоки (80—90%), когда R^2 является первичной алкильной группой, и уменьшаются (30—60%), когда R^2 представляет собой вторичную или третичную алкильную группу.



Катализируемое основаниями разложение N-алкил-N-нитроамидов представляет препаративный интерес как удобный способ получения диазоалканов, хотя при работе с этими соединениями следует проявлять осторожность в связи с их канцерогенностью {схема (189)}. Реакция может протекать через стадию образования азоефира, как и при термической перегруппировке, и гидролиз, катализируемый основаниями, является альтернативой [288].

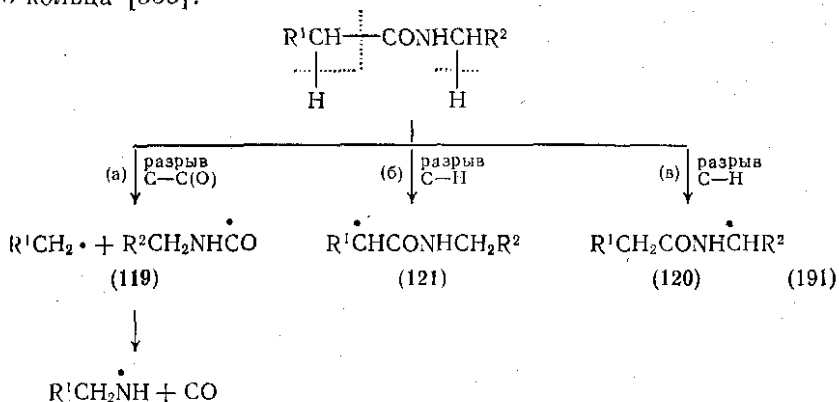


N-Нитроамиды более устойчивы, чем соответствующие N-нитрозопроизводные. Они подвержены аналогичной термической перегруппировке, в которой вместо азота образуется оксид азота (I) {схема (190)}. Наилучшим доказательством образования азоксид-эфира в качестве интермедиата (118a) является его встречный синтез [330] {направление (a) на схеме (190)}. Как и в случае N-нитрозоамидов, образование сложных эфиров является предпочтительным при наличии у азота первичной алкильной группы, а образование алкенов — при наличии вторичной алкильной группы.

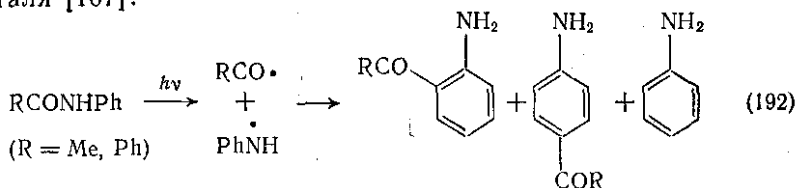
9.9.3.12. Фотохимия

Амиды и их N-замещенные производные поглощают в УФ-области спектра (<250 нм), что способствует протеканию целого ряда фотохимических превращений. Эти превращения, за исключением реакций N-нитрозопроизводных амидов, рассмотрены в обзорах [107, 332]. Для того чтобы объяснить образование наблюдаемых продуктов для простых N-алкиламидов, предложено три типа гомолитического разрыва связи {схема (191)}. Доказательства расщепления связи C(O)—C [стадия (a)] получены на основании обнаружения методом ЭПР радикалов $\cdot CONH_2$ при низкотемпературном фотолизе первичных формаамидов и ацетамидов [107]. Другие направления [(б) и (в) на схеме] включают отрыв атома водорода от углеродных атомов, соседних с карбонильной и с аминогруппами. Большинство последующих реакций этих радикалов типичны для алкильных радикалов, за исключением превращений, которым подвергается радикал (119). Этот радикал, вероятно, элиминирует CO, давая аминорадикал, который превращается в продукты, типичные для таких частиц. Именно таким образом объясняют образование аминов, насыщенных и ненасыщенных углеводородов, H_2 и CO при фотолизе алифатических амидов в диоксане или гексане [333]. Радикалы типа (120) уже упоминались в связи с автоокислением амидов {ср. схему (177)}, в то время как радикалы типа (121) встреча-

При рассмотрении фотоамидирования олефинов и ацетиле-
(ср. разд. 9.9.3.3). Хромофоры (такие как двойные связи
арильные группы), расположенные рядом с карбонильной
с аминогруппой, избирательно поглощают излучение, что
приводит к разрыву различных связей. Например, фотолиз ацет-
изанилидов вызывает разрыв связи $C(O)-N$ с последующим
/*para*-замещением бензольного кольца ацильными или аро-
матическими радикалами [334] {схема (192)}. N-Фениллактамы
подвергаются аналогичному гомолизу, однако в этом случае под
влиянием соседней группы происходит *орто*-замещение бензоль-
ного кольца [335].



Фотолиз α,β -ненасыщенных вторичных амидов может приводить
гомолитическому разрыву связи $N-H$ с последующим замы-
канием цикла и образованию в основном β -лактамов. При фото-
лизе α - и β -лактамов образуются имины и CO ; в случае 4-заме-
щенных β -лактамов — образуются изоцианид и кетон [107]. Ряд
таких примеров фотолиза простых амидов приведен в обзоре
Лентала [107].

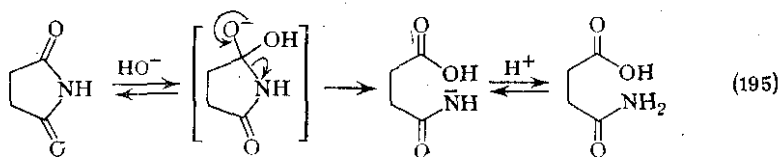


При фотолизе двух классов более реакционноспособных ами-
дов (N-галогенамидов и N-нитрозоамидов) происходит гомоли-
тический разрыв связи $N-Hal$ [332, 336] или связи $N-NO$
[337] соответственно, что приводит к радикалу амида $RCON\dot{R}^1$
(полностью идентифицированному методом ЭПР) [338] и атому
галогена или оксиду азота соответственно. Затем протекают ти-
пичные радикальные реакции, природа которых зависит от типа
заместителя R и R^1 и присутствия других субстратов.

имеется несколько примеров реакций с нитрозирующими и нитрующими агентами, а также с галогенангидридами неограниченных кислот. Имиды достаточно устойчивы к окислению, но легко восстанавливаются и подвергаются фотолизу. Большая часть этих реакций рассмотрена в недавно опубликованных обзорах [7, 8].

Гидролиз имидов легко проходит как в кислой, так и в основной среде, при этом основной катализ имеет место при низких рН (≈ 3), некатализируемый процесс реализуется при рН 2—3, а кислотный катализ протекает при рН менее 1,5. В результате гидролиза происходит разрыв N-ацильной связи и имид деацилируется до амида. В случае циклических имидов продуктами являются амидовые кислоты {схема (195)}, которые в зависимости от условий могут подвергаться дальнейшему гидролизу до дикарбоновых кислот и амина или аммиака [8].

Механизм катализируемого основаниями гидролиза сукцинимидов относительно прост и включает первоначальную атаку OH^- на карбонильный углерод и последующее образование тетраэдрического интермедиата, который затем распадается с разрывом связи $\text{C}(\text{O})-\text{N}$.

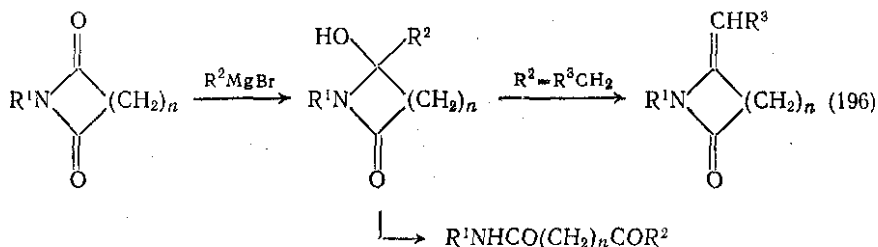


Наблюдаемое влияние размера цикла (в случае циклических имидов) и природы заместителей у атома N можно было ожидать, например происходит возрастание скорости реакции при переходе от пятичленных (планарных) к шестичленным циклам вследствие меньшей стерической затрудненности карбонильного атома углерода, а также при замене N-алкильных групп на N-фенильные [8, 340]. Фталимид проявляет необычные свойства, вероятно, из-за сильной ионизации очень кислой группы N—H. Скорость реакции зависит от рН, но наличие электронооттягивающего заместителя в положении 4 облегчает гидролиз при рН 7—10; при более высоких рН скорость реакции не зависит от рН и не зависит от природы заместителя [8]. Напротив, скорость гидролиза N-арилфталимидов зависит от рН даже при высоких значениях рН. Катализируемый кислотой гидролиз имидов затруднен и обычно требует продолжительного нагревания при 80—100°C. Поэтому промежуточно образующийся амид не выделяют, но гидролизуют дальше до карбоновой кислоты и аммиака или амина. Поскольку скорость реакции растет с увеличением кислотности [8], ее механизм включает, вероятно, атаку воды на протонированный субстрат. Образуются ли в данном случае O- или N-сопряженные кислоты, точно не установлено.

Наблюдалось возрастание скорости гидролиза фталимидов за счет влияния соседних карбоксильных групп [341], а также за счет нуклеофильного катализа соседних имидазольных [342] и аминогрупп [343].

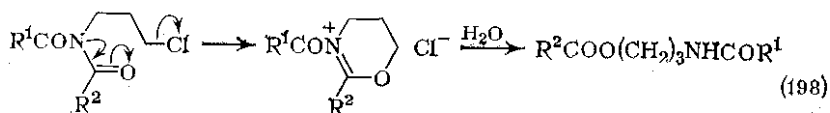
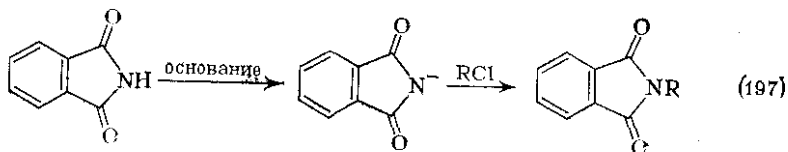
Как и в случае амидов, хорошо известна атака на карбонильный атом углерода имидов таких нуклеофильных реагентов как спирты (сольволиз), амины, гидроксилламин и гидразин, которая приводит в первых двух случаях к раскрытию цикла с образованием амидовых эфиров и диамидов соответственно [8]. В случае гидразина и гидроксилламина происходит последующее замыкание цикла, которое сопровождается включением в имидный цикл более нуклеофильного NH_2 - и HO -замещенного атома азота с образованием 1,1-диацилгидразинов и N-ацилгидроксамовых кислот соответственно (см. разд. 9.9.4 и 9.9.5).

Имиды, как и амиды, взаимодействуют с карбанионами (полученными из реактивов Гриньяра) по карбонильному атому углерода [7, 8, 344]. Первой стадией реакции является образование замещенного α -гидроксилактама, затем в зависимости от природы реагента Гриньяра может протекать дегидратация или раскрытие цикла {схема (196)}. Конкретные примеры таких реакций рассмотрены в упомянутых выше обзорах. В связи с повышенным по сравнению с амидами дефицитом электронов на карбонильном углероде имиды могут присоединять некоторые менее активные карбанионы, такие как анионы из цинка и α -галогенэфиров или фосфоранов (реакции Реформатского [345] и Виттига [346]), давая алкилиденовые производные; а также взаимодействовать с ацетиленидом натрия, давая гидроксилактамы [8].



Алкилирование имидов алкилгалогенидами обычно протекает в основных условиях (т. е. с калиевой или серебряной солью имида) при $150-180^\circ\text{C}$ и приводит к N-алкилпроизводным {схема (197)}. Эта реакция составляет основу синтеза аминов по Габриэлю, в котором получение амина состоит в мягком гидролизе имида после алкилирования алкилгалогенидом [8]. Алкилирование в нейтральных условиях более активными солями оксония или алкилсульфатами изучено недостаточно. Однако имеются данные [347] о внутримолекулярном O-алкилировании имида соседней галогеналкильной группой, что приводит к возникновению

N-ацилгетероциклической соли в качестве интермедиата с последующим раскрытием цикла и образованием амидового эфира {схема (198)}. Эта реакция аналогична получению лактамов из ω-галогеналкиламидов {см. схему (136)}. Как и в случае амидов, при взаимодействии 2 моль амида натрия с соответствующим имидом (например, глутаримидом), происходит образование карбаниона (в α-положении по отношению к карбонилу) и аниона азота, однако обычно преимущественно алкилируется карбанион, а не азот [348].



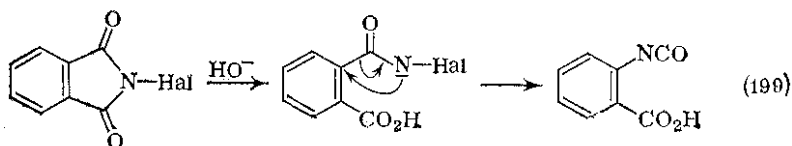
Реакции имидов с альдегидами и кетонами очень близки аналогичным реакциям вторичных амидов. Так, формальдегид, ацетон и изобутиральдегид реагируют в нейтральных или основных условиях, давая соответствующие N-α-гидроксильные производные {ср. схему (144)}, которые в случае высших гомологов могут далее дегидратироваться [7, 8].

Ацилирование незамещенных имидов хлорангидридами или ангидридами кислот приводит к триаминам $(\text{RCO})_3\text{N}$. Имеются косвенные доказательства того, что в слабоосновных условиях (например, в пиридине) реакция протекает через промежуточное образование O-ацильных производных [102]. При взаимодействии с более активными ацилирующими агентами, например сенами и с изопренильными эфирами, образуются N-замещенные продукты, аналогичные получаемым из амидов (см. разд. 5) [349]. В случае N-алкилдиацетамидов дальнейшее замещение по азоту невозможно, однако с помощью ^{14}C -меченого углеродного ангидрида в пиридине продемонстрирован факт транс-акирования [350].

Галогенимиды, получаемые из соответствующего имидов молекулярного галогена или гипогалогенит-иона [327], являются хорошо известными источниками атомарного или положительно заряженного галогена. Широкое применение в синтезе имеет главным образом N-бромсукцинимид [353]. Гетеролитическое бромирование под действием N-бромсукцинимидом (т. е. через HOBr или Br^-) может происходить: в водной среде, когда присоединение к олефинам идет согласно правилу Марковникова [354]; в концентрированной H_2SO_4 , где замещение в ароматическом

кольце протекает согласно *орто/пара*-ориентации [354], а также в смеси пиридина и *трет*-бутанола, где вторичные спирты подвергаются α -замещению [352]. Гомолитическое галогенирование под действием N-бромсукцинимидов (т. е. через $\text{Hal}\cdot$) протекает либо при облучении УФ-светом, либо в присутствии инициаторов радикальных реакций, например пероксидов. Типичными реакциями такого типа являются замещение аллильного или бензильного атома водорода (реакция Воля — Циглера), замещение в ароматическом ядре или даже замещение водорода у насыщенного атома углерода [352]. Эти реакции являются цепными радикальными процессами; их детали зависят от природы N-галогенимида [7, 355].

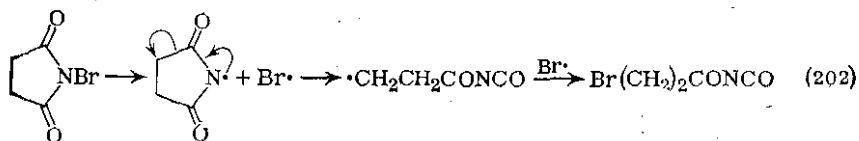
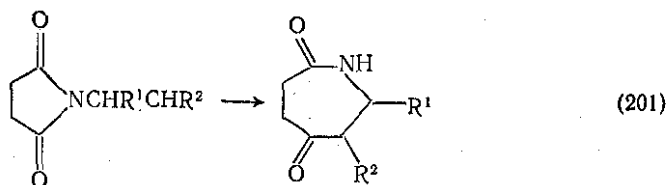
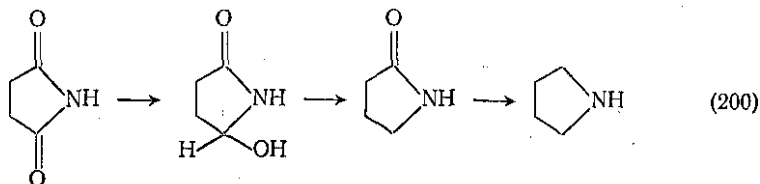
Другими интересными, но менее важными реакциями N-галогенимидов являются введение CH_2 -группы между азотом и галогеном по связи $\text{H}-\text{Hal}$ [297] (ср. N-галогенамиды), а также катализируемая основаниями перегруппировка N-галогенфталимида, приводящая к изоцианатам (аналогичная реакция Гофмана для амидов) {схема (199)} [7].



Данные по нитрованию и нитрозированию имидов отсутствуют, а количество примеров реакций с галогенангидридами неорганических кислот незначительно. Взаимодействие PCl_5 с глутаримидом приводит к ди-, три- и тетрахлорированным пиридинам [7], образование которых объясняется процессом, уже рассмотренным в случае амидов (см. разд. 9.9.3.12). POCl_3 реагирует аналогичным образом [7].

Имиды очень устойчивы к окислению, и на них не действуют такие реагенты, как оксид азота, оксид хрома и перманганат калия. Это свойство имидов дало возможность применить удобный метод защиты амидных групп (путем превращения в имид) в процессе окисления других фрагментов молекулы [355]. Имиды гладко восстанавливаются с помощью таких стандартных методов, как взаимодействие с комплексными гидридами металлов, каталитическое гидрирование и электрохимическое восстановление. Из циклических имидов обычно образуются α -гидроксилактамы, лактамы и амины {схема (200)}. Электрохимическое восстановление на свинцовом или на амальгамированном цинковом катоде, а также восстановление LiAlH_4 обычно приводит к получению лактамов. При действии LiAlH_4 наличие заместителей в кольце может способствовать образованию α -гидроксилактамов. Каталитическое гидрирование обычно приводит к амидам [7]. Хотя как имиды, так и амиды, поглощают в УФ-области при-

близительно при той же длине волны, фотохимия имидов до последнего времени не вызывала интереса. Известные сейчас фотоперегруппировка Фриса ароматических имидов [356] и перенос атома хлора в N-хлоримидах в γ -положение ацильной боковой цепи [332] напоминают процессы, описанные в случае амидов (см. разд. 9.9.3.12).

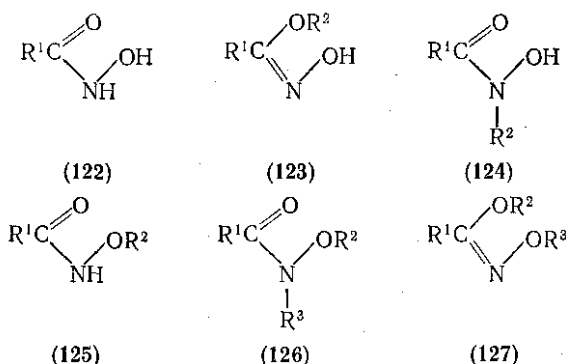


Другими интересными перегруппировками под действием УФ-лучей являются расширение цикла N-алкиламидами {схема (201)} и раскрытие имидного кольца с образованием ацилизоцианата {схема (202)} [332]. Последняя реакция может конкурировать с реакциями фотоиндуцированного бромирования.

9.9.4. ГИДРОКСАМОВЫЕ КИСЛОТЫ

Гидроksamовые кислоты (122), хотя и были впервые получены еще в 1869 г., остаются одним из наименее точно охарактеризованных классов органических соединений. Основная сложность состоит в существовании трех типов структурных изомеров, соответствующих монозамещенной гидроksamовой кислоте (123), (124) и (125); при этом (123) существует в (E)- и (Z)-формах. Надежное отнесение структурных изомеров зависело от применения современных физических методов. Вещества строения (123), (124) и (125) являются N-гидрокси- или N-алкоксизамещенными амидами, в то время как (123) представляет собой N-алкоксизамещенный аналог эфира имидата (см. разд. 9.9.3.3). Названия незамещенных гидроksamовых кислот (122) происходят от названий соответствующих карбоновых кислот, например бензогидроksamовая кислота — это (122, $\text{R}^1 = \text{Ph}$). Точное название замещенных

производных сопряжено с рядом трудностей, так как протоны групп N—H и O—H (122) кислые. Однако так как все реакции монозамещения гидоксамовых кислот приводят к N—OR-производным (125), их можно рассматривать как эфиры гидоксаматов и называть O-алкил(арил)гидоксаматы. При этом N-замещенные производные (124) будут называться N-алкил(арил)гидоксамовые кислоты. Дальнейшее замещение в соединениях (124) и (125) приводит к (126), т. е. к N-алкил(арил)-O-алкил(арил)гидоксаматам. Соединение типа (123) со структурой имина является эфиром таутомерной гидроксимовой кислоты $RC(OH)=NOH$ и, следовательно, будет называться O-алкил(арил)гидроксимат; двойное замещение приведет к (127), т. е. к O,O-диалкил(диарил)гидроксимату.

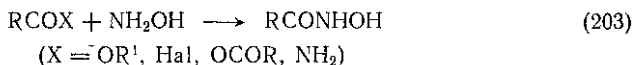


Другие аспекты структуры гидоксамовых кислот и их реакционной способности заметно отличаются от таковых для амидов и не могут быть объяснены путем простого развития химии амидов. Так, причины исключительно высокой кислотности всех трех соединений (122), (124) и (125) и сильная нуклеофильность анионов (122) и (124) до сих пор полностью не прояснены. Кроме того, анион (125) показывает большую склонность к амбидентному поведению, чем анион соответствующего амида, так что при гидоксамовых кислот гораздо чаще образуется смесь O- и N-замещенных продуктов, чем из амидов. Подробный обзор работ по химии гидоксамовых кислот, опубликованных до 1944 г., написан Ялем [358], но, к сожалению, некоторые из предложенных структур сейчас уже устарели. Краткие недавно опубликованные обзоры Сандлера и Каро [3а] по синтезу гидоксамовых кислот, Смита [1], а также Бауэра и Экснера [3б] по свойствам и реакциям этих соединений дают общее представление о литературе. Гидоксамовые кислоты, являющиеся составной частью гетероциклических соединений, составили предмет отдельных обзоров [359], и химия этих веществ в данном разделе не рассматривается. Данные о физиологически активных гидоксамовых кислотах кратко изложены в обзоре Бауэра и Экснера [3б].

9.9.4.1. Методы получения гидроксамовых кислот

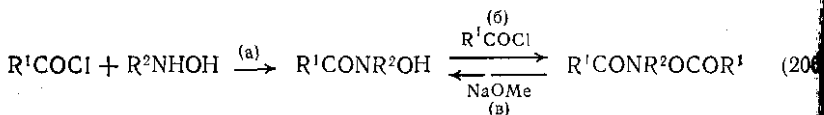
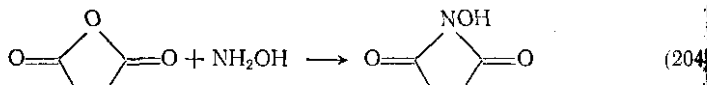
Как и в случае амидов, одним из наиболее распространенных методов получения гидроксамовых кислот является ацилирование гидросиламина или его О- или N-замещенных производных. Лидегиды можно превратить в гидроксамовые кислоты либо через стадию образования оксимов, либо обработкой нитрозобензолом. Относительно малоизученными альтернативными методами получения являются окисление аминов или амидов, а также перегруппировка нитроалканов. Как и в случае амидов, алкилирование гидроксамовых кислот приводит к более высокозамещенным производным. Примеры применения большинства указанных методов приведены в обзоре [3a] и в работе [360].

Моноацилирование гидросиламина гладко осуществляется с помощью большинства ацилирующих агентов, однако при этом могут также образовываться ди- и триацетильные производные. Поскольку гидросиламин является сильным нуклеофилом (α-эффект) [361a], он легко реагирует со сложными эфирами карбоновых кислот, и, как правило, эти реагенты оказываются лучшими [3a]. Реакцию проводят обычно в основных условиях (табл. 203)), применяя раствор гидроксида калия в спирте или в пиридине [363]. Растворимые в воде гидроксамовые кислоты выделяют осаждением их медных солей [364]. В отличие от соответствующей реакции с аминами механизм реакции с гидросиламином не привлекает особого внимания, за исключением действия с γ- и δ-лактонами [365], при котором образуются оксидалкилгидроксамовые кислоты.



Ангидриды кислот используются редко, вероятно потому, что трудно предотвратить дальнейшее ацилирование, однако ряд синтезов приведен в работе [360]. Интересное наблюдение о преимущественном образовании О-ацилгидросиламинов вместо желаемых N-ацилпроизводных является настолько исключительным, что вряд ли может найти препаративное применение. Ангидриды кислот также взаимодействуют с гидросиламинами, однако в синтезе применяются только циклические ангидриды. В результате реакции образуются относительно устойчивые циклические N-гидроксиимиды [367] {схема (204)}, представляющей собой N-ацильные производные гидроксамовых кислот. Замещенные гидроксамовые кислоты (126, R² или R³ = Alk или Ar) получают аналогичным образом из соответствующего замещенного гидросиламина {схема (205) и (206)} и хлорангидрида кислоты в пиридине. Вероятность ди-N-ацилирования можно уменьшить использованием только 1 моль-экв хлорангидрида [368]. Гораздо труднее предотвратить диацелирование ангидридами гидросиламинов, и поэтому рекомендуется альтернативная

методика синтеза, где при использовании избытка реагента получают О,N-диацилгидроксиламин {стадия (б) на схеме (206)}; далее в присутствии метоксида натрия избирательно гидролизуемый по О-ацильной группе {стадия (в) на схеме (206)} [369].



Менее широко используемыми ацилирующими агентами являются амиды [370], N-ацилимидазолы [371], кетены и изоцианаты [372]. Все эти соединения взаимодействуют с гидроксиламином с образованием гидроксамовых кислот или их производных.

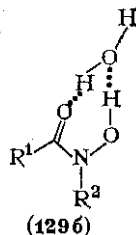
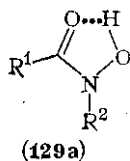
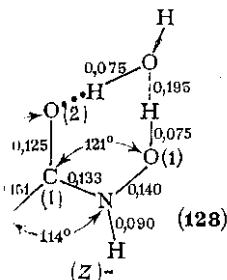
Помимо ацилирования гидроксиламинов существует мало других общих методов синтеза гидроксамовых кислот, хотя ранее были указания на некоторые интересные возможности [358]. Два метода превращения альдегидов в гидроксамовые кислоты разработаны недавно. Один из них включает получение оксима затем гидроксамой хлорида $\text{RCCl}=\text{NOH}$, который далее гидролизуют до гидроксамовой кислоты [373]. Второй метод состоит в обработке альдегида нитрозобензолом в присутствии изопропоксида алюминия [374].

Другой новый метод синтеза гидроксамовых кислот (со средним выходом 40–60%) заключается в обработке солей нитрооксидов (например, $\text{MeCH}=\text{NO}_2\text{Na}^+$) или нитроновых эфиров ($\text{MeCH}=\text{NO}_2\text{Et}$) концентрированной H_2SO_4 [375]. Окисление подходящих предшественников, таких, как оксимы, амиды и амины, не нашло широкого применения. Модификация гидроксамовых кислот путем О- или N-алкилирования рассмотрена в разд. 9.9.4.3 [376].

9.9.4.2. Свойства гидроксамовых кислот

Рентгеноструктурные исследования [377] гидрата ацетогидроксамовой кислоты (128) [указаны длины связей (в нм) и валентные углы] показывают, что атомы С-1, С-2, N и О-2 лежат в одной плоскости, а атом О-1 находится на расстоянии 0,0056 нм от этой плоскости. Длины связей и валентные углы остатка $\text{RC}(\text{O})\text{N}$ очень близки аналогичным величинам у амидов [ср. (57a), разд. 9.9.2.1], что указывает на частичную делокализацию неподеленной пары электронов азота в направлении электронов карбонильной группы; порядок связи $\text{C}(\text{O})-\text{N} \approx 1$. Следовательно, можно ожидать изомерии относительно этой

ственно двойной связи. Рентгеноструктурные данные указывают на присутствие молекулы воды, связанной водородными связями с двумя молекулами гидроксамовой кислоты. Такое неслучайное связывание, как правило, не наблюдается в случае амидов. Вероятно обусловлено образованием стабильного семичленного цикла для каждой из двух молекул гидроксамовой кислоты за счет включения группы O—H из воды. Это означает, что (Z)-изомер [см. формулу (128)] будет устойчивее в случае гидроксамовой кислоты, чем для амида, если не принимать тщательных мер предосторожности против попадания влаги. Образование (E)-изомеров, маловероятное уже в случае амидов, представляется еще более затрудненным для гидроксамовых кислот, имеющих свободную группу NOH.

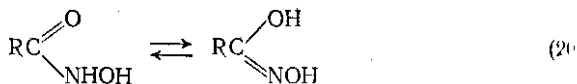
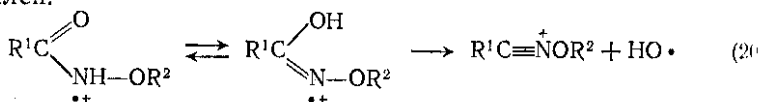


Существуют и другие, хотя и немногочисленные, физические данные, указывающие на то, что связанная внутримолекулярной водородной связью структура (Z-конфигурация) может существовать также в растворе соединений (122) и (124), но не (125) (в котором отсутствует группа NOH). Так, дипольные моменты *o*- и *p*-нитробензогидроксамовых кислот в бензоле и диоксане (1,3—4,5 D) [378] существенно больше, чем дипольные моменты аналогичных амидов, что лучше всего объясняется наличием (Z)-конфигурации, как в (128). Трудно провести надежное обобщение всей обширной информации по ИК-спектроскопии гидроксамовых кислот [379—381], так как исследования выполнены в различных фазах. Однако амидная полоса I обнаружена в области 1620—1655 см⁻¹ в нуйоле, в области 1660—1675 см⁻¹ в трихлорметане и в одном случае (PhCONHOMe) в области 1694 см⁻¹ в сухом диоксане. Последняя величина близка к частоте поглощения свободной аминогруппы — амидная полоса I — в простых амидах (см. табл. 9.9.1), в то время как величины в нуйоле и трихлорметане соответствуют частоте поглощения связанной аминогруппы — амидная полоса I — в простых амидах. Высокое значение частоты поглощения PhCONHOMe в сухом диоксане рассматривается [380] как доказательство отсутствия межмолекулярного взаимодействия или связывания с растворителем, в то время как амидные полосы I в области более низких частот, характерных для PhCONHON (1640 см⁻¹) и PhCONMeON

(1670 см⁻¹) в сухом диоксane, могут указывать на наличие внутримолекулярной водородной связи. Однако для подтверждения этого вывода необходимы дальнейшие доказательства. Структуру гидроксамовых кислот с внутримолекулярными водородными связями обычно изображают как (129a). Однако включение молекулы воды [как в кристаллической структуре (128)] позволяет осуществить более линейное расположение (129б), которое, как полагают, необходимо для образования водородных связей.

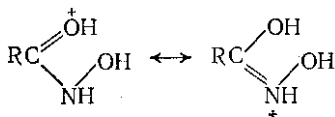
Для арилгидроксамовых кислот и их N- и O-замещенных производных УФ-спектр охарактеризован только в дальней УФ-области [380, 381], хотя, как правило, больший интерес представляет поглощение в более длинноволновой области (220—260 нм), связанное с арильным кольцом. Однако в работе [385] обращалось внимание на существование полосы поглощения ($\lambda_{\text{макс}}$ 205–210 нм, ϵ 16 000—25 000), сравнимой с полосой поглощения амидов, наличие которой связывают с $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходом карбонильной группы.

ЯМР-спектроскопия гидроксамовых кислот исследована мало, и основное внимание здесь уделено вопросу о затрудненности вращения группы NOR в замещенных соединениях. Наблюдалось также медленное вращение вокруг связи C(O)—N [т. е. взаимопревращение (Z) и (E)-изомеров] на примере N-бензил-O-бензоилбензогидроксамата [382] и N,O-дизамещенного формогидроксамата HCONROR' [383]. Кроме того, в случае первого соединения [382] и N-изопропоксипиридола-2 [384] наблюдалось медленное вращение вокруг связи N—OR. Эффект, наблюдавшийся для последнего соединения, близок к вращению вокруг связи N—Ar в анилидах (см. разд. 9.9.2.1). Изучены масс-спектры O-алкилгидроксаматов RCONHOR¹ [R = Ph, PhCH₂, Ph(CH₂)₂; R¹ = H, Me, Et, PhCH₂] [385] и предложены два основных направления их фрагментации. Первое направление, найденное также в случае вторичных амидов [ср. схему (110)], связано с разрывом связи C(O)—N. Второе направление, обнаруженное только в случае гидроксамовых кислот, состоит в отщеплении гидроксильного радикала с образованием характеристического иона M-17 [схема (207)]. Обнаружены и другие типы фрагментации, но их протекание зависит от природы заместителей.



Гидроксамовые кислоты могут таутомерно превращаться {схема (208)} в гидроксимовые кислоты. Как и в случае амидов, доказательства существования таутомеров гидроксамовой кислоты отсутствуют, хотя соответствующие эфиры R¹C(OR²) = N(OH)

известны (см. разд. 9.9.4.3). Незамещенные и монозамещенные гидроксамовые кислоты напоминают амиды амфотерным поведением. Однако в случае незамещенных соединений ситуация усложняется за счет присутствия двух кислых протонов (NH и NOH). Основные свойства близки к таковым для амидов; pK_a бензогидроксамовых кислот $\approx 1,5-2,0$ [386]. Протонирование также подчиняется функции кислотности H_A (измеренной с помощью амидных индикаторов) и, следовательно, происходит по карбонильному кислороду (130) (как и в случае амидов, см. разд. 9.9.2.3). Напротив, как гидроксамовые кислоты, так и их O- и N-монозамещенные производные RCNROH и RCNHOH — гораздо более сильные кислоты, чем соответствующие амиды (pK_a 8—10 по сравнению примерно 16 для амидов). Это может быть связано, по крайней мере частично, с индукционным оттягиванием электронов от соседнего электроотрицательного гетероатома (O или N); вместе с тем сопряженные основания как из RCNROH , так и из RCNHOH , могут затем стабилизироваться за счет внутримолекулярных водородных связей.



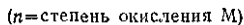
(130)

Несмотря на большое число исследований, структура сопряженных оснований из незамещенных гидроксамовых кислот остается спорной [360, 387]. Одной из возможных форм является анион, который стабилизируется посредством внутримолекулярных водородных связей с участием одной молекулы воды (131) {схема (209), рентгеноструктурные данные о строении нейтральных гидроксамовых кислот}. Существование этой структуры объясняет, почему при алкилировании или ацилировании аниона незамещенной гидроксамовой кислоты (см. разд. 9.9.4.3) образуются только (N)—O-, а не N-алкилированные производные (необходим ион RCN^-OH), а также объясняет влияние заместителей на кислотность бензогидроксамовых кислот [360].

Гидроксамовые кислоты и их N-замещенные [но не (N)—O-замещенные] производные являются бидентатными лигандами по отношению ко многим ионам металлов, таким, как Fe(II) , Cu(II) , Mn(II) , V(V) , Mn(II) , U(III) и Sn(II) [388]. Образующийся комплекс, как правило, нейтрален и либо осаждается из водного раствора (давая возможность проводить гравиметрический анализ), либо может быть извлечен из него с помощью органических растворителей. Многие комплексы сильно окрашены (от красного до фиолетового), и поэтому очень удобны при колориметрическом определении ионов металлов. Образование фиолетовой окраски при обесхлорном железом любого соединения, содержащего группу N^-OH , является хорошо известным качественным тестом



вероятно, были ошибочными.

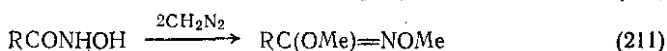
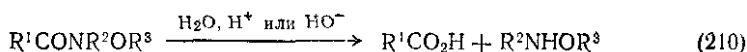


9.9.4.3. Реакции гидроксамовых кислот

ЭТИХ АТОМОВ В АМИДАХ: ТАК, КАЛИЕВЫЕ СОЛИ ГИДРОКСАМОВЫХ КИС.

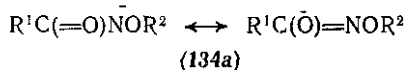
от более высокую долю О-замещенных продуктов, чем амиды аналогичных условиях (см. разд. 9.9.3.3).

Гидролиз гидроксамоновых кислот до карбоновых кислот и гидраминирование протекает достаточно легко как в кислой, так и в щелочной среде {схема (210)}. При умеренной кислотности (0,1—1 М) скорость гидролиза, как правило, пропорциональна концентрации кислоты, но затем она проходит через максимум при более высоких значениях кислотности, соответствующих полному протонированию субстрата [386]. Корреляции функций кислотности могут означать, что механизмы кислотного гидролиза гидроксамоновых кислот и амидов близки (ср. разд. 9.9.3.1). Однако недавние работы указывают на то, что влияние полярных заместителей на гидролиз как замещенных бензогидроксамоновых кислот, так и алифатических гидроксамоновых кислот, более важно, чем в случае соответствующих амидов [391a]. О гидролизе, катализируемом основаниями, как и в случае некоторых амидов, известно немного, известна лишь зависимость первого и второго порядка от концентрации гидроксид-ионов [391b]. Это указывает, что реакция проходит через тетраэдрический интермедиат.

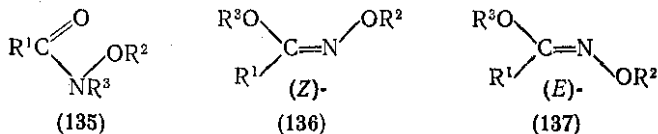


Нуклеофильные реакции гидроксамоновых кислот осложнены многими возможными направлениями замещения [N, (N)—O и (O)]. По поводу алкилирования в нейтральных условиях известно лишь, что обработка избытком диазометана приводит к метилированию обоих атомов кислорода {уравнение (211)} [392]. Большое внимание уделено изучению алкилирования в основных условиях, когда активной частицей является гидроксамамат-анион (1). Его активность по отношению к электрофильным агентам существенно выше, чем у фенолят-ионов той же основности, что приписывается «α-эффекту» соседнего гетероатома (т. е. электрон-отталкиванию неподеленной парой электронов азота, что уменьшает доступность электронов на кислороде). Для объяснения повышенной реакционной способности было предложено и альтернативное объяснение, основанное на внутримолекулярном катализе. Независимо от природы эффекта происходит преимущественное замещение у атома (N)—O гидроксамамат-иона с образованием алкилгидроксамата {схема (212)}. Отсутствие продуктов N-алкилирования кажется неожиданным, однако может быть объяснено предположением, что гидроксамамат-ион существует только в виде частицы, связанной водородной связью (131), где отрицательный заряд частично расположен на обоих атомах кислорода, но не на азоте. Алкилирование обычно проводят обработкой

гидроксамовой кислоты алкилгалогенидом в присутствии NaOMe с выходом 50—80% образуется продукт моно-О-алкилирования в незначительное количество диалкилпроизводного [379a]. Изучено строение этого диалкилпроизводного [393]. Возможно образование трех продуктов, а именно N-алкилгидроксамата (135), а также (E)- и (Z)-изомеров О-алкилгидроксамата (136) и (137). При алкилировании калиевой соли (134) алкилгалогенидом образуются (135) в качестве главного и (136) в качестве побочного продукты, их точное соотношение зависит от природы растворителя. Изомеризация (136) в (135) в условиях реакции не происходит. Гидроксамат-ион должен обладать амбидентными свойствами (134)

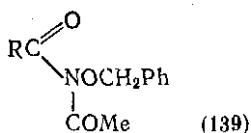
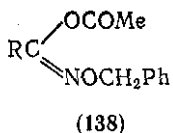


аналогичными свойствами серебряных солей амидов (см. разд. 9.9.3.3). Алкилирование серебряных солей гидроксамовых кислот приводит к увеличению доли (Z)-О-алкильного изомера (136), так как и к образованию (E)-О-алкильного изомера (137), но точные причины образования этого дополнительного продукта неясны.

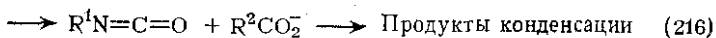
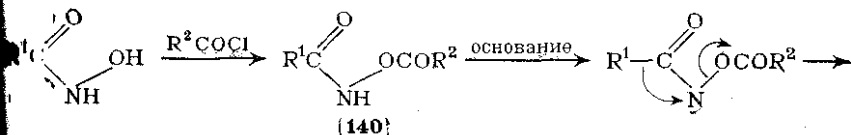
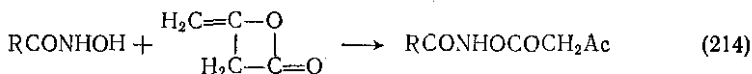
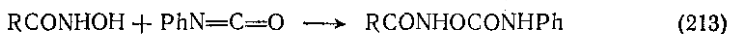


Ацилирование незамещенных гидроксамовых кислот [3616, 3617], хлорангидридами и ангидридами кислот и сложными эфирами также протекает преимущественно по атому (N)—O. Образующаяся О-ацилгидроксамат $R^1CONHOCOR^2$, если температура достаточно высока или раствор сильно основан, может подвергаться хорошо известной перегруппировке Лоссена (см. ниже). Происходит также и дальнейшее ацилирование, приводящее к О,N-диацилгидроксамату $R^1CON(COR^2)OCOR^2$.

Амбидентная природа гидроксамат-аниона R^1CONOR^2 продемонстрирована и при ацилировании. Так, соли О-бензиловых и арил- и алкилгидроксамовых кислот взаимодействуют с сухим ангидридом в пиридине, давая продукты О- и N-ацилирования (138) и (139) [381]. В случае серебряной и калиевой солей О-бензиларилгидроксаматов главным продуктом (>90%) является (138), особенно при взаимодействии с субстратами, являющимися электронодонорными пара-заместителями. Однако в случае О-бензилацетогидроксаматов соотношение О- и N-изомеров сильно зависит от противоиона. Так, при реакциях K^+ -солей преобладает N-ацилирование (139), а Ag^+ -соли дают в основном О-изомер (138). Эффект Ag^+ в этом случае аналогичен его влиянию на процесс алкилирования гидроксимат-ионов.

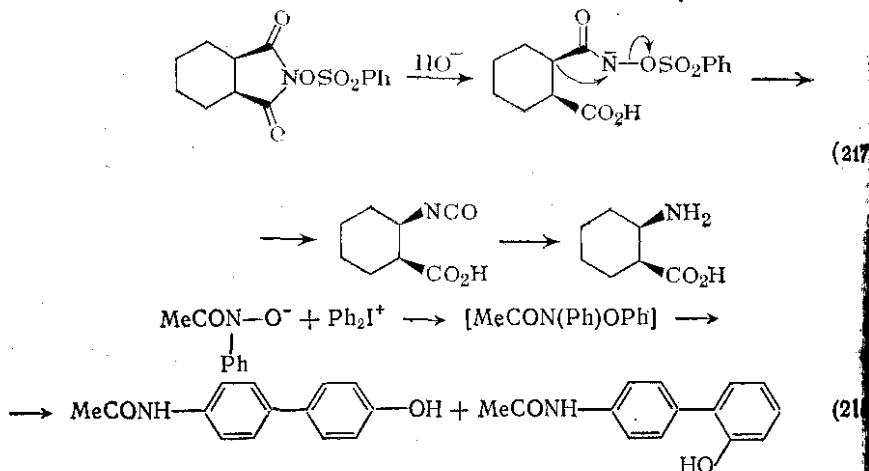


При взаимодействии с гидроксамовыми кислотами менее распространенных ацилирующих агентов, таких как изоцианаты, димер кетена [395] и ацетали [396] {схемы (213)—(215) соответственно} первоначально образуются (N)-O-ацилированные продукты. Однако в первых двух случаях продукты легко распадаются при нагревании в результате перегруппировки Лоссена (см. ниже), давая мочевины (из изоцианатов); изоцианаты (NCO, ацетон и CO₂ (из димера кетена). Последняя реакция используется как метод синтеза изоцианатов, так как другие продукты легко отделяются.

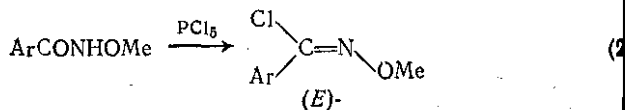


Перегруппировка Лоссена (N)-O-ацилзамещенных гидроксамовых кислот является одним из наиболее подробно изученных процессов химии гидроксамовых кислот [36, 71]. Близость механизма этой реакции с перегруппировками Курциуса, Гофмана, Байера и Шмидта (обсуждались в разд. 9.9.1 и 9.9.3) состоит в том, что разрыв связи N—O сопровождается синхронной миграцией алкильной группы {схема (216)}. Как и в реакции Бекмана неорганические ацилирующие агенты (например, фосфорил- и сульфонилохлориды) активно способствуют разрыву связи N—O. В связи с этим O-фосфорилированные или O-сульфонилированные интермедиаты выделить не удастся, в то время как N-производное (140) относительно устойчиво. С помощью нового реагента, полученного из эквимольного смеси триэтиламина и диоксида серы, удается синтезировать кристаллический аддукт 1:1 (RCONHOSO₃H·NR₃), который легко распадается в присутствии основания с образованием изоцианата. N-Гидроксиимиды также подвергаются перегруппировке типа Лоссена [38], но в этом случае N-фосфорил- или N-сульфонил-интермедиаты удается выделить, так как они достаточно

устойчивы. Перегруппировка начинается в основном растворе с гидролиза имидного цикла {схема (217)}, затем промежуточно образующийся изоцианат гидролизуется в условиях реакции до амина. Описана другая перегруппировка, включающая разрыв [399] связи N—O, где после арилирования MeCONPhO⁻ солями дифенилиодония Ph₂I⁺ и последующего разрыва связи N—O(Ph) образуются *орто*- и *пара*-замещенные бифенильные производные амида {схема (218)}.



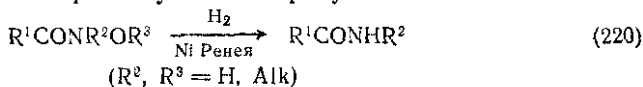
Взаимодействие *O*-метиларилгидроксамовых кислот с PCl₅, PBr₅ дает соответствующий (*E*)-гидроксимонилхлорид или -бромид {уравнение (219)} [381]. Такие (*E*)-изомеры под действием УФ-облучения могут превращаться в менее устойчивые (*Z*)-изомеры. Конфигурация этих соединений была установлена с помощью измерений дипольных моментов и затем уточнялась на основании данных ЯМР-спектроскопии.



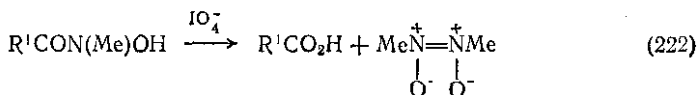
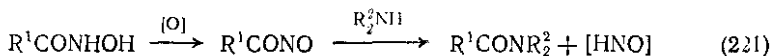
Механизм образования гидроксимонилхлорида мало изучен, однако он, вероятно, напоминает механизм получения имидоилхлоридов из амидов (см. разд. 9.9.3). Реакции гидроксамовых кислот с другими электрофильными реагентами, такими как бромная или азотистая кислоты, подробно не исследованы, одна предполагается [358], что продукты реакции неустойчивы и разлагаются с разрывом связи C(O)—N.

Гидроксамовые кислоты, а также их *O*- или *N*-алкильные производные можно восстанавливать до амидов гидрированием над никелем Ренея или над амальгамой натрия [400] {схема (220)}. При восстановлении алюмогидридом лития образуются

диноксид, соответствующий амин [401], вероятно за счет дальнейшего восстановления промежуточно образующегося амида.

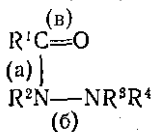


Окисление незамещенных гидроксамовых кислот до первичных амидов можно проводить с помощью кислоты Каро или пероксида водорода [402]. Такие окислители как периодат, бром и N-бромсукцинимид в присутствии вторичного амина дают через промежуточное нитрозосоединение третичные амиды (схема 11)). N-Метилзамещенные гидроксамовые кислоты при обработке периодатом подвергаются разрыву связи $C(O)-N$ с образованием карбоновой кислоты и димера нитрозометана (схема 12)). [403]. Показано, что незамещенные или N-алкилгидроксамовые кислоты при окислении сульфатом церия в кислой среде или пероксидом никеля [4046] первоначально превращаются в алкил- или ароилнитроксильные радикалы $R^1CONR^2-O\cdot$. Эти радикалы обычно неустойчивы, однако при $R^1 = Ph$, $R^2 = \text{трет-Бу}$ получается сравнительно устойчивый ароильный нитроксильный радикал [4046]. При взаимодействии со щелочным феррицианидом вместо вышеприведенного образуются анион-радикал $(Ph)N-O\cdot$ [404a].

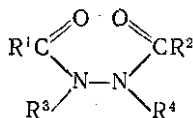


9.9.5. ГИДРАЗИДЫ

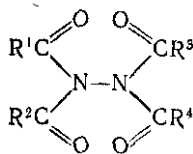
Гидразиды карбоновых кислот близки амидам, так как они имеют, по крайней мере, одну амидную связь. Моноацилгидразиды [простые гидразиды (141)] можно рассматривать как N-амиды. Азот, соседний с карбонильной группой, обозначают α -, терминальный атом азота — соответственно 2- или β -. Диацилированные гидразины могут быть замещены симметрично относительно связи $N-N$ как, например, 1,2-диацилгидразиды (142) или 1,1,2,2-тетраацилгидразины (143). Известны также триацилгидразины (144), т. е. N-аминопроизводные имидов, триацилгидразины (145). Все гидразиды, кроме простых амидов (141), называют как производные гидразина.



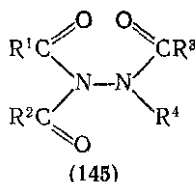
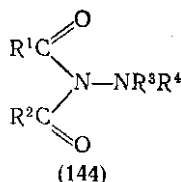
(141)



(142)



(143)



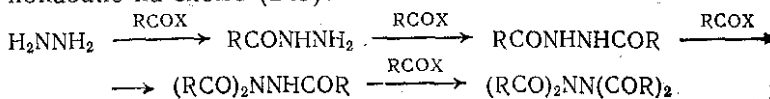
Реакции простых гидразидов аналогичны реакциям гидроксомух кислот (см. разд. 9.9.4.3), так как терминальный или азот является наиболее нуклеофильным атомом вдоль цепочки $\text{O}-\text{C}-\text{N}-\text{N}$. Замещение может также происходить у атомов α -N, но этот процесс протекает с большим трудом. Каждый болацилированный гидразин характеризуется свойственной ему реакционной способностью. Многие гидразиды физиологически активны; эти аспекты, наряду со способами получения, основными свойствами и реакционной способностью гидразидов рассмотрены в обзоре [405].

9.9.5.1. Методы получения гидразидов

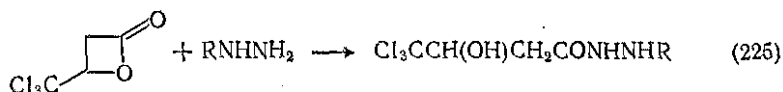
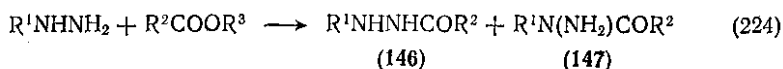
Наиболее распространенным методом получения гидразидов является ацилирование гидразина или его алкил- и арилпроизводных обычными ацилирующими агентами, например ангидридами кислот и сложными эфирами. Реакция сводится к образованию связи $\text{C}(\text{O})-\text{N}$ [(141), связь (а)] и аналогична получению амидов ацилированием аминов (см. разд. 9.9.1.1). При определенных условиях возможно дальнейшее ацилирование до три- и тетраацилгидразинов, если один или оба атома азота разнующегося гидразида незамещены [(141), R^2 , R^3 или $\text{R}^4 = \text{H}$]. Существует также несколько методов образования специфичных для гидразидов $\text{N}-\text{N}$ связи [(141), связь (б)] и, наконец, известны несколько методов введения карбонильного кислорода [(141), связь (в)] в цепь $\text{R}^1-\text{C}-\text{N}-\text{N}$.

Как и в случае амидов, известные гидразиды можно модифицировать алкилированием по атому азота с образованием более замещенных производных (см. разд. 9.9.4.3). Примеры менее общих методов получения гидразидов даны в уже упомянутом обзоре [405].

Гидразины, как и гидроксиламины, значительно более нуклеофильны, чем амины (α -эффект) [319]. Поэтому ацилирование гидразинов менее активными сложными эфирами карбоновых кислот является лучшим методом получения простых гидразидов. Иногда как хлорангидриды и ангидриды кислот представляют собой более подходящие реагенты для ацилирования неактивных гидразинов или для получения ди-, три- и тетраацилгидразидов, как показано на схеме (223).

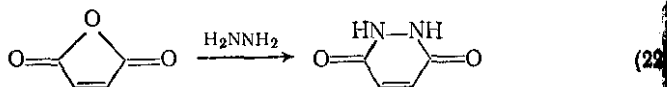
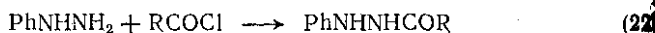
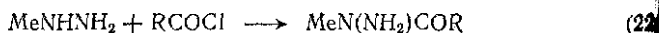


Сложные эфиры карбоновых кислот часто спонтанно реагируют с гидразингидратом, хотя в отдельных случаях требуется его нагревание [406]. Реакция подвержена влиянию стерических факторов [407]. Замещение в моноалкилгидразинах может сходить у любого из двух атомов азота, при этом образуются серные гидразиды (146) и (147), {схема (224)}. Однако на практике заметные количества более стерически затрудненного эфира (147) образуются только из формиатов ($R^2=H$). При уменьшении размера остатков R или R^1 скорость реакции падает и увеличивается количество продукта (146) за счет (147) [408]. Взаимодействие метилгидразина со сложным эфиром дает тем же образом (146). Напротив, при ацилировании хлорангидрида кислоты главным продуктом является (147), так как электронодонорные свойства метильной группы в данном случае являются фактором, определяющим строение продуктов. В случае замещенных гидразинов, например 1,1-диметилгидразина, наличие стерических препятствий таково, что реакция со сложными эфирами не идет, за исключением формиатов и активированных эфиров, несущих циано-, нитро- или галогензаместители. Влияние стерических факторов для активированных эфиров не является, ибо они ацилируются преимущественно по механизму S_N1 . Дальнейшее замещение 1,2-диметилгидразинов под действием эфиров затруднено. В случае монофенилгидразинов (146) является единственным продуктом, преимущественно обусловленным с точки зрения электронных и стерических факторов [10]. Взаимодействие гидразинов с этилфенилацетатами под действием общего кислотного и общего основного катализа [411]. Ацилирование гидразинов циклическими эфирами (лактонами) обычно сопровождается разрывом O-ацильной связи с образованием гидроксизамещенного гидразида {схема (225)}. Эта реакция может быть использована для идентификации природных лактонов — помощью реакции с фенилгидразином и образования кристаллических фенилгидразидов [412].

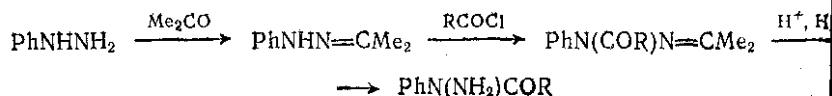
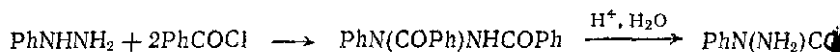


Ацилирование гидразинов галогенангидридами кислот, как правило, проводят в пиридине, в щелочном водном растворе или в органическом растворителе в присутствии Na_2CO_3 . Для проведения реакции с малоактивными реагентами или субстратами необходима повышенная температура. Для остановки ацилирования на стадии моноацилгидразина (141) успешно используются различные приемы, например разбавление реагента инертным растворителем или добавление гидразина по каплям при низкой температуре

[407, 413a]. Если в реакции вводят несимметрично замещенные гидразины, направление ацилирования зависит от природы заместителя. Например, в случае моноалкилгидразинов ацилированию подвергается атом азота, несущий заместитель [412, 414], в то время как в случае монофенилгидразинов ацилируется незамещенный атом азота [410, 413б] (схемы (226) и (227) соответственно). Такое поведение можно ожидать, исходя из электронного эффекта этих заместителей. При взаимодействии с галогенангидридами кислот стерические эффекты, по-видимому, имеют меньшее значение, за исключением таких объемистых субстратов, как гидразобензол, при реакции с которым введение второй ацильной группы не происходит [413б]. Реакции с хлорангидридами ангидридами некоторых дикарбоновых кислот могут приводить к циклическим гидразидам при условии, что образующийся цикл содержит двойную связь. Например, малеиновый и фталевый ангидриды дают циклические гидразиды [415] (схема (228)), в то время как янтарный ангидрид не дает таковых.



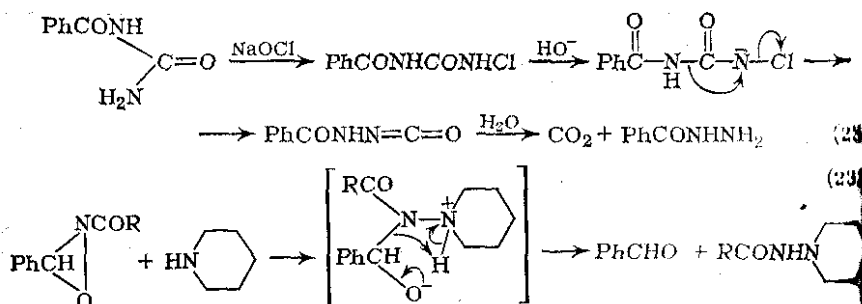
Другим исключением, по-видимому, является оксалилхлорид, который при взаимодействии с гидразином дает неустойчивый четырехчленный 1,2-диазетидон [416]. Ацилирование менее нуклеофильного азота монозамещенного гидразина можно осуществить с помощью различных непрямых методов. Так, предварительное получение гидразин-аниона при обработке сильным основанием (например, натрием) приводит к отщеплению протона от менее нуклеофильного азота, который затем ацилируется [405], однако эта реакция протекает не всегда однозначно. Альтернативным методом, применимым к фенилгидразинам, является получение 1,2-диацилгидразина с последующим частичным кислотным гидролизом, при котором ацильная группа отщепляется от менее замещенного азота [405] (схема (229)). Другим методом ацилирования замещенного азота является получение гидразона по концевой NH_2 -группе, ацилирование и последующее кислотное отщепление защитной группы, приводящее к искомому гидразиду [417] (схема (230)).



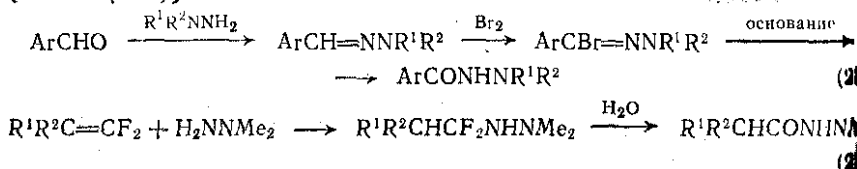
качестве агентов, ацилирующих гидразин, могут выступать и, но для проведения реакции требуется более высокая температура и более длительное время, чем в случае сложных эфиров хлорангидридов кислот [418], и выходы продуктов невелики. Реакция обычно используется для деградации белков путем разрыва пептидной связи. Протекание подобных реакций можно ускорить либо с помощью гидразин-аниона (получаемого в сильных основаниях) только для реакций с третичными амидами (первичные и вторичные амиды ингибируют образование аниона), применяя очень активный N-бензоилимидазол, легко бензоилизирующий гидразингидрат [370]. Для ацилирования гидразинов широко используется использование карбоновых кислот. Как и в случае амидов, прямое нагревание солей гидразина и карбоновых кислот не имеет широкого применения [419а], но реакцию можно осуществлять при комнатной температуре с помощью N,N-дициклокарбодиимида в качестве дегидратирующего агента [419б]. В реакциях такого типа ориентация заместителя в монозамещенных гидразинах такая же, как и при использовании хлорангидридов (т. е. важными являются электронные, а не стерические эффекты). Ацилирование очень активными кетенами проходит в тех же условиях и приводит при реакциях с фенилгидразином к количественному выходу 1-ацил-2-фенилгидразинов [420]. Метилгидразин при взаимодействии с дифенилкетеном дает 2-диацильное производное; при этом моноацильное соединение не выделяется [418, 421].

Альтернативным общим методом получения гидразидов является образование связи N—N [(141), связь (б)], что можно осуществлять различными способами. Первый способ состоит в образовании моноацилмочевин гипохлоритом натрия [422]. Эта реакция (по Шестакову) аналогична распаду амидов по Гофману (см. разд. 9.9.3.11) и, как полагают, проходит через промежуточное образование N-хлормочевины. Обработка этого соединения щелочью дает анион по азоту, в котором происходит разрыв N—Cl с синхронной миграцией амидной группы. При этом образуется замещенный изотиоанат, который после гидролиза дает амид [схема (231)]. Другие методы образования связи N—N включают восстановление N-нитроамидов [405] (см. разд. 9.9.3.6) и восстановление N-хлорамидов (см. разд. 9.9.3.7) амидом натрия или вторичным амидом с образованием моно- и 1,2-диацилгидразидов соответственно [423]. Новым способом образования связи N—N является обработка N-ацилоксазиридина азотистым соединением, например пиперидином; здесь нуклеофильная атака происходит за счет раскрытия напряженного трехчленного цикла

оксиазиридина — легко доступные соединения, и выход продуктов реакции с 3-фенилоксазиридином достаточно высок. Гидразин необходимого строения может быть получен путем подбора соответствующего основания [схема (232)].

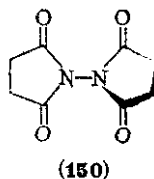
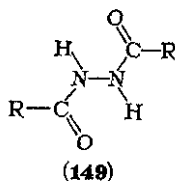
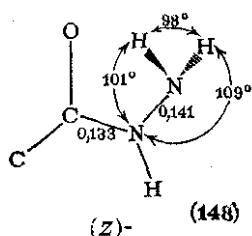


Третий общий метод получения гидразидов состоит во включении кислорода в цепь С—N—N. Это превращение можно осуществить несколькими способами, например путем окисления гидразонов (полученных из карбонильного соединения и гидразина) перуксусной кислотой или путем превращения гидразона в результате реакции с бромом в гидразидбромид с последующим гидролизом в умеренно основном растворе {схема (233)} [425]. Напротив, конденсация дифторолефинов с гидразинами приводит к 1,1-дифторгидразину, который гидролизуеться в гидразид, однако последующие реакции конденсации могут снижать выход продукта [426] {схема (234)}.



9.9.5.2. Свойства гидразидов

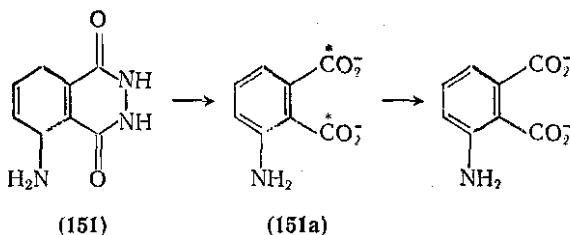
Строение нескольких простых гидразидов кислот, определенное с помощью рентгеноструктурного анализа [427], говорит о достаточно устойчивой геометрии гидразидной группы, как показано в (148) (длины связи в нм и углы для кристаллического образца).



Система RC(O)NH—N достаточно планарна, в то время как положение связей вокруг β-атома азота пирамидально, а обе

связи направлены к атому кислорода (Z-конфигурация). Структура очень напоминает незамещенные гидроксамовые кислоты (см. разд. 9.9.4); порядок связи C(O)—N примерно 1,5. В кристаллическом состоянии водородные связи (N—H...N и H...O) являются межмолекулярными, что приводит к образованию полимерных цепей. Измерения дипольных моментов [428] указывают на то, что наиболее устойчивой в растворе является Z-конфигурация, однако не известно, обусловлено ли это наличием внутримолекулярных водородных связей. Рентгеноструктурные исследования замещенных ацилгидразинов указывают на то, что 1,2-диацилгидразины представляют собой centrosymmetrichные молекулы [429] (149), в то время как в тетраацилгидразах, например в N,N-дисулцинимиде (150), каждая половина молекулы плоская, а угол между ними составляет 65° [430].

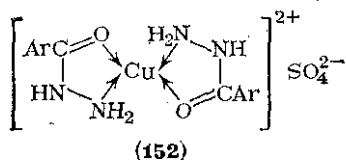
Плоскостная двоеквантованность связи C(O)—N приводит к конформационным изомерам, близким к изомерам амидов и имидов. Однако, как и в случае гидроксамовых кислот, о барьерах вращения простейших гидразидов известно очень мало. С помощью ЯР-спектроскопии получены доказательства медленного вращения вокруг связи N—N ($\Delta G^\ddagger \approx 84 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$) в случае 1,2-ди- и тетраацилгидразинов [431]. Эти результаты сопоставимы с данными о медленном вращении вокруг связи N—O, наблюдаемым в случае O-ацилгидроксамовых кислот (см. разд. 9.9.4.2). Частоты поглощения гидразидов в ИК-спектрах аналогичны возбужденным в случае амидов [валентные колебания N—H 3450 (свободная), 3200—3250 (связанная); амидная полоса I 1645—1660 (свободная), 1625—1670 (связанная); амидная полоса II 1530—1570 см⁻¹ (связанная)], за исключением дополнительной полосы поглощения (1620—1610 см⁻¹), соответствующей деформационным колебаниям NH₂-группы незамещенных гидразидов [413а, 432]. Сдвиг в положении полос ИК-поглощения при переходе от твердой фазы или концентрированного раствора к разбавленному раствору сопоставим с аналогичным сдвигом в случае амидов и обусловлен диссоциацией частиц конденсированной фазы, связанных межмолекулярными водородными связями. Можно полагать, что УФ-спектры поглощения гидразидов близки к спектрам амидов и гидроксамовых кислот, хотя данных по этому вопросу крайне мало (см. разд. 9.9.2.2 и 9.9.4.2). Однако некоторые гидразиды имеют интересные оптические свойства. Например, циклические гидразиды люминол (151) и N-аминофталид сильно флуоресцируют при окислении в щелочной среде [8, (схема (235))]. Полагают, что ответственным за флуоресценцию является возбужденный дианион (151а), однако для выяснения деталей этого процесса требуются дополнительные исследования. Гидразиды использовались также при изучении оптического явления, в особенности для определения конфигурации альдоно-кислот (правило Хадсона для фенилгидразидов) [434].



(235)

Гидразиды, подобно амидам и гидроксамовым кислотам, амфотерны. Вследствие протонирования β -атома азота (т. е. аминного N) они являются более сильными основаниями ($pK_a \approx 3$) чем амиды или гидроксамовые кислоты (где карбонильный кислород является более основным атомом) (ср. разд. 9.9.2.3 и 9.9.4.2), но более слабыми основаниями, чем гидразин ($pK_a 8$) [435]. Введение β -N-фенильного заместителя в гидразиды настолько снижает их основность, что они перестают растворяться в кислотах. При протонировании гидразидов бензойной кислоты, несущих заместители в кольце ($XC_6H_4CONHNH_2$), pK_a коррелирует с σ , давая $\rho = -0,69$, по сравнению с $\rho = -1,21$ для фенилгидразинов [436]. С другой стороны, гидразиды являются слабыми кислотами (pK_a гидразида *n*-нитробензойной кислоты около 11) [437], несколько более слабыми, чем гидроксамовые кислоты ($pK_a 8,7$), но значительно сильнее, чем амиды (pK_a около 16). Ионизация α -NH кажется предпочтительной по сравнению с β -NH, так как алкилирование в сильно щелочных растворах происходит по α -N-атому (см. разд. 9.9.5.3). Однако возможно также образование циклических семичленных структур, включающих молекулы воды, аналогичных гидроксамат-аниону (131). 1,2-Диацилгидразины также являются слабыми кислотами и образуют моно- и динатриевые соли [438]. Как и в случае амидов и гидроксамовых кислот, доказательства существования таутомерной структуры им не хватает, хотя O-алкил- и O-ацилпроизводные этого таутомера хорошо известны (см. разд. 9.9.5.3).

Моно- и диацилгидразины, как и гидроксамовые кислоты, могут выступать в качестве бидентантных лигандов в комплексах с переходными металлами {например, с Cu(II), Cd(II), Fe(II), Mn(II)} [439] и с кислотами Льюиса (например, с $SbCl_5$, $TiCl_4$, $SnBr_4$) [440]. Типичной структурой комплекса с переходными металлами является (152). Интересное наблюдение о большей устойчивости комплексов с 1,2-диацилгидразинами по сравнению с комплексами



диацилгидразинов [441] может указывать на то, что обе карбонильные группы участвуют в образовании хелата с менее напряженным семичленным циклом.

9.9.5.3. Реакции гидразидов

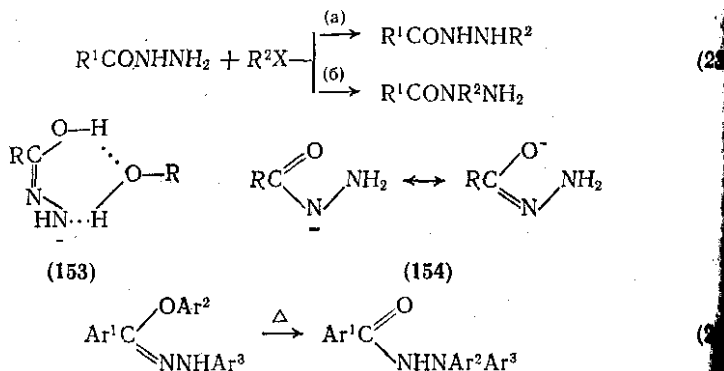
Гидразиды подвергаются как нуклеофильному присоединению карбонильной группе (например, при гидролизе), так и взаимодействию с электрофильными реагентами (например, с алкилгалогенидами неорганических кислот и с карбонильными соединениями) по всем трем гетероатомам (O, α -N и β -N). В нейтральных или слабощелочных растворах происходит замещение N, а в сильнощелочных условиях, напротив, замещение по осуществляется у α -N. Гидразиды легко окисляются и окисляются. Известно немного перегруппировок этих соединений; их фотохимические превращения не привлекли особого внимания. Важным свойством гидразидов является их способность вызывать гетероциклические соединения как путем внутримолекулярной циклизации, так и в результате конденсации с другими полифункциональными реагентами. Рассмотрение этих реакций выходит за рамки данной главы, однако они обсуждаются в [405] и в томе 8 настоящего издания.

Реакции 1,2-диацилгидразинов в значительной степени напоминая реакции амидов, так как α - и β -атомы азота расположены близко к карбонильной группе. Однако отличие состоит в том, что в случае 1,2-диацилгидразинов влияние соседних групп и стерических факторов более существенно. 1,1-Диацилгидразиды и диацилгидразиды имеют структурное сходство с имидами, однако различия об их реакциях незначительны.

Свойства гидразидов, как правило, устойчивы к действию как кислот, так и оснований, при комнатной температуре. Гидролиз гидразида до гидразина и карбоновой кислоты обычно проходит при нагревании в течение нескольких часов в водных растворах кислот или оснований. Предпочтителен гидролиз в кислых условиях, так как при щелочном гидролизе часто протекают нежелательные окислительно-восстановительные реакции [422]. На основании изучения кинетики гидролиза гидразидов алифатических кислот (уксусной, пропионовой, масляной и изомасляной) полагают, что последовательность превращений, катализируемых кислотой и основаниями, аналогична схеме гидролиза простейших амидов [443].

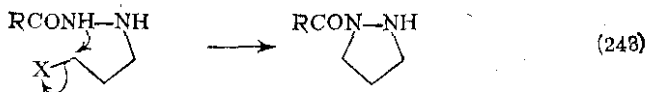
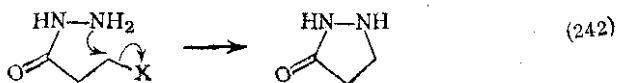
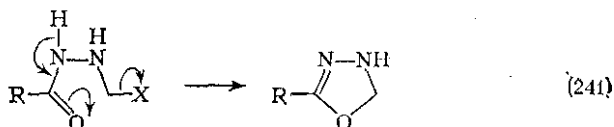
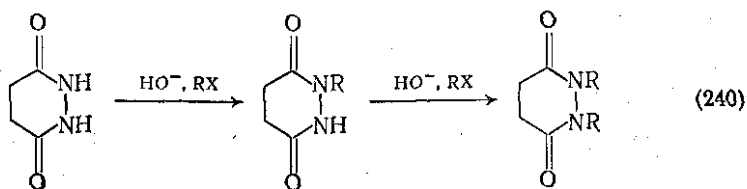
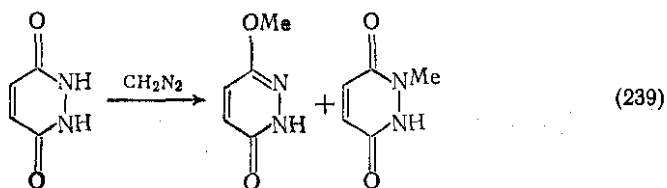
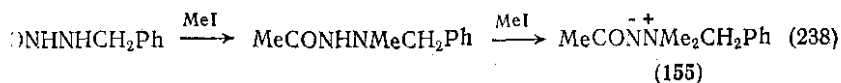
Алкилирование гидразидов в зависимости от условий реакции зависит от α - или β -атому азота {схема (236)}. В нейтральных растворах алкилируется β -атом азота {направление (a) на схеме}, в кислых растворах как в сильных основаниях (Na или NaOMe) место замещения зависит от растворителя: в апротонных растворителях (бензол) происходит замещение у α -атома азота {направление (b)}], в протонных растворителях (этанол) — у β -атома азота {направление (a)} [444]. Такую необычную зависимость строения

продукта от растворителя можно объяснить образованием связанного водородной связью семичленного цикла, включающего молекулу этанола (153) и стабилизирующего β-N-анион, в то время как в апротонных растворителях такая стабилизация не имеет места и замещение происходит у α-атома азота (154). Отсутствие при обычных условиях продуктов О-алкилирования связано, вероятно (как и в случае амидов), с быстрой О→N-перегруппировкой. Сообщалось о внутримолекулярной термической перегруппировке О-арилгидразидов в β-N-арилгидразиды при 200 °С [схема (237)] [445]. Вероятно, указанная перегруппировка происходит легче, чем О→N-перегруппировка соответствующих амидов (реакция Чалмэн, см. разд. 9.9.3.3.), так как она включает пяти-, а не четырехцентровое переходное состояние. О-Алкильные аналоги не подвергаются термической перегруппировке, но, как и в случае амидов, электрофильные катализаторы могут оказаться эффективными.



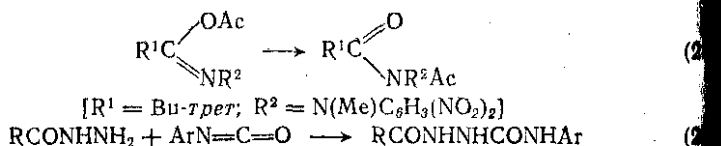
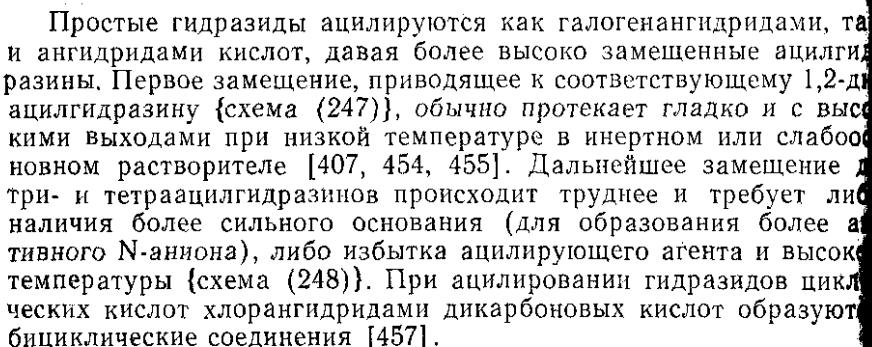
Дальнейшее алкилирование β-N-алкилгидразинов приводит к замещенным производным и к тризамещенным имидам [схема (238)] [444а, 446]. Нуклеофильные свойства 1,2-диалкилгидразинов близки к таковым для амидов, так как оба азота в первых симметрично замещены. Гидразид малеиновой кислоты при обработке диазометаном превращается в О- и N-метилированные продукты [схема (239)] [447]. Алкилирование алкилгалогенидами обычно проводят в сильно щелочных растворах, и в данном случае происходит прямое N-алкилирование по одному или по двум атомам азота [схема (240)] [448]. Все три нуклеофильных атома гидразида могут участвовать в реакциях внутримолекулярного алкилирования, образуя цикл оптимального размера. Примеры образования пятичленных гетероциклических соединений приведены на схемах (241) — (243). Шестичленные соединения образуются аналогичным образом. Эти превращения, подробно обсужденные в обзоре [405], являются одним из двух основных путей использования гидразидов в синтезе гетероциклических соединений.

Простейшие гидразиды легко реагируют с карбонильными соединениями. В нейтральных условиях наиболее активным является



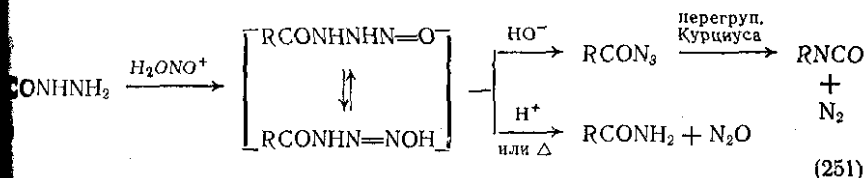
активный атом азота, по которому преимущественно образуются производные карбиноламина (156), быстро элиминирующее и дающее ацилгидразон (157) {схема (244)}. Как и в случае гидразонов, скорость реакции максимальна при умеренных pH; в кислых условиях реакция обратима [449]. Как и родственные арилгидразоны, ацилгидразоны — это хорошо кристаллизующиеся вещества, используемые для идентификации карбонильных соединений. Гидразиды определенного строения используются при выделении карбонильных соединений из различных смесей. Например,

гидрид Жиара $\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CONHNH}_2\text{Cl}^-$ образует водорастворимые ацилгидразоны и таким образом дает возможность удалять липофильные соединения из сложных органических смесей [450]. Одним из полезных соединений является оптически активный гидрид 1. ментилглицина, который можно использовать для превращения смеси D- и L-карбонильных соединений в разделяемые гидразоны отдельных диастереомеров [451]. С карбонильными соединениями реагируют также β-N-алкилгидразиды и 1,2-диацил-

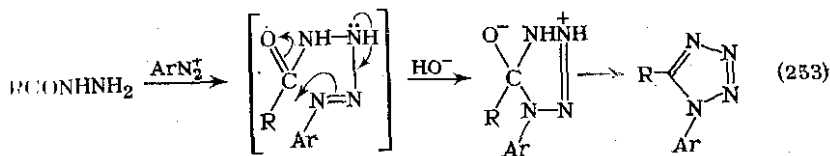
$$\begin{aligned} \text{R}^1\text{CONHNH}_2 + \text{R}^2\text{R}^3\text{C}=\text{O} &\longrightarrow \text{R}^1\text{CONHNHC(R}^2\text{R}^3\text{)OH} \xrightarrow{-\text{H}_2\text{O}} \\ &\quad (156) \\ &\longrightarrow \text{R}^1\text{CONHN}=\text{C(R}^2\text{R}^3) \\ &\quad (157) \end{aligned} \quad (24)$$


Гидразиды легко ацилируются изоцианатами с образованием микарбазидов {схема (250)}; скорость реакции зависит от концентрации обоих реагентов, что указывает на атаку гидразида по механизму S_N2 на углеродный атом изоцианата [459].

Прямое N-галогенирование, по-видимому, не происходит, но галогенпроизводные могут служить интермедиатами при окислении гидразидов галогенирующими агентами (см. ниже).

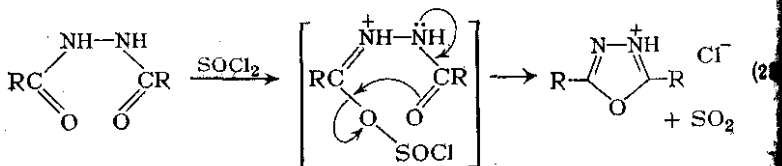
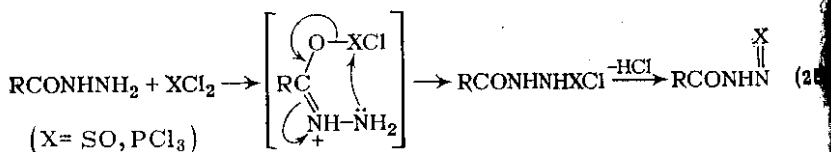
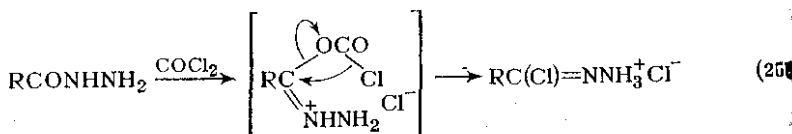


Нитрозирование простых гидразидов является одной из важнейших реакций замещения для данного класса соединений; его обычно проводят обработкой кислым нитритом при низкой температуре [460]. Промежуточно образующийся β -N-нитрозогидразид, который можно выделить, в зависимости от условий реакции распадается по двум направлениям {схема (251)}. В основном ра-
 боре первоначально возникают ацилазиды, которые подвергаются быстрой перегруппировке Курциуса с образованием аминов [71]. Однако при нагревании или при обработке сильными кислотами образуются первичный амид и оксид азота [461]. При взаимодействии 2,2-диалкилгидразидов с кислым нитритом также происходит нитрозирование по β -атому азота с конкурентным деалкилированием. Успешное деалкилирование приводит в итоге к ацилазиду [462] {схема (252)}. При реакции с ионами арендиазония происходит замещение у β -атома азота гидразидов с образованием тетразена, который обычно не выделяют, а после обработки основанием *in situ* циклизуют в тетразол {схема (253)}. Диалкилгидразиды реагируют аналогично, давая гексаазилены {схема (254)}.



Как известно, гидразиды взаимодействуют с несколькими галогенидами неорганических кислот, но только реакция с фосфором, приводящая к производным имидоилхлорида [464], аналогична реакции с амидами {схема (255)}. Механизм реакции, по-видимому, включает первоначальную атаку атома кислорода

гидразида на фосген с последующим отщеплением CO_2 по механизму S_{Ni} (ср. разд. 9.9.3.8). Напротив, реакции с PCl_5 , SOCl_2 , ArSO_2Cl приводят к замещению у β -атома азота гидразида [466]. Можно предположить, что эти реагенты также сначала реагируют с кислородом гидразида; далее должна происходить внутримолекулярная атака β -атома азота на более электронодефицитный атом {схема (256)}, что предпочтительно по сравнению с S_{Ni} -процессом с участием хлорида, приводящим к имидоилхлориду {схема (255)}. При реакциях PCl_5 с N-арилгидразидами, нуклеофильность азота в которых понижена за счет сопряжения неподеленной пары с бензольным кольцом, действительно образуется имидоилхлорид, вероятно по схеме, аналогичной схеме (255) [466]. При взаимодействии избытка PCl_5 с 1,2-диацилгидразидами также образуются имидоилхлориды $\text{RCCl}=\text{N}-\text{N}=\text{CCR}$ [467], однако при реакции с тионилхлоридом и оксихлоридом фосфора происходит внутримолекулярная атака на незамещенный атом кислорода карбонильной группы с образованием оксадиазолов {схема (257)} [468].

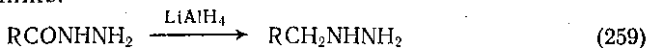


Гидразиды, имеющие водород у каждого из атомов азота, под действием таких реагентов, как кислород, хлорид железа(II), оксид серебра, галогены и тетраацетат свинца легко окисляются до диимидов [99, 469] {схема (258)}. Диимиды обычно можно делить, однако незамещенные по азоту диимиды значительно менее устойчивы и могут быть использованы как ацилирующие агенты по отношению к гидразидам и аминам. Симметрично замещенные диимиды ($\text{R}^2 = \text{R}^1\text{CO}$) нашли применение в синтезе пептидов. Существует ряд других окислителей, под действием которых происходит разрыв связи $\text{C}(\text{O})-\text{N}$ в незамещенных гидразидах. Так, феррицианид аммония дает альдегид и газообразный азот (окисление по Кальб-Гроссу) [470], диоксид марганца дает

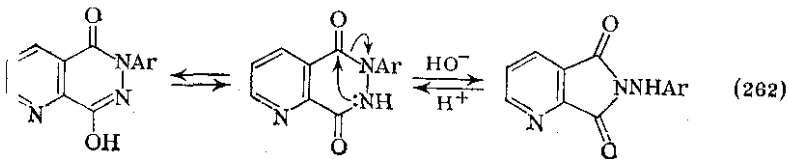
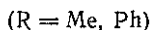
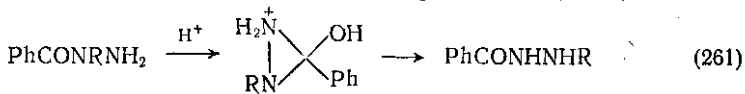
ую кислоту и азот [470], а молекулярный галоген в присутствии галогеноводорода приводит к галогенангидриду кислоты и азоту (реакция Карпино) [471]. Незамещенные гидразиды при действии с иодом или с N-бромсукцинимидом дают соли диазония $RCON_2^+$ [472], в то время как при окислении гидразидов (замещенных только по α -N) перманганатом или гипобромитом происходит димеризация с образованием тетразенов $ONR^2N=NR^2NCOR^1$ [473].

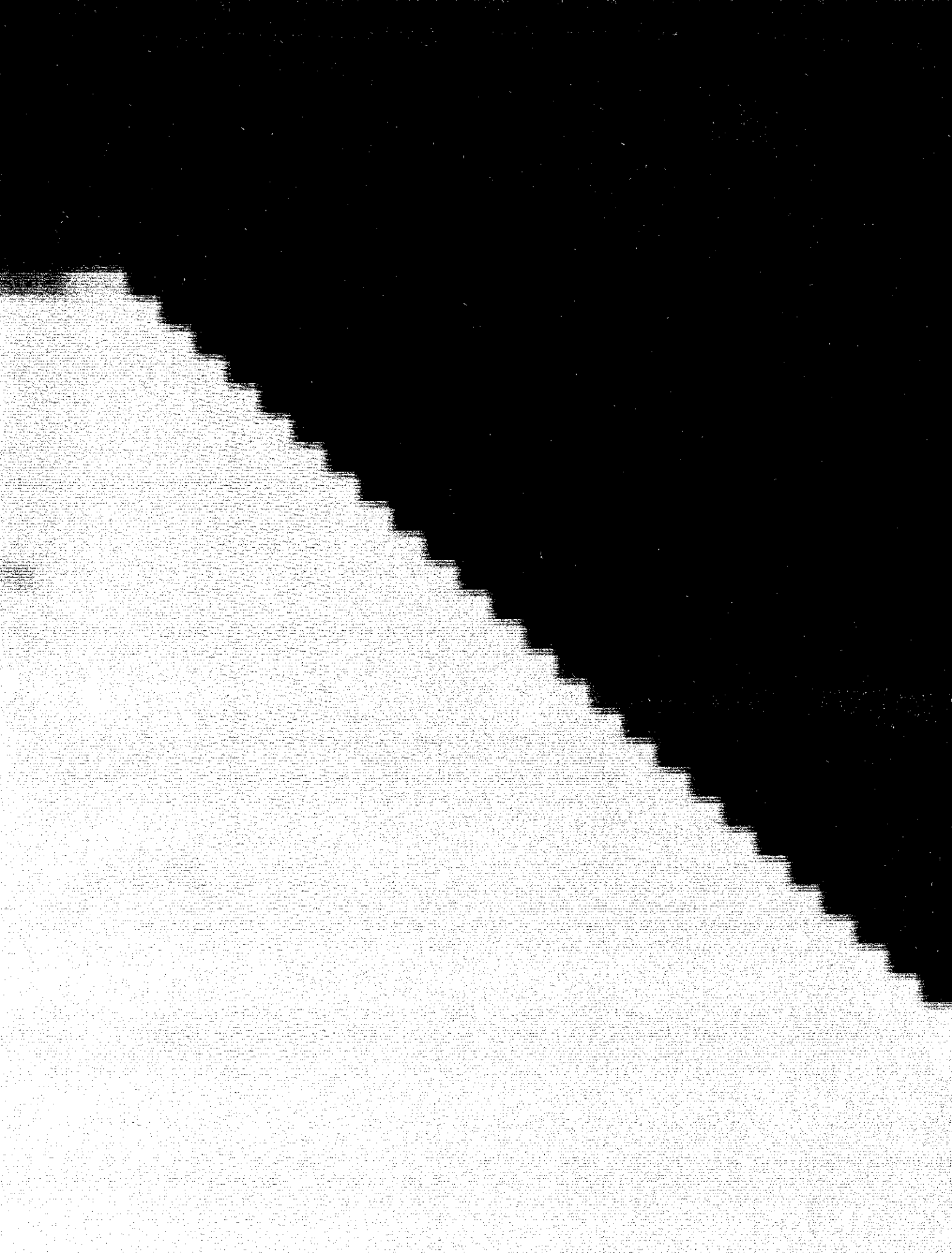


восстановление гидразидов комплексными гидридами металлов (например, LiAlH_4 , NaBH_4) приводит к гидразинам [схема (260)] [413а, 474], в то время как при каталитическом гидрировании (никель Ренея в EtOH) происходит разрыв связи $\text{N}-\text{N}$ с образованием амидов и аммиака [схема (260)] [475]. В случае 1,2-диацилгидразинов реакция, как правило, протекает медленнее и выходы ниже.



перегруппировки неактивированных гидразидов обычно включают миграцию ацильной группы с одного атома азота на другой, преимущественно через диазиридиновый интермедиат. Так, в присутствии кислых катализаторов происходит миграция ацильной группы от более к менее замещенному азоту {схема (261)} [414, 415], а в то время как 1,1- и 1,2-диацилгидразины переходят друг друга в зависимости от pH {схеме (262)} [477]. Активация атома азота гидразидов за счет образования N-илида (155) или за счет замещения хорошо уходящей группой, например, ArSO_2 , участвует протекание других типов перегруппировок или отщепления. Например, илид (155) может претерпевать термическую перегруппировку {схема (263)} [478] или превращение с разрывом связи N—N (аналогично деградации по Гофману) [479] {схема (264)}, а β -N-сульфонилгидразиды подвергаются элиминации с образованием диимида, который распадается до альдегида и азота (реакция Мак Фейдина — Стивенса) [480] {схема (265)}.





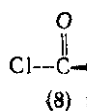
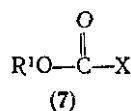
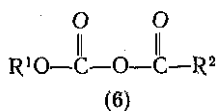
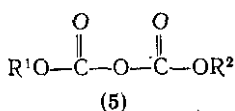
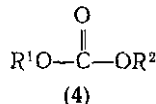
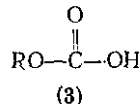
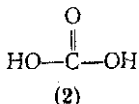
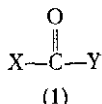
456. J. A. Young, W. S. Durrell, and R. D. Dresdner, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 2105.
457. A. Le Berre and J. Godin, Compt. rend., 1965, 260, 5296.
458. A. F. Hegarty and M. T. McCormack, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 168.
459. H.-H. Stroh and H. Beitz, Annalen, 1966, 700, 78; A. П. Греков, В. В. Шаченко, Ж. орг. хим., 1967, 3, 1294.
460. L. Bernardi and O. Goffredo, Gazzetta, 1964, 94, 947.
461. J. Honzl and J. Rudinger, Coll. Czech. Chem. Comm., 1961, 26, 2333.
462. P. A. S. Smith and H. G. Pars, J. Org. Chem., 1959, 24, 1325.
463. J. P. Horwitz and V. A. Grakauskas, J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 1249.
464. H. Brederick, B. Fohlisch, and K. Walz, Angew. Chem., 1962, 74, 388.
465. P. Hope and L. A. Wiles, J. Chem. Soc., 1965, 5386; H.-H. Stroh and G. Jahnchen, Z. Chem., 1968, 8, 24.
466. G. Lohaus, Chem. Ber., 1967, 100, 2719.
467. C. N. Yiannios, A. C. Hazy, and J. V. Karabinos, J. Org. Chem., 1968, 33, 2076.
468. J. C. Thurman, Chem. and Ind. (London), 1964, 752; A. П. Греков, Л. Н. Кулакова, О. П. Шайка — ЖОХ, 1959, 29, 3054.
469. S. B. Needleman and M. C. Chaing Kuo, Chem. Rev., 1962, 62, 405; R. B. Kelly, E. G. Daniels, and J. W. Hinman, J. Org. Chem., 1962, 27, 3229; D. Mackay, U. F. Marx, and W. A. Waters, J. Chem. Soc., 1964, 4793.
470. R. B. Kelly, G. R. Umbreit, and W. F. Liggett, J. Org. Chem., 1964, 29, 1273.
471. L. Carpino, J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 96.
472. Y. Wolman, P. M. Gallop, A. Patchornik, and A. Berger, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 1889.
473. K. Ronco, B. Prijs, and H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta, 1956, 39, 1.
474. K. Kratzl and K. P. Berger, Monatsh., 1958, 89, 83; H. Stetter and H. Sengenberger, Chem. Ber., 1958, 91, 1982; H. C. Brown and B. C. Subbaiah, J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 2582.
475. C. Ainsworth, J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 1636.
476. T. Taguchi, I. Ishibashi, T. Matsuo, and M. Kojima, J. Org. Chem., 1964, 29, 1097.
477. E. Domagalina and I. Kurpiel, Roczniki Chem., 1967, 41, 1241.
478. S. Wawzonek and R. C. Gueldner, J. Org. Chem., 1965, 30, 3031.
479. R. C. Slagel, J. Org. Chem., 1968, 33, 1374.
480. M. S. Newman and I. Ungar, J. Org. Chem., 1962, 27, 1238; M. Sprechel, M. Feldkimer, and M. Wilchek, ibid., 1961, 26, 3664.

9.10. ПРОИЗВОДНЫЕ УГОЛЬНОЙ КИСЛОТЫ

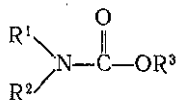
A. Ф. ХЕГАРТИ (University College, Cork)

9.10.1. ВВЕДЕНИЕ

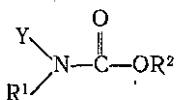
В этой главе рассматриваются соединения общей формулы (1), где X и Y — гетероатомы; как правило, кислород, азот или галоген.



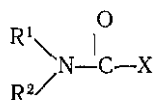
Эти вещества можно считать производными (эфиры, амины, галогенангидриды) угольной кислоты (2). Угольная кислота устойчива в водных растворах (однако ее можно получить безводных условиях) [1], а многие ее простейшие производные являются высокоактивными веществами, которые широко используются в синтезе и обладают рядом интересных химических свойств.



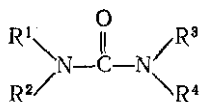
(9)



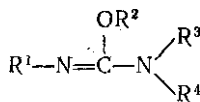
(10)



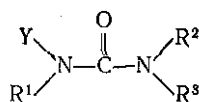
(11)



(12)

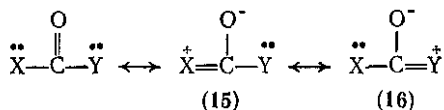


(13)



(14)

В дальнейшем будут рассмотрены следующие типы химических соединений: моно- и диэфиры угольной кислоты (3, 4, R¹, R² = Alk или Ar); ангидриды угольной кислоты (5) или смешанные ангидриды с карбоновыми кислотами (6); галогенангидриды угольной кислоты (7; X = галоген, и родственные азиды, X = N₃); оксиды (8) и другие дигалогенкарбонильные соединения; карбаматы (9, R¹, R² = H, Alk или Ar); N-замещенные карбаматы (10, Y = NO, NO₂ или галоген); карбамоилгалогениды (11, X = галоген) и карбаминовые кислоты (11, X = OH); мочевины (12); омочевины (13) и N-замещенные мочевины (14, Y = NO, NO₂ или галоген).



(15)

(16)

Если в соединениях общей формулы (1) отсутствуют объемные заместители, то их стереохимия определяется расположением четырех атомов в одной плоскости. Кроме того, так как заместители X и Y имеют неподеленные пары электронов, существенный вклад вносят резонансные структуры (15) и (16), что приводит к укорочению связей X—CO (или Y—CO), а также к затруднению вращения вокруг этих связей. Ограничение вращения обнаруживаемое, как правило, с помощью метода ЯМР) проявляется наиболее заметно, когда заместителем X (или Y) является азот (в большей степени, чем кислород), однако оно все-таки несколько меньше, чем в случае простых амидов. Например, по данным рентгеноструктурного анализа [2, 3], длины связей C—N в карбаматах (9) составляют 0,135 нм и 0,137 нм в случае мочевины (12) (по сравнению с 0,132 нм для простых амидов). Вместе с тем отклонения от планарности составляют 5—9° [вплоть

до 15° в случае некоторых стерически затрудненных тетразаминных мочевины (12)] по сравнению с $\leq 5^\circ$ у амидов. Характеристические частоты валентных колебаний карбонильной группы в ИК-области также подтверждают этот факт, а именно, эти величины больше, чем в случае соответствующих эфиров и амидов карбоновых кислот [4].

Простые производные (3)—(14) растворимы в воде с образованием сильных межмолекулярных водородных связей. Одни галогенангидриды (7), (8) и (11), некоторые ангидриды и карбаматы (5), (6) и (9) быстро взаимодействуют с водой. Наличие водородных связей в этих веществах в твердом состоянии приводит к необычно высоким температурам плавления для низкомолекулярных производных. Мочевинны (14) представляют собой интересный пример, так как замещение водорода на алкильные группы приводит к понижению температуры плавления, несмотря на увеличение молекулярной массы (12, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$, т. пл. 133°C; $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$, т. пл. 102°C; $R^1 = R^3 = \text{Me}$, $R^2 = R^4 = \text{H}$, т. пл. 106°C; $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{Me}$, жидкость, т. кип. 215°C). Для простых карбаматов наблюдается аналогичная тенденция (9, $R^1 = R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Et}$, т. пл. 50°C, т. кип. 184°C; $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Et}$, т. кип. 170°C) [5].

9.10.2. ЭФИРЫ, ГАЛОГЕНАНГИДРИДЫ И АНГИДРИДЫ УГОЛЬНОЙ КИСЛОТЫ

9.10.2.1. Моноэфиры угольной кислоты

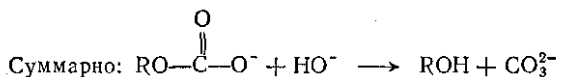
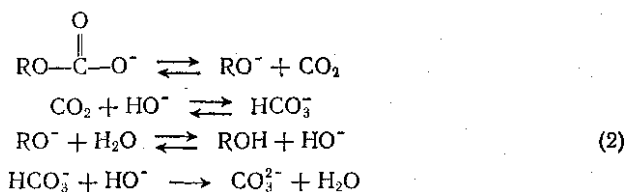
При пропускании газообразного CO_2 через водные растворы спиртов при высоких значениях pH устанавливается равновесие, которое дает небольшие количества моноэфиров угольной кислоты (17); $K_{\text{равн}}$ равна примерно 1 для метанола, но $\ll 1$ для большинства кислых спиртов [7].

Значительные концентрации монокарбонатов в водных растворах могут возникать за счет первоначального быстрого гидролиза соответствующих хлорформинатов при высоких pH. Затем происходит отщепление CO_2 от (17) и вновь устанавливается равновесие согласно схеме (1).

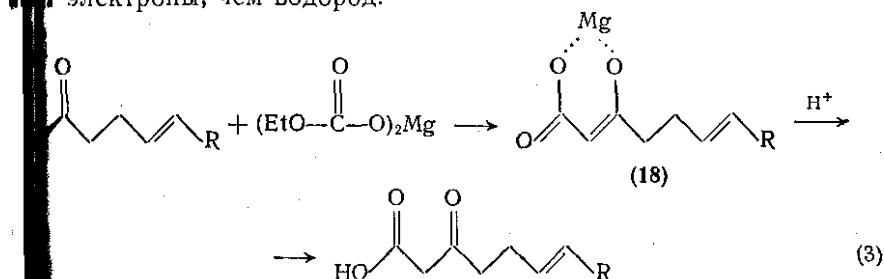


Расщепление простых алкилмонокарбонатов при высоких значениях pH является процессом, не зависящим от pH. В этих условиях алкилмонокарбонаты находятся в ионизованной форме. По стехиометрии реакции требуется участие иона HO^- из раствора; это происходит в результате быстрых последовательных реакций {схема (2)}.

Скорость отщепления CO_2 от монокарбоната сильно зависит от структуры R; сообщалось [7], что величина β по Бренстеду



уходящей группы RO^- равна 1,1. Суммарная реакция ($\text{RO}^- + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{ROCO}_2^-$) имеет константу Бренстеда +1,4, что предполагает большее влияние на равновесие структуры, чем при протонировании RO^- ; это, в свою очередь, означает, что карбоксильная группа в этой реакции значительно сильнее оттягивает электроны, чем водород.

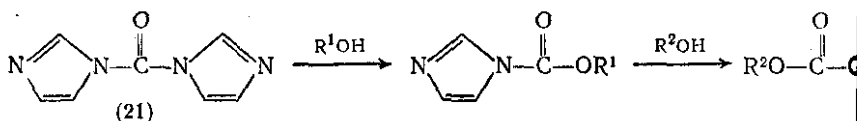
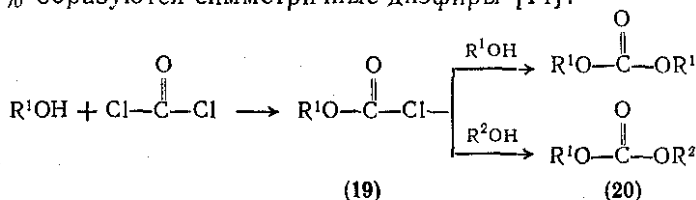


Магниевые и натриевые соли моноэфиров используются как хорошие карбоксилирующие агенты для енолизующихся кетонов и в этом отношении превосходят диалкиловые эфиры [9]. Пример такой реакции приведен на схеме (3); промежуточный магнисвый эфир (18) может быть алкилирован или ацилирован [10].

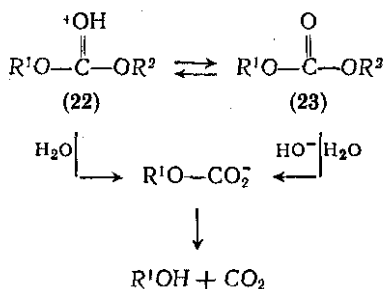
9.10.2.2. Диэфиры угольной кислоты

Получение симметрично замещенных диэфиров обычно проводят при использовании фосгена. Может добавляться основание (например, третичный амин) в качестве катализатора; интермедием служит хлорформат (19), который можно выделить. Взаимодействие (19) со второй молекулой спирта или фенола дает возможность получать смешанные диэфиры (20) {схема (4)}. Вместо фосгена можно использовать N,N'-карбоилдипиридазол. Реакция с (21) также ступенчатая и поэтому может быть использована для синтеза смешанных эфиров [11] {схема (5)}. Сообщалось также о прямом карбонилировании алкоксидов монооксидом углерода в присутствии селена или $\text{Cu}(\text{OMe})_2$ [12].

Алкилирование алкилгалогенидами карбонат-дианиона в ДМФ приводит к симметричным алкиловым диэфирам [13]. Другой метод, исключающий применение фосгена, основан на обработке эфиров дихлоруксусной кислоты гидридом натрия, с выходом 30—70% образуются симметричные диэфиры [14].

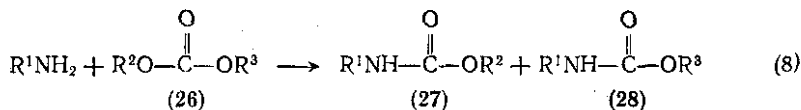
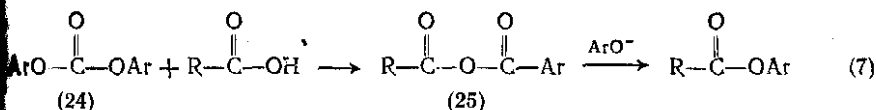


Гидролиз эфиров угольной кислоты может протекать по специфическому кислотному или основному пути. Карбонаты с сильными электроотгивающими группами (например 23, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) гидролизуются не по пути кислотного катализа, поскольку равновесная концентрация протонированной формы (22) низка. Однако даже катализируемый самой водой гидролиз нейтральных карбонатов может быть достаточно быстрым, например скорость некатализируемого гидролиза (23, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) $0,17 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ при 50°C {схема (6)}. Сообщалось о каталлизе гидролиза карбонатов различными основаниями; в случае имидазола на основании наблюдений за промежуточным карбаматом показано, что имеет место нуклеофильный катализ.



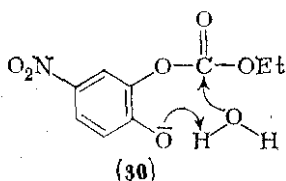
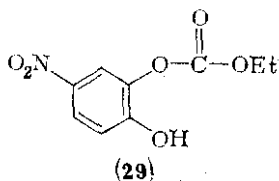
Арилкарбонаты (24, $\text{Ar} = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) могут использоваться для этерификации карбоновых кислот [схема (7)]. Реакция включает промежуточное образование смешанного ангидрида (25), применима только для реакционноспособных арилкарбонатов [16].

Алкоксикарбонилирование аминов (образование карбаматов) служит удобным методом защиты аминогрупп, особенно в



соединения при синтезе {схема (8)}. Регенерацию амина из карбоната [27] осуществляют при различных условиях (кислых, основных, электрохимически или фотохимически, см. разд. 9.10.2.5). Использование эфиров угольной кислоты [17, 18] {например, (26, C_6Cl_5 , $\text{R}^3 = \text{трет.-Бу}$)} с одной плохой и одной хорошей группой имеет то преимущество, что образующийся карбонат (28) содержит ту группу, которая хуже отщепляется. Карбонаты (27) с хорошими уходящими группами ($\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4$ или $2,4-(\text{NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3$) претерпевают быстрое элиминирование изоцианатов и не годятся в качестве защитных групп. Разрешением этого подхода является применение хлорформатов (разд. 9.10.2.5); селективность реагентов может существенно изменяться при использовании диэфиров угольной кислоты [19]. Проведения в мягких условиях *трет*-бутоксикарбонильной защиты группы рекомендованы смешанные эфиры {26, $\text{R}^2 = \text{трет.}$, $\text{R}^3 = \text{N}=\text{C}(\text{CN})\text{Ph}$ } [20].

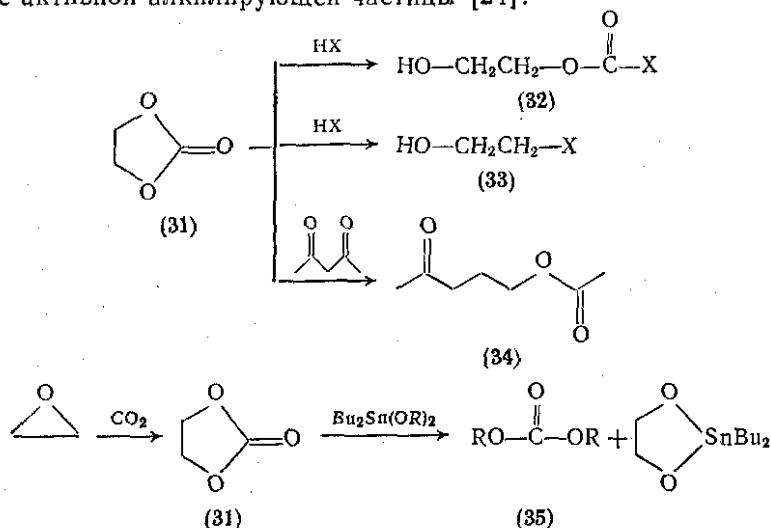
Обсуждалось о катализе гидролиза эфиров угольной кислоты с участием соседней группы. Так, 2-гидрокси-5-нитрокарбонат имеет два «плато» в области pH (0—3 и 7—9), где скорость реакции не зависит от pH (наряду с обычным катализом HO^- гидролизом при $\text{pH} > 10$). Наличие плато в области высоких значений pH приписывают внутримолекулярному механизму атаки молекулы воды на карбонат с участием соседней нитроарильной фенокси группы (30). Присутствие группы $-\text{O}^-$ приводит к возрастанию скорости примерно в 50 раз [21].



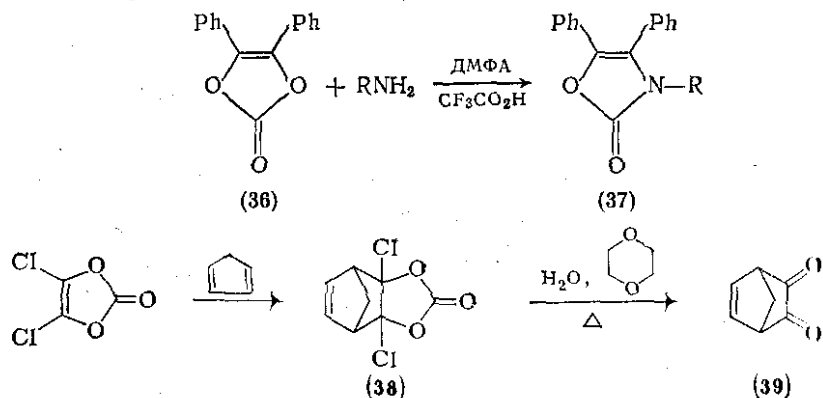
9.10.2.3. Циклические эфиры угольной кислоты

Диэтилкарбонат [31] взаимодействует с такими нуклеофилами, как спирты, карбоновые кислоты, тиолы и ароматические амины, давая соответствующие 2-гидроксиэтильные производные (схема (9)). Однако в отличие от ациклических эфиров может преобладать расщепление связи алкил — кислород,

приводящее к образованию (33) [22]. Так, при реакции с галогенидами щелочных металлов в водном этиленгликоле образуются исключительно 2-галогенэтанола (33, X = галоген) [23]. При низких температурах при использовании четвертичных галогенидов аммония можно провести 2-гидроксилирование. Сообщалось о применении этих реагентов для алкилирования соединений с активной метиленовой группой, например, при получении (34); предполагаемый механизм реакции включает 2-галогеноспирт в качестве активной алкилирующей частицы [24].

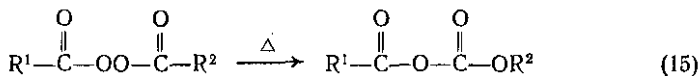
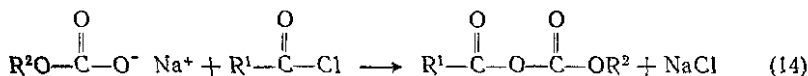


В большинстве этих реакций происходит отщепление CO_2 (31), однако при реакции дибутилстаннилдиалкоксида образуются диалкилкарбонат (35) без сопутствующего декарбоксилирования [25]. Эта реакция служит альтернативным способом получения (35) из CO_2 и включает получение (31) в результате взаимодействия CO_2 с этиленоксидом.

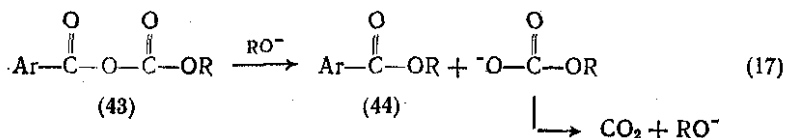


Циклические карбонаты (36) используются для защиты аминов, так как образующиеся циклические карбаматы (37) {схема (11)} устойчивы при всех условиях кроме восстановительной обработки [26]. Циклические карбонаты типа (36) вступают в реакцию циклоприсоединения по Дильсу—Альдеру схема (12); гидролиз дихлоркарбоната (38) приводит к diketону (39) {схема (12)}.

Смешанные ангидриды угольной и карбоновых кислот (40) могут образовываться при мягких условиях, и поэтому они нашли применение в качестве групп, активирующих карбоновые кислоты в реакциях конденсации. Такие ангидриды синтезируют [28] из карбоновой кислоты и хлорформата в присутствии третичного аммина {схема (13)} или из хлорангидрида карбоновой кислоты и монокарбоната {схема (14)}; возможно использование карбоксилата таллия [29]. Ограниченное применение нашел распад диацилпероксидов (реакция инверсии карбоксила), так как при этом образуется ряд побочных продуктов {схема (15)}.



Ангидриды (40) могут взаимодействовать с нуклеофилами как по карбонильным группам, так и по алкильной группе $[R^1]$. Однако расщепление связи алкил-кислород происходит достаточно редко и ограничено ангидридами, в которых R^1 может образо-

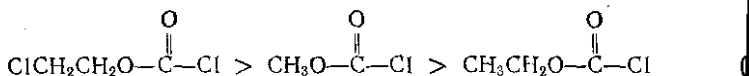
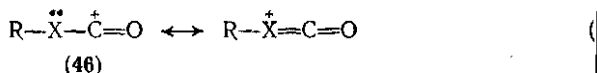
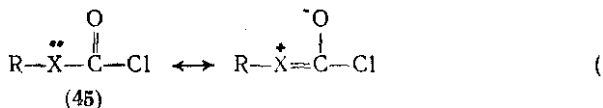


вызвать стабильный карбокатион (например, $R^1 = \text{трет-Бу}$); расщепление не наблюдается при $R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$. Вторичные амины реагируют по обеим карбонильным группам, давая амиды (41) и карбаматы (42) {схема (16)}. Образование карбамата предпочтительно для стерически затрудненных аминов, в то время как если одна из групп R^1 или R^2 объемиста, реакция протекает по другому пути.

Смешанные ангидриды (43) можно также превратить в соответствующие эфиры карбоновых кислот (44) за счет реакции протекающей в присутствии каталитических количеств алкоксид-иона. Для реакции предположен ионно-цепной механизм, две первые стадии которого представлены на схеме (17) [28].

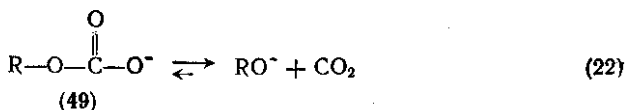
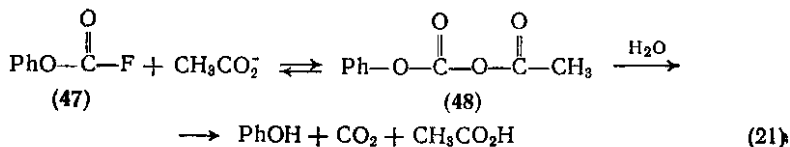
9.10.2.5. Галогенангидриды и азиды угольной кислоты

Твердо установлено, что сольволитические реакции алкилхлороформатов (45, $X = O$) идут значительно медленнее, чем для ацил- (например, арил)хлоридов, и представляется доказанным, что диссоциативный механизм S_N1 здесь маловероятен. Это связывается с двумя факторами. (а) Исходный хлорид стабилизирован за счет сопряжения {схема (18)}; эффект ослабляется, если ацильная группа R содержит электронооттягивающие заместители в соответствии с порядком реакционной способности в бимолекулярной реакции с метанолом {схема (20)}. (б) Ион ацилия (46) дестабилизируется за счет оттягивания электронов алкоксигруппой. Этому противодействует мезомерный электронодонорный эффект [см. каноническую структуру (46)], и механизм S_N1 наблюдается только для хлороформатов с сильными электронодонорными заместителями [30].



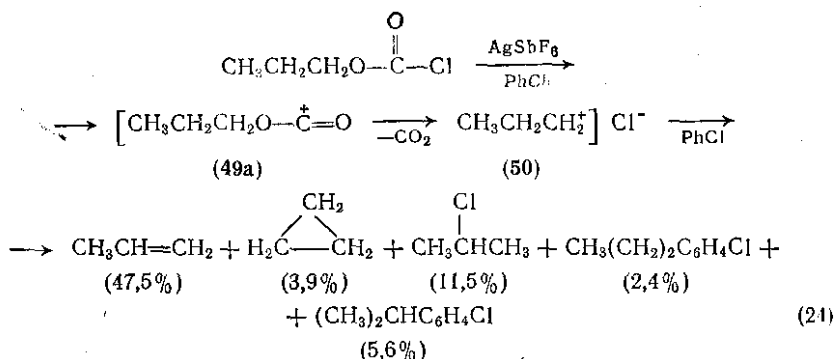
Имеется несколько примеров, демонстрирующих изменение механизма (от мономолекулярного до бимолекулярного) за счет изменения либо структуры субстрата, либо условий реакции [32]. Так, простейшие хлороформаты в 60%-ном водном диоксиде или в 70%-ном водном ацетоне гидролизуются по бимолекулярному механизму, при этом стадией, определяющей скорость реакции, является атака растворителя на хлорид. В этих условиях хлороформаты гидролизуются быстрее, однако разрыв связи

вод-галоген не может предшествовать стадии, определяющей скорость процесса [33]. В соответствии с этим выводом нуклеофилы кроме воды повышали скорость реакции арилхлор- и перформинатов. Ацетат-ион катализирует полный гидролиз (47); в качестве интермедиата образуется смешанный ангидрид (48), и его расщепление является стадией, определяющей скорость полного гидролиза {схема (21)}.

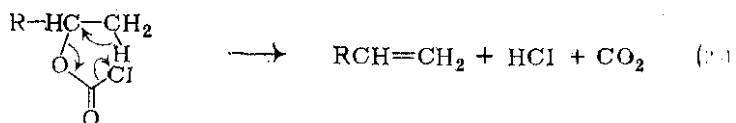
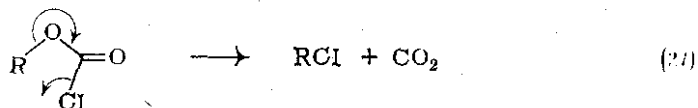
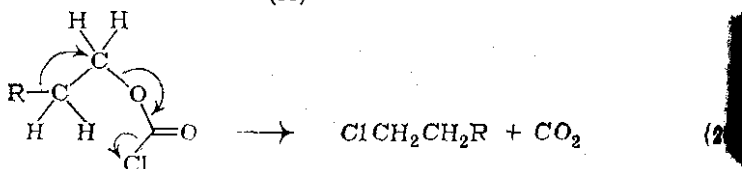
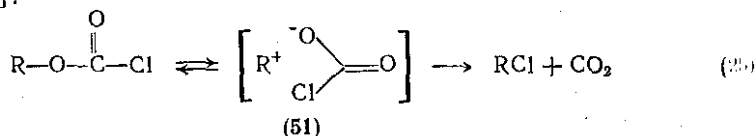


Гидролиз хлорформинатов (или фторформинатов) (по любому механизму) приводит к алкил- или арилкарбонатам (49), которые, как известно, претерпевают быстрый распад до CO_2 и алко- или феноксид-иона {схема (22), см. также разд. 9.10.2.1}. При сольволизе оптически активных алкилхлорформинатов (например, (45), $\text{X}=\text{O}$, $\text{R}=\text{PhCHMe}$) в смешанных водно-органических растворителях обычно наблюдают более 90% сохранения конфигурации в спиртовом продукте. Однако отмечено бо- 90% обращения конфигурации при сольволизе в 98%-ной уксусной кислоте [32, 34], что предполагает $\text{S}_\text{N}2$ -замещение. Это в исходном хлориде, либо в промежуточно образующемся карбоксилий-ионе {схема (23)}.

Образование карбоксилий-иона (46, $\text{X}=\text{O}$) может катализироваться ионами Ag^+ . Ион (46) формально сходен с ионом диазния (RN_2^+) и претерпевает отщепление CO_2 с образованием активного карбокатиона (аналогично отщеплению азота от иона диазния). Типичная смесь продуктов, образующаяся при реакции *n*-пропилхлорформината с гексафторантимонатом серебра в хлорбензоле (буфером служит тетраметилмочевина) представлена на схеме (24). Получены данные [35], подтверждающие существование карбоксилий-иона (49a) и карбениевого иона (50) как дискретных интермедиатов в этой реакции. В частности, особенно интересно, что как и в случае «дедиазонирования», последовательность образования интермедиатов аналогична [36]. Существуют данные, свидетельствующие о возможности использования этого пути для получения неустойчивых (например, мостиковых) карбениевых ионов [35].

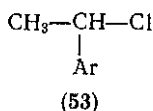
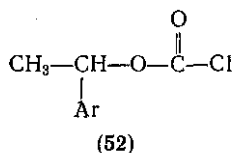


При нагревании хлорформаты претерпевают несколько превращений, но основным направлением является отщепление стабильной молекулы CO_2 и образование соответствующего алкил галогенида. Для этих реакций предложены следующие механизмы: (а) реакция через ионную пару {схема (25)}; (б) синхронный процесс, в котором замещение и перегруппировка могут происходить через пяти- или четырехчленное переходное состояние аналогично механизму $\text{S}_{\text{N}}1$ {схемы (26) и (27)}; (в) бимолекулярное $\text{S}_{\text{N}}2$ -замещение, наблюдаемое главным образом при добавлении хлорид-иона; (г) *цис*-элиминирование, в результате которого могут образовываться непредельные продукты {схема (28)} [37].

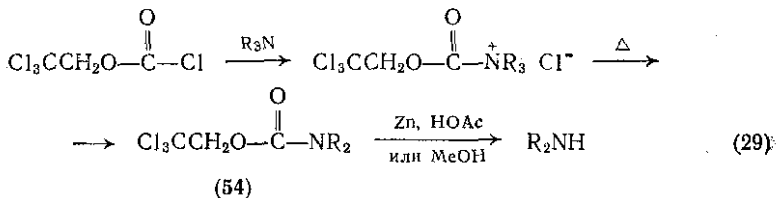


Обычно наблюдаемое в случае хлорформатов сохранение конфигурации алкильной группы говорит в пользу циклического

ханизма типа (б) или механизма (а), включающего возникновение ионной пары (51), которая быстро распадается с образованием подуктов до того, как может произойти диссоциация. Распад α -арилэтилхлорформиатов (52) в толуоле характеризуется величиной ρ в уравнении Гаммета, равной $-3,56$, что указывает на образование на α -углеродном атоме в переходном состоянии значительного заряда, аналогично тому, как это происходит при сольволизе (53) по механизму S_N1 [38]. Это в значительной степени говорит в пользу механизма (а), хотя отсутствуют надежные доказательства того, что оба атома кислорода становятся эквивалентными благодаря возврату иона из интермедиата (51).

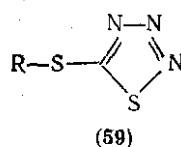
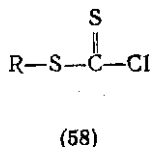
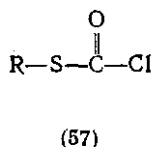
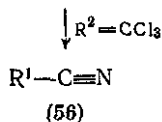
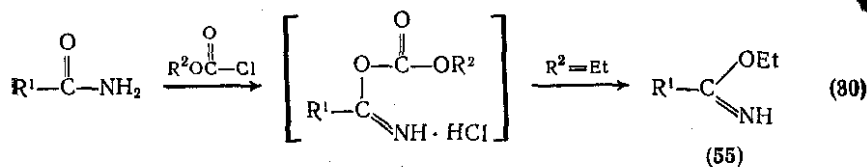


Третичные амины катализируют распад хлорформиатов. Поскольку алкилхлориды, образующиеся в этом случае, имеют обратную конфигурацию [39], реакция, вероятно, включает вытеснение хлорид-иона за счет атаки амина на ацильный центр с последующим S_N2 -замещением хлорид-ионом [механизм (в)]. Эта реакция деалкилирования может быть использована как общий способ получения вторичных аминов из третичных аминов {схема (29)}. Искомый вторичный амин образуется в результате мягкого восстановительного расщепления карбамата (54) [40]. Фенилхлорформиат также рекомендован в качестве подходящего реагента для расщепления третичных аминов [41].

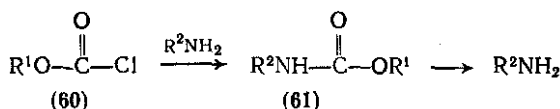
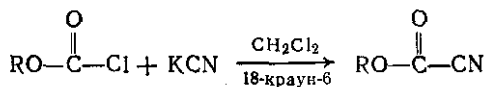


Амиды реагируют с хлорформиатами с образованием имидов (55). Однако если в хлорформиате имеются электронооттягивающие группы, реакция протекает иначе и главными продуктами становятся нитрилы (56) {схема (30)} [42].

При замене кислорода на серу предпочтительным при нуклеофильной атаке становится мономолекулярное превращение в сравнении с бимолекулярным замещением. Так, хлортиоформиат (57) и хлордитиоформиат (58) легче гидролизуются по механизму S_N1 , чем (45, $X = O$). Однако граница между двумя механизмами нерезка, и в присутствии азид-ионов [43] происходит электрофильная атака, и (58) дает исключительно 5-замещенный нитриазол (59).

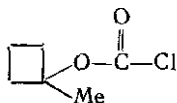


Фторформиаты обычно получают из соответствующих хлорформиатов обменом галогена с неорганическими фторидами, такими, как фторид калия (при повышенной температуре), безводный фторид таллия или безводный фторид водорода [32, 44]. Перфторформиаты получают также при введении CO в перфторгидриды [45]. Одна из трудностей при работе с фторформиатами обусловлена их большей чувствительностью к влажности в сравнении с хлорформиатами, хотя их термическая устойчивость выше. Помимо того, для получения фторформиатов могут быть использованы карбонилфторид COF_2 или карбонилфторхлорид COFCl , что аналогично применению фосгена для получения хлорформиатов [46]. Иодформиаты и бромформиаты изучены слабо, хотя описано [47] получение бромформиатов при реакции спиртов (например, бензилового спирта) и карбонилбромидом. Об их свойствах известно мало, однако они, вероятно, менее устойчивы (термический распад), чем соответствующие хлорформиаты. Цианформиаты легко получать из хлороформиатов с применением краун-эфира в качестве катализатора фазового переноса {схема (31)} [48].

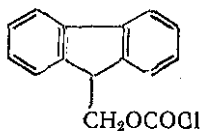


Легкость реакции алкилхлорформиатов с аминогруппами, приводящей к карбаматам, которые в различных условиях могут регенерировать амин, привела к широкому использованию этого метода для защиты аминогрупп при синтезе, в особенности при пептидном синтезе [схема (32)]. Среди наиболее широко применяемых

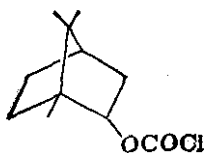
мых защитных групп следует упомянуть: бензилоксикарбонильную {(60, $R^1 = \text{PhCH}_2$) [49—51], снимается каталитическим гидрированием без заметной рацемизации аминокислоты [52]}; трет-бутоксикарбонильную {трет-ВОС (трет-БОК), (60, $R^1 = \text{CMe}_3$), удаляется в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ [53] или под действием H_2/Pd в жидком аммиаке} [54]; 1-метилциклобутилоксикарбонильную (62) (более устойчива по отношению к кислотам, чем трет-БОК) [55]; 9-флуоренметоксикарбонильную (63) {дает устойчивый к кислотам карбамат (61), который расщепляется в присутствии аммиака} [56]; производное камфоры (64) {сходно по свойствам с трет-БОК, но легче получается} [57]; о-нитробензилоксикарбонильную (65) (используется в качестве защитной группы для аминогруппы в сахарах и может быть удалена фотохимическим путем [58]); 2-(метилтио)этоксикарбонильную группу (66) {Mtc (MTK), метилирование или окисление образующегося карбамата (61, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$) приводит к производному, легко расщепляемому в мягких щелочных условиях} [59]; 2,2,2-трихлорэтоксикарбонильную {(67, $\text{X} = \text{Cl}$), используется для защиты HO- и NH- групп, образующиеся при этом карбаматы или карбонаты вытесняют обработку CF_3COOH или H_2/Pt , но гидролизуются в мягких условиях в присутствии Zn [60]}; 2,2,2-трибромэтоксикарбонильную {(67, $\text{X} = \text{Br}$), используется для защиты нуклеозидных групп и снимается парой Zn/Cu } [61] и адамантилоксикарбонильную (удаляется кислотой, но устойчива к H_2/Pt) [62].



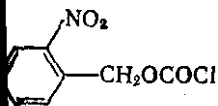
(62)



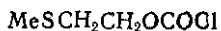
(63)



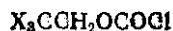
(64)



(65)



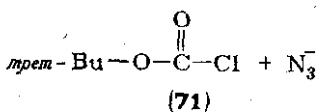
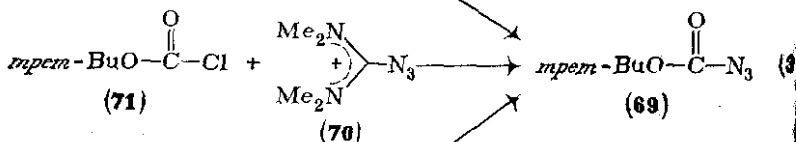
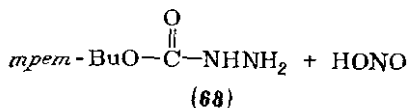
(66)



(67)

зкий трет-бутилоксикарбонилазид (69) получают диазотиранием соответствующего гидразида (68), по реакции трет-бутилформата (71) с солью амидиния (70) [63] или в результате прямой реакции (71) с азид-ионом [64] {схема (33)}. Азид

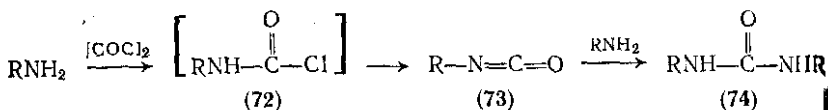
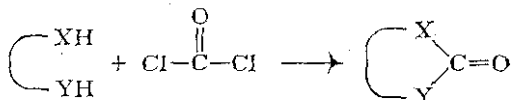
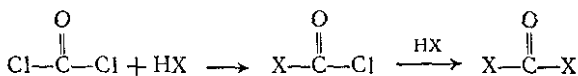
(69) широко использовался также для введения *трет*-БОК-группы, однако появилось сообщение [65], что во время его пергонки происходит детонация, поэтому для введения *трет*-БО-группы рекомендовано использовать другие реагенты [20].



9.10.2.6. Фосген

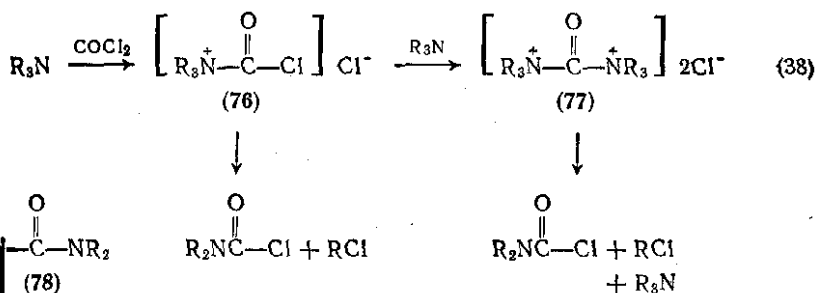
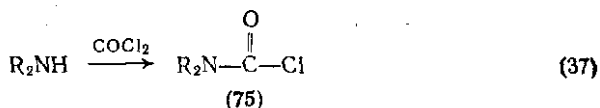
Фосген (дихлорид угольной кислоты) получают в промышленности присоединением хлора к оксиду углерода в присутствии активированного угля. Это ядовитый газ с характерным запахом, может оказывать и последствие на человека, подвергшегося воздействию.

Наиболее характерной реакцией фосгена является нуклеофильное замещение хлорид-иона. Обычно реакцию можно вести цепнато, так как образующийся при замещении одного хлора интермедиат обычно менее реакционноспособен, чем сам фосген {схема (34)}. Если реагент, участвующий в реакции с фосгеном, также бифункционален, то могут возникать различные пяти- и шестичленные гетероциклы {схема (35)} [66, 67].



С первичными аминами фосген дает изоцианаты (73), можно через промежуточный карбамоилхлорид (72), который легко дегалогенизируется {схема (36)} [68]. Реакция показана

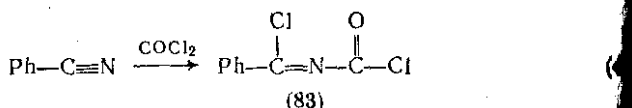
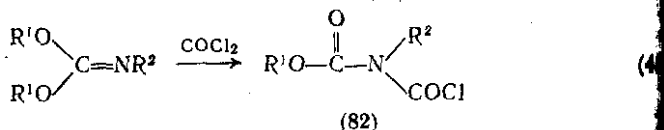
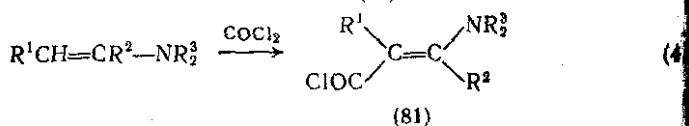
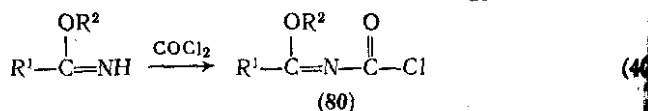
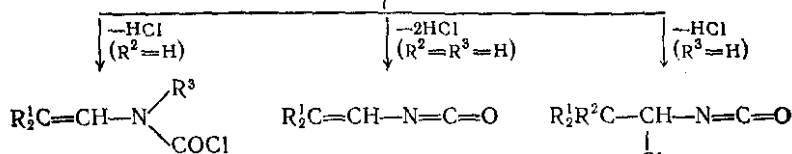
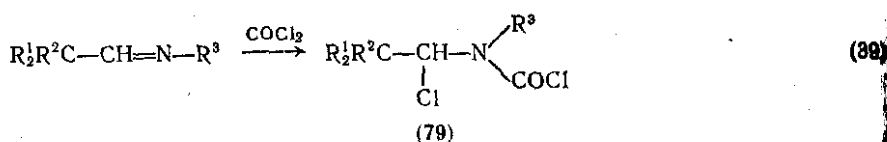
тику второго порядка и, вероятно, включает нуклеофильное замещение хлорида амином. Отмечено образование нескольких типовых продуктов, получающихся в основном в результате первой реакции изоцианата (73) с амином, и поэтому используются различные приемы для снижения реакционной способности (73) [67]. При реакции фосгена с избытком амина с хорошим выходом образуются симметрично дизамещенные мочевины (74). Вторичные амины реагируют с фосгеном с образованием дизамещенных карбамоилхлоридов (75), которые [схема (37)] более активны, чем фосген, и могут быть выделены с хорошими выходами. Третичные амины дают нестабильные катионные комплексы (76) или (77), которые при нагревании элиминируют алкилхлорид (бимолекулярная атака хлорид-ионом) с образованием карбамоилхлоридов [схема (38)]. При реакции фосгена с избытком третичного амина при повышенной температуре единственным выделенным продуктом является мочевина (78).



Фосген присоединяется по связи углерод-азот иминов; первоначально образующийся аддукт (79) отщепляет одну или две молекулы HCl в зависимости от типа замещения исходного имина [схема (39)] [69]. Аддукты (79) являются важными синтетическими интермедиатами, так же как и аддукты, образующиеся в реакции фосгена с иминоэфирами (80), енаминами (81), окскарбонатами (82) и нитрилами (83) [схемы (40)–(43) соответственно].

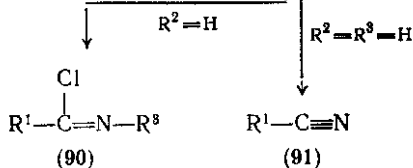
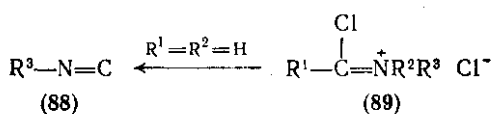
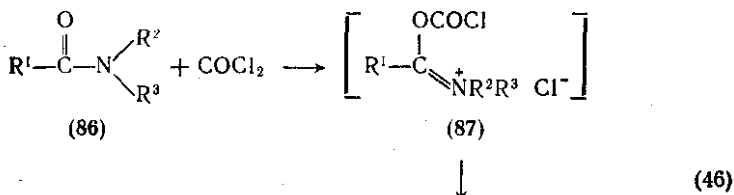
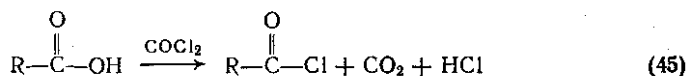
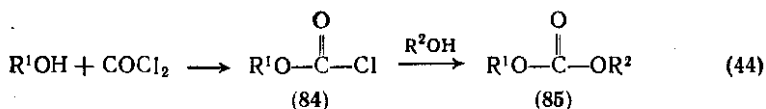
В жестких условиях фосген реагирует также с изоцианатами, хлорцианом и с карбодиимидами [67].

Последняя стадия реакции спиртов и фенолов с фосгеном, дающая карбонаты (84), аналогична реакции с вторичными аминами. Карбонаты (84) можно выделять, если избегать избытка спирта, добавлять спирт к фосгену, а не наоборот. Для ускорения реакции с фенолами, которая в противном случае протекает медленно, добавляют третичный амин или другой акцептор кислоты.

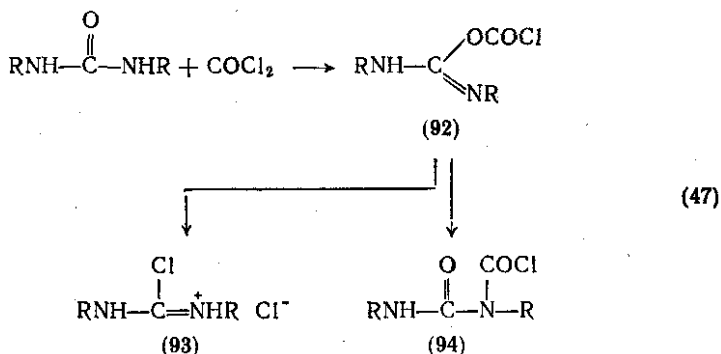


При использовании избытка натриевой соли спирта легко получается симметричный диалкилкарбонат (85, $R^1 = R^2$).

Фосген применяют также для превращения карбоновых, сульфоновых кислот в хлорангидриды {схема (45)}; выходы продуктов этой реакции сравнимы с выходами при реакциях, например, с тионилхлоридом или с PCl_5 . Другим синтетически важным процессом, включающим применение фосгена, является гидратация амидов до нитрилов (91) [70]. В случае N-замещенных амидов (86, $R^2 = H$) реакция останавливается на стадии образования имидаилгалогенида (90); эта реакция является одним из лучших способов получения этого важного класса соединений. N-Замещенные формамиды (86, $R^1 = R^2 = H$) в присутствии основания дают с хорошим выходом изоцианиды (88). В случае N,N-дизамещенных амидов реакция может быть остановлена на стадии хлорида хлориминия (89) [67]. Мочевинны реагируют с фосгеном аналогичным образом, давая хлорформидины (93) и аллофаноилхлориды (94) {схема (47)}. Ключевым интермедиатом служит, вероятно, O-ацилизомочевина (92), которая может подвергаться внутримолекулярному хлорированию

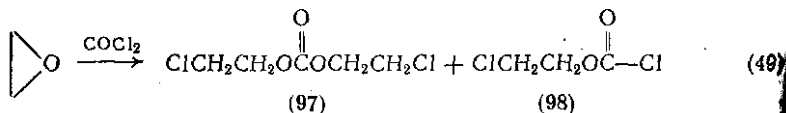
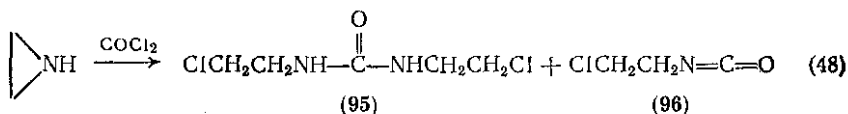


(1) - N-ацильной миграции. В общем, более замещенные мочевины показывают тенденцию к образованию главным образом хлорформамидинов [71].

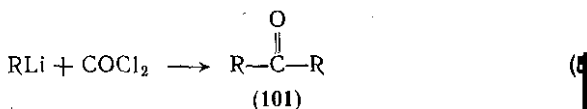
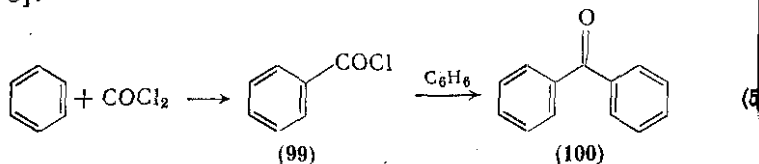


Сильно напряженные малые циклы при взаимодействии с фосфором раскрываются. Так, главным продуктом реакции с азиридом является бис(2-хлорэтил)мочевина (95). Если реакцию проводить в присутствии основания, то удастся выделить также оксипанат (96) {схема (48)}. Аналогичным образом при раскрытии

эпоксидного кольца образуются β-хлорэтилкарбонаты (97) и хлорформиаты (98) {схема (49)}.

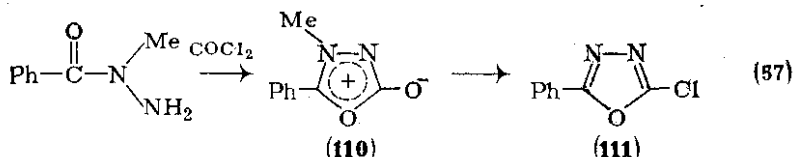
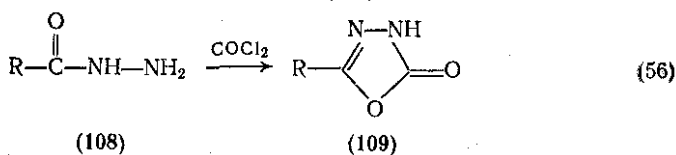
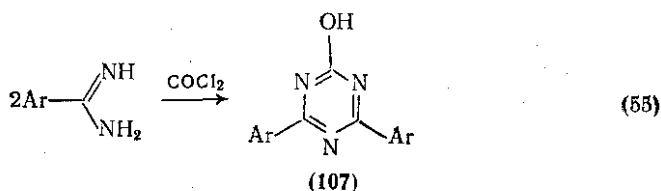
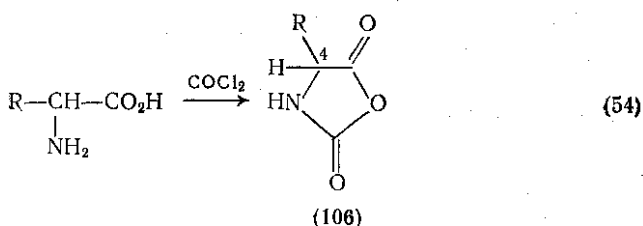
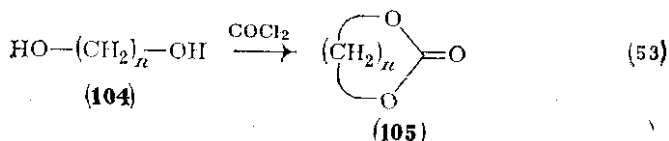
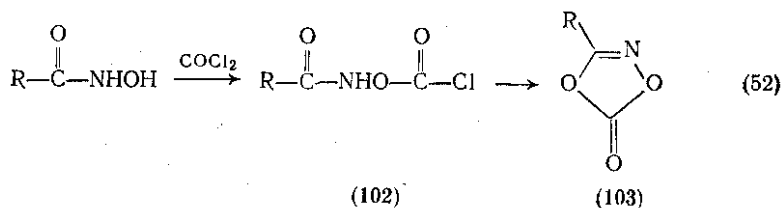


Широко описано ацилирование ароматических субстратов помощью фосгена. Используют катализатор (обычно безводный трихлорид алюминия), и в качестве нормального продукта образуется соответствующий бензофенон (100) {схема (50)}. Промежуточный ароилхлорид (99) может быть выделен только в случае затрудненных или особенно неактивных субстратов, а также при использовании большого избытка фосгена [72]. Симметричные дизамещенные алифатические кетоны (101) могут быть получены по реакции с фосгеном литийорганических соединений {схема (51)} [73].



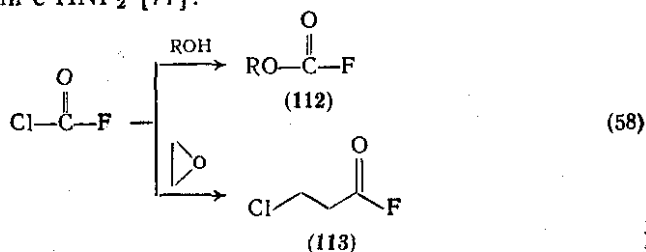
Примеры реакций фосгена с бифункциональными реагентами, дающих циклические продукты, представлены на схемах (52)-(57). Гидроксамовые кислоты превращают в выделяемые хлорформилпроизводные (102), которые циклизуются в (103) {схема (52)}; диолы (104) дают циклические карбонаты (105) {схема (53)}. α-Аминокислоты образуют оксазолин-2,5-дионы (106) (N-карбоксангидриды, или ангидриды Лейкса) {схема (54)}, которые используются в пептидном синтезе, хотя водород в положении 2 является кислым и может происходить рацемизация. Первоначально реакция проходит по азоту (см. выше, реакции первичных аминов) и образуется карбамоилхлорид, который далее при нагревании циклизуется [74]. 2,4-Диарил-6-гидрокси-сим-триазин (107) образуются из 2 моль ариламида {схема (55)} через промежуточно образующуюся мочевину. При реакции с гидразидом (108) образуется 1,3,4-оксадиазол (109) {схема (56)}; N-бензоил-N-метилгидразин превращается в сиднон (110), который при

дальнейшей реакции с фосгеном дает 5-фенил-2-хлор-1,3,4-оксадиазол (111) {схема (57)} [75].



Карбонилфторхлорид COFCl получают из фосгена с использованием трифторида мышьяка или сурьмы, SbF_3 или NF_3 [76]. Как оказалось, хлориды легче замещаются, чем фториды, поэтому, например, фторформнаты (112) или фторангидриды β -хлоркарбоновых кислот (113) легко синтезируются с помощью указанного реагента {схема (58)}. Карбонилдифторид COF_2 также получают

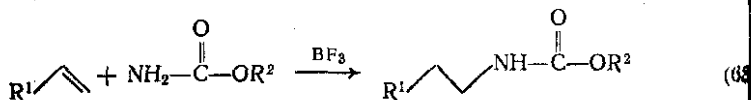
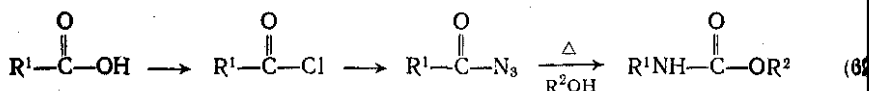
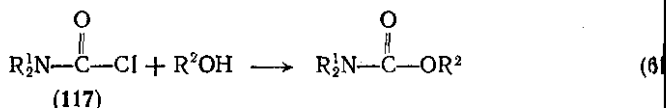
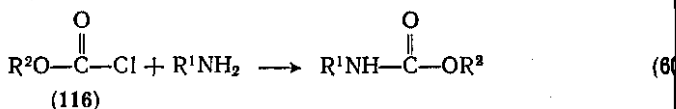
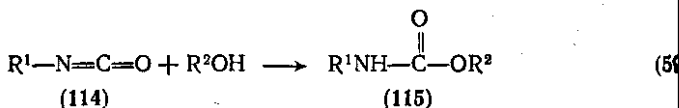
из фосгена по реакции обмена с неорганическими фторидами или при взаимодействии с HNF_2 [77].



9.10.3. КАРБАМАТЫ (УРЕТАНЫ)

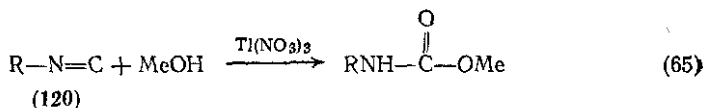
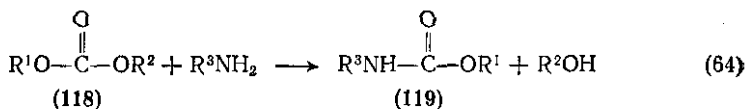
9.10.3.1. Методы получения карбаматов

Хотя сама карбаминовая кислота $\text{NH}_2\text{CO}_2\text{H}$ неустойчива, быстро распадается в кислом растворе с образованием аммиака и CO_2 , она используется в качестве основы удобной системы названий этой группы соединений. Так, эфиры (замещение по кислороду) называют алкил- или арилкарбаматами, в то время как замещение по азоту показывают через N-префикс: например, PhNHCO_2Me — это метил-N-фенилкарбамат. Термин уретан используется также для названия этилкарбамата $\text{NH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, а иногда даже для обозначения всего класса сложных эфиров карбаминовой кислоты; это может приводить к путанице, и поэтому вряд ли целесообразно сохранение подобной номенклатуры. Термин «карбаниловая кислота» может быть использован для N-фенилкарбаминовой кислоты PhNHCO_2H ; этим указывают, что это моноанилид угольной кислоты.



Общие методы синтеза карбаматов представлены схемами (59) — (61). Взаимодействие изоцианатов (114) со спиртами проходит быстро и количественно (и используется для характеристики спиртов); реакция с фенолами медленнее, но может катализироваться третичными аминами. К другим используемым методам получения относятся образование изоцианата *in situ* при перегруппировке Курциуса ацилазида {схема (62)}, реакция амидов с тетраацетатом свинца [78] или перегруппировка Лоссена для получения карбаматов, которые не чувствительны к присутствию оснований. Незамещенные карбаматы могут быть получены по схеме (59) из циановой кислоты (114, R=H), однако карбамат может реагировать далее со второй молекулой циановой кислоты. N-Алкилкарбаматы получают при алкилировании [79] этих карбаматов алкeлами в присутствии трифторида бора {схема (63)}.

Получение карбаматов из хлорформиатов (116) и N,N-дизамещенных карбамоилхлоридов (117) описано в разд. 9.10.3.4. Для ускорения этих реакций используется 1 экв основания, такого, как третичный амин. Аминолиз сложных эфиров угольной кислоты (118) приводит к карбаматам {схема (64)} [80]; этот метод является наиболее успешным в случае симметричных карбаматов (R¹ = R²) или когда существует значительное различие уходящей способности -OR¹ и -OR² (например, R² = Ph, R¹ = Me). Метод неэффективен для получения карбаматов с легко окисляемыми группами [например, (119, R¹ = Ph)], так как карбамат в этих случаях оказывается более активным, чем исходный карбонат.

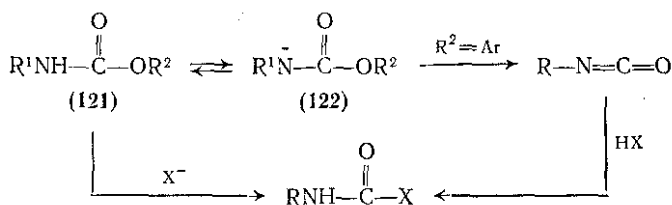


Интересным общим способом получения карбаматов является реакция изоцианидов (120) со спиртами в присутствии таллия (III) {схема (65)}. Этот метод имеет преимущество перед методом, включающим предварительное окисление нитрида до изоцианата перед реакцией со спиртом [81].

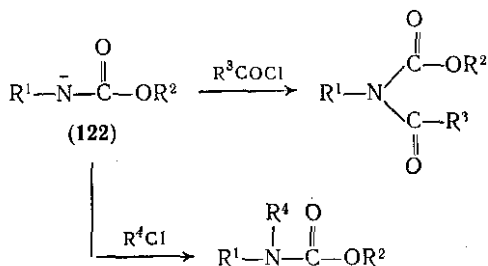
9.10.3.2. Реакции алифатических и ароматических карбаматов

Наиболее типичной для карбаматов является реакция с нуклеофилами. Суммарно реакция {схема (66)} сводится к замещению алкокси- или арилокси-группы, например аминами (образуются мочевины) или спиртами (переэтерификация). Реакционная

способность простых карбаматов ($121, R^2 = \text{Alk}$) ближе к амдам, чем к сложным эфирам, и для протекания этих реакций требуются жесткие условия. Однако при наличии хорошо уходящей группы ($121, R^2 = \text{Ar}$) вступает в силу альтернативный механизм. Для этого направления реакции (обозначаемого *E1cB*) существует основной катализ; стадией, определяющей скорость процесса является отщепление арилоксигруппы от аниона карбамата [83]. Образующийся промежуточный изоцианат может быть захвачен нуклеофилом, находящимся в растворе, и далее может превратиться в продукт замещения. Механизм *E1cB* очень чувствителен к природе уходящей группы (гамметовская константа

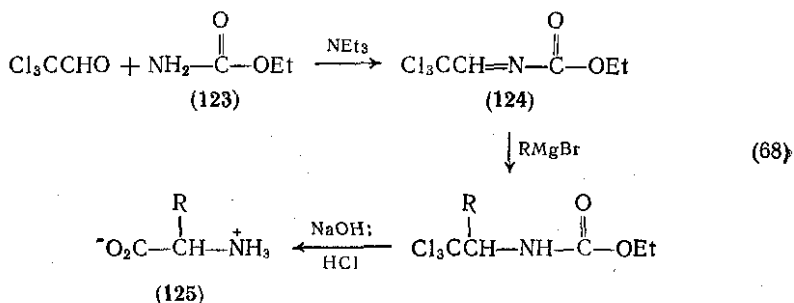


$\rho = 2,95$ для заместителей в OR^2), поэтому карбаматы, имеющие хорошо уходящую группу, в действительности очень быстро реагируют с нуклеофилами в присутствии оснований.

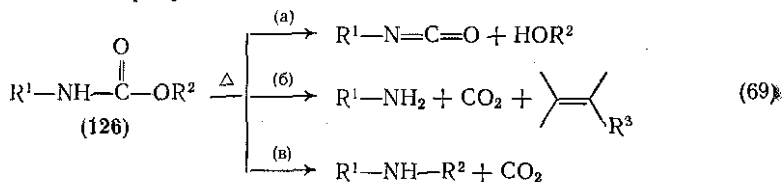


N-Монозамещенные и незамещенные карбаматы сами являются потенциальными нуклеофилами. Однако они (по аналогии с амидами) являются слабыми нуклеофилами и взаимодействуют в качестве таковых только тогда, когда (а) их превращают в анионы или (б) когда карбамат и активный центр расположены рядом (участие соседней группы). Алкилирование или ацилирование аниона (122) будет успешным только тогда, когда карбамат имеет плохо уходящую группу и не происходит быстрого элиминирования $-\text{OR}^2$. Анионы (122) можно получать по реакции с натрием или с сильным основанием; pK_a простых карбаматов ($R^1 = R^2 = \text{Alk}$) > 14 , в то время как N-*n*-нитрофенилкарбаматы имеют pK_a около 12; N-ацетилкарбаматы имеют pK_a в области 10–13 [84, 86]. Алкил- и ацилгалогениды легко реагируют со стабильными анионами карбаматов, давая соответствующие N-алкил- и N-ацилпроизводные [85].

Карбаматы, не имеющие заместителей при азоте, взаимодействуют с карбонильными соединениями, но реакция медленна, за исключением наиболее активных альдегидов. Например, N-этоксикарбонилимин (124) образуется при реакции (123) с хлорацетальдегидом [86]. Интересным применением аддукта (124) является получение аминокислот (125) при его реакции с реагентами Гриньяра с последующим гидролизом остатков CCl_3 и карбамата (схема 68)) [87].

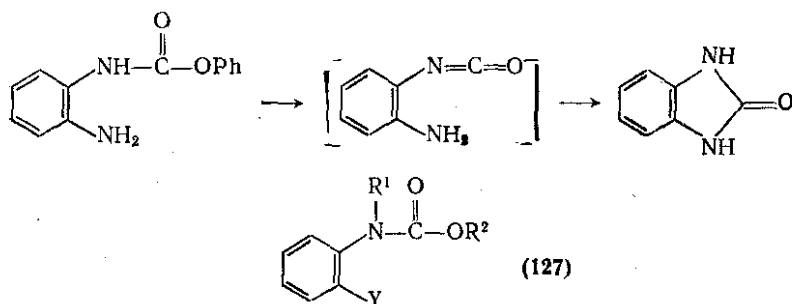


При нагревании карбаматы претерпевают три основных превращения [88]: (а) элиминирование спирта и образование изоцианата (аналогично реакции в растворе); (б) расщепление, приводящее к амину, диоксиду углерода и алкену и (в) отщепление молекулы углерода (схема (69)). Температура, при которой протекает реакция, может достигать 200°C , однако арилкарбаматы ($\text{R}^2 = \text{Ph}$) распадаются [по пути (а)] при $\approx 150^\circ\text{C}$, а трет-карбаматы (126, $\text{R}^2 = \text{трет-Bu}$) превращаются уже при 100°C . Аналогичный пиролизический распад характерен для карбонатов, сложных эфиров карбоновых кислот и др., однако карбаматы — здесь наиболее активная группа соединений. Структурные эффекты (например, значения гамметовских констант ρ) влияют в газовой фазе и в растворе, что указывает на относительно высокую несущественность сольватации в циклическом переходном состоянии при элиминировании [89]. Чувствительность карбаматов к нагреванию используется для генерации при повышенной температуре изоцианатов, применяемых для образования полимерных сшивок [90].

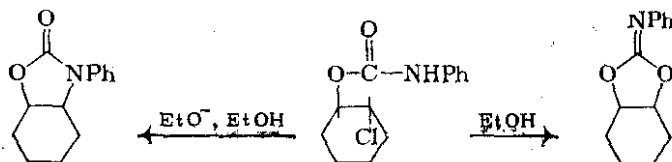
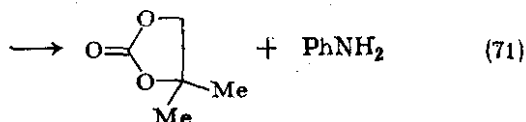
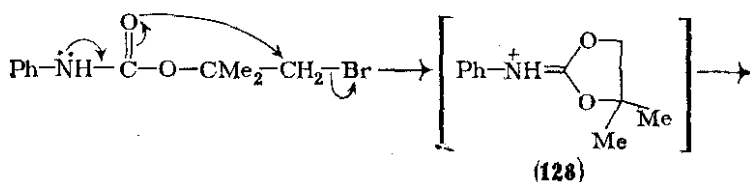


Если же рядом с карбаматной связью расположен сильный электрофил, путь через отщепление-присоединение может оказаться предпочтительным (схема (70)) [91]. Однако если в качестве

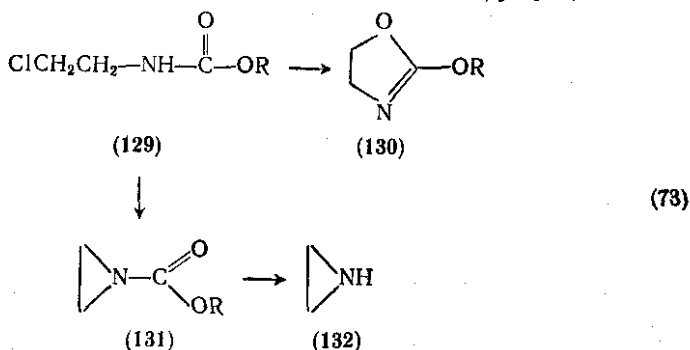
нуклеофила выступает анион кислорода (например, 127, $Y = -CO_2^-$ или $-O^-$, $R^1 = H$ или Me), то протекает прямое замещение OR^2 [92]. Известны другие примеры [например, (128) $Y = CONH_2$], для которых путь через отщепление-присоединение протекает только, если азот не имеет второго заместителя ($R^1 = H$) и присутствует хорошо уходящая группа [93].



Карбаматная связь сама может выступать как внутренний нуклеофил по отношению к ацильному или алкильному центру. Это амбидентный нуклеофил; в нейтральном растворе реакция идет по кислороду, в то время как анион реагирует исключительно по азоту (аналогично поведению групп, соседних с амидом). Примеры приведены на схемах (71) и (72) [94, 95]. Поскольку интермедиат (128) легко гидролизруется с регенерацией амина, этот способ используется для снятия с аминов защитных групп [94]. N-(2-хлорэтил)карбаматы (129) циклизируются в нейтральных условиях в (130); в основных условиях образуются N-алки-

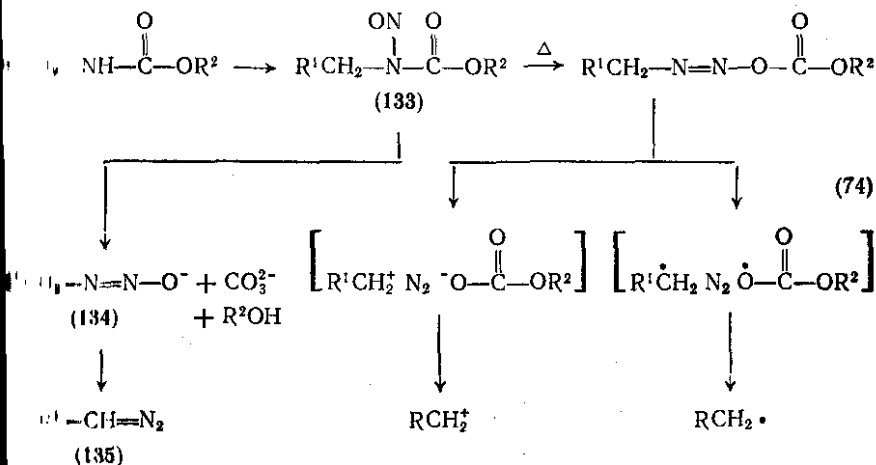


обонилазаридины (131). Гидролиз последних служит удобным способом получения азиридинов (132) {схема (73)} [96].



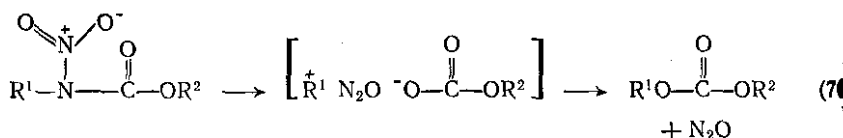
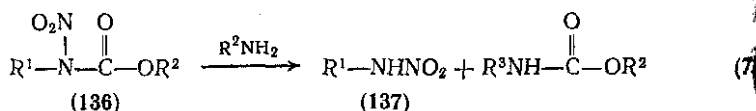
9.10.3.3. N-Замещенные карбаматы

Нитрозирование карбаматов приводит к N-нитрозопроизводам (133), которые обычно неустойчивы и подвергаются перестройке и фрагментации с образованием высокоактивных частиц {схема (74)} [97]. По этой причине N-нитрокарбаматы высоко канцерогенны; они нашли применение и в химиотерапии некоторых форм рака. Альтернативным (и лучшим) способом получения (133) является нитрование карбамата с последующим восстановлением цинком [98].

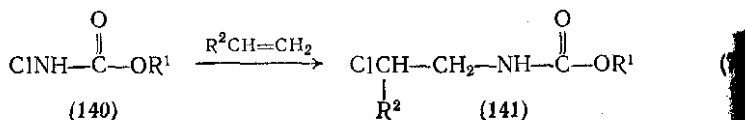
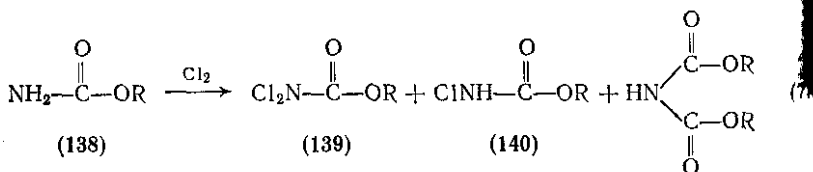
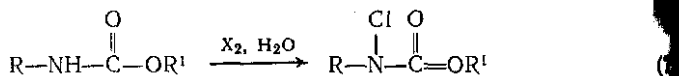


катализируемая основаниями реакция N-нитрозокарбаматов с диазотатами (134) и диазоалканами (135), и эта схема служит методом получения диазоалканов. Предполагаемый механизм включает атаку HO⁻ (или алкоксида) на карбонильную группу (133) с последующим отщеплением диазотата [99].

N-Нитрокарбаматы (136) получают прямым нитрованием соответствующего карбамата (обычно в уксусном ангидриде в качестве растворителя). Восстановление (136) служит другим способом получения N-нитрозокарбаматов; обменная реакция с аммиаком представляет удобный метод синтеза N-нитроаминов (137) {схема (75)}. Незамещенные нитрокарбаматы (136, R¹ = H) являются сильными кислотами и образуют соли. Алкилирование серебряных солей анионов проходит преимущественно по азоту, хотя известно и алкилирование по кислороду. N-Нитрокарбаматы устойчивее N-нитрозоаналогов, но распадаются сходным образом при нагревании {схема (76)}, давая N₂O вместо N₂ в качестве одного из продуктов [100].

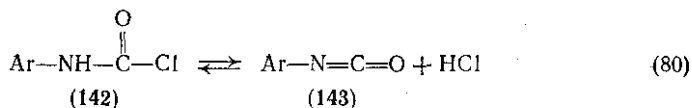


N-Галогенпроизводные получают с помощью галогалогенокислот или прямой обработкой карбамата водным раствором галогена [101] {схема (77)}. Главным продуктом, образующимся при хлорировании незамещенного карбамата (138), служит дихлорид (139) {схема (78)}. Последнее соединение является кислым; натриевую соль можно ацетилировать или вводить в реакцию с формамидами с образованием аллофанатов. Фторирование карбаматов проводят аналогичным образом. Группа NF₂ служит псевдогалогеном, поэтому фтораналог (139) реагирует аналогично галогенформиатам. Моногалогенпроизводные (140) присоединяются к олефинам, давая N-(β-галогеналкил)карбаматы {схема (79)}

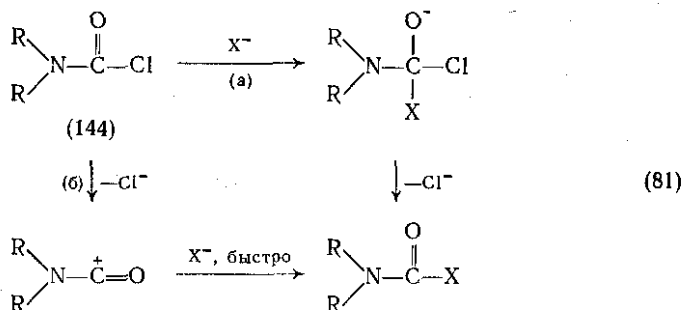


9.10.3.4. Карбамоилгалогениды и -азиды

N-Монозамещенные карбамоилгалогениды (142) неустойчивы и при нагревании или в растворе диссоциируют даже в отсутствие оснований на изоцианат и галогенводород {схема (80)}. Обратная реакция (присоединение галогенводорода к изоцианату) служит единственным реальным путем синтеза таких галогенидов. Заместители в Ar ($\rho = -0,52$) не оказывают существенного влияния на равновесие между (142) и (143), что предполагает согласованное отщепление HCl [102]. Образование изоцианата, как и ожидалось по аналогии с карбатами, катализируется основаниями, а нуклеофилы замещают хлорид-ион по механизму отщепления присоединения.



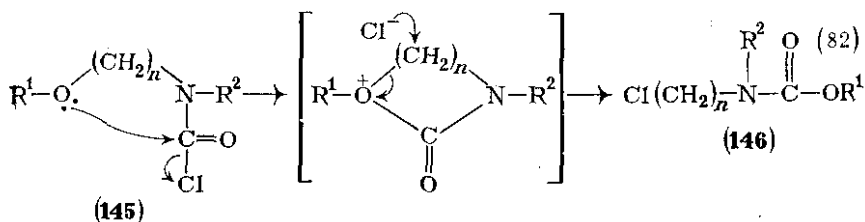
Если азот имеет два заместителя и механизм отщепления неясен, то могут реализовываться два различных механизма: (а) присоединение-отщепление или синхронное замещение галогенида нуклеофилом и (б) мономолекулярное отщепление галогенида {схема (81)}. Дифенилкарбамоилхлорид (144, R = Ph) в одном растворе обычно гидролизует по пути ионизации (б), хотя в присутствии сильного аминного нуклеофила механизм изменяется и происходит атака амина на хлорид, определяющая скорость процесса. Продукты, образующиеся в том случае — это соответствующие мочевины, а влияние заместителей (низкая чувствительность к структуре амина) предполагает ранее переходное состояние.



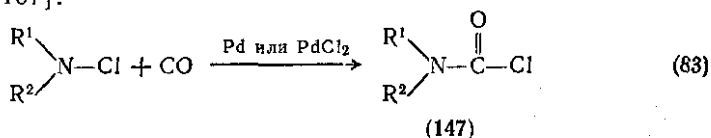
Дифенилкарбамоилхлорид (144, R = Ph), как известно, специфически инактивирует химотрипсин [104] и холинэстеразу [3]; недавно на лабораторных крысах показано, что диметилкарбамоилхлорид является потенциальным канцерогеном при инъекции.

Соучастие соседних групп в карбамоилхлоридах (145) приводит к количественному образованию соответствующих ω-хлорал-

килкарбаматов (146) {схема (82)} [106]. Легче всего реакция проходит при $n = 2$ или 3, так как в этом случае возникают интермедиаты с пяти- и шестичленными циклами.

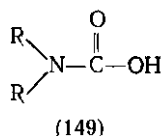
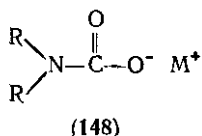


N,N-Дизамещенные карбамоилхлориды почти всегда получают по реакции вторичных аминов с фосгеном (см. разд. 9.10.2.6). Сообщалось также о внедрении CO в хлорамины в присутствии палладиевого катализатора {схема (83)}. Выходы карбамоилхлоридов (147) высоки, вплоть до 99% при $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$; другие N,N-диалкилхлорамины также вступают в реакцию, но выходы (147) ниже [107].



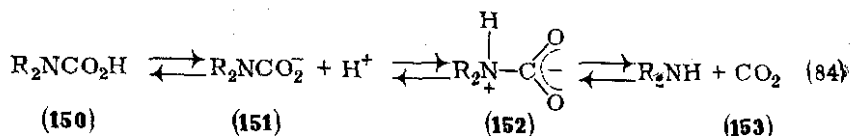
9.10.3.5. Карбаминовые кислоты

Первичные и вторичные амины реагируют в водном растворе с CO_2 с образованием солей карбаминовых кислот (148). Соли карбаминовых кислот получают также при осторожном добавлении концентрированного раствора NaOH к раствору изоцианатов в диоксане или ацетонитриле. Хотя соли карбаминовых кислот могут храниться без заметного разложения, свободные кислоты (149) неизвестны, ибо при подкислении происходит быстрое отщепление CO_2 и регенерация амина.



Механизм декарбоксилирования карбаматов изучен в некоторых деталях [108, 109]; в дальнейшем интерес к реакциям переноса CO_2 перешел с модельных систем к выяснению природы связанного с ферментом O- или N-карбоксибиотина, который включен в перенос CO_2 от карбоната к соответствующему субстрату, такому как ацетил-СоА, пируват или мочевины [110].

Механизм, предложенный для декарбоксилирования, представлен на схеме (84). Активной частицей служит цвиттер-ион (152).

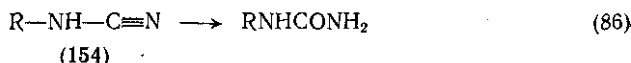
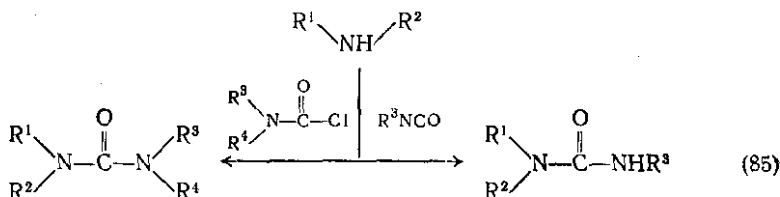


карбаминовой кислоты (150), которая, хотя и присутствует в незначительной концентрации (при всех pH), является высоко активной ($t_{1/2} \approx 10^{-8} - 10^{-10}$ с) и распадается с образованием нейтрального амина и диоксида углерода. Специфический и общий кислотный катализ наблюдался для превращения (151) в (152) даже при $\text{pH} > 12$. При высоких pH отмечено ингибирование декарбоксилирования; для карбаматов, полученных из слабоосновных аминов, разрыв связи $\text{N}-\text{CO}_2$ [превращение (152) в (153)] является стадией, определяющей скорость реакции, в то время как для других карбаматов такой лимитирующей стадией служит перенос протона {превращение (151) в (152)} [108].

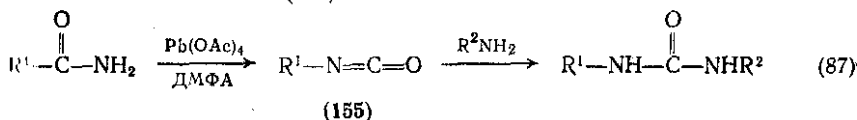
9.10.4. МОЧЕВИНА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

9.10.4.1. Методы получения мочевины и ее производных

Реакция изоцианатов или циановой кислоты с аминами служит общим методом получения моно-, ди- и тризамещенных мочевины. Тетразамещенные мочевины можно получить по реакции избыточных аминов с N,N -дизамещенными карбамоилгалогенидами [схема (85)]. Гидратация цианамидов (154) в присутствии кислот также приводит к производным мочевины [схема (86)], и, хотя этот метод не нашел общего применения в силу трудности получения цианамидов, он используется в промышленности для получения самой мочевины. Другой промышленный способ получения мочевины основан на взаимодействии аммиака с диоксидом углерода при нагревании под давлением [111]. В качестве интермедиата образуется карбамат аммония; его изомеризация в мочевины сыграла важную роль на ранних этапах развития

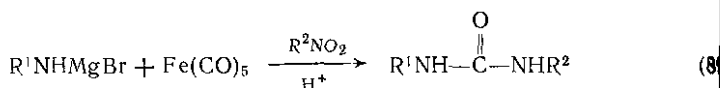
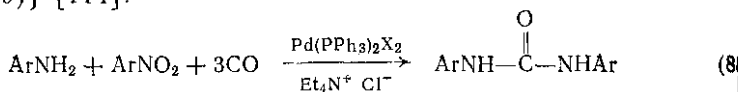


(154)

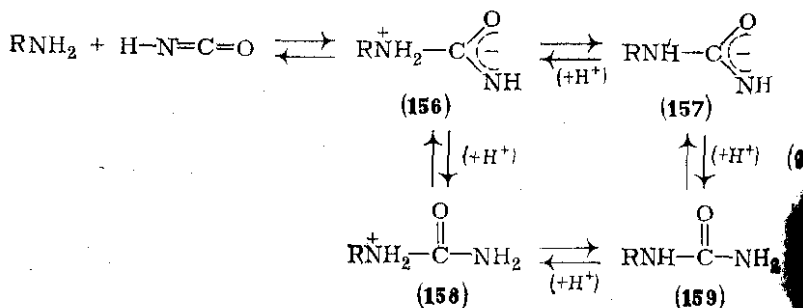


органической химии, являясь первым синтезом природного соединения из неорганических веществ.

Удобный метод превращения амидов в мочевины основан на реакции (в ДМФА) с тетраацетатом свинца {схема (87)}; в качестве интермедиата образуется изоцианат (155), который, если реакцию проводить в присутствии амина, нет нужды выделять [112]. Другие реакции, приводящие к изоцианатам (например перегруппировки Лоссена и Шмидта), также могут быть изменены аналогичным образом для синтеза мочевины и ее производных. Смесь амина, монооксида углерода и нитросоединения превращаются в мягких условиях с хорошим выходом в мочевины в присутствии металлоорганических реагентов. Типичные условия реакции включают катализ небольшим количеством соли Pd(II) при 90°C {схема (88)} [133] или использование реактивов Гриньяра {схема (89)} [114].



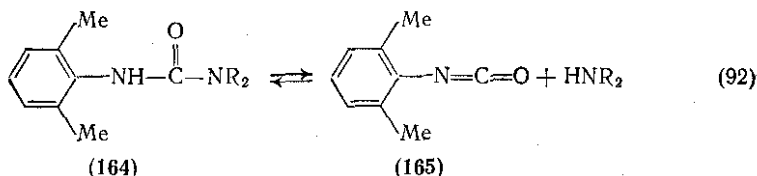
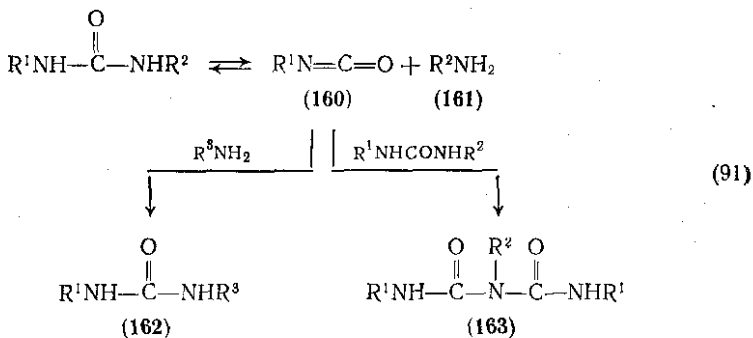
Механизм образования мочевины при реакции аминов с циановой кислотой достаточно подробно изучен [115]. Вначале образуется цвиттерионный интермедиат (156), который можно уловить за счет переноса протона либо на растворитель, либо с растворителя; при этом возникают ионы (157) или (158) и в итоге мочевины (159). В случае сильно нуклеофильных аминов образование цвиттериона (156) является стадией, определяющей скорость процесса, в то время как в случае слабоосновных аминов такой лимитирующей стадией служит перенос протона. Поэтому катализ образования мочевины (например, с помощью обычно применяемых третичных аминов) эффективен только в реакциях с участием слабоосновных аминов. Активной частицей является нейтральная циановая кислота (pK_a 3,29), а не цианион, и суммарное равновесие сильно смещено в сторону мочевины ($[\text{NH}_2\text{CONH}_2]/[\text{NH}_3][\text{HCNO}]$, $K = 1 \cdot 10^{11}$ л·моль⁻¹).



9.10.4.2. Реакции мочевины и ее производных

Мочевины участвуют в трех общих типах реакций: (а) диссоциация и диспропорционирование; (б) реакции с нуклеофилами по карбонильному атому углерода (или карбонильная группа выступает как нуклеофил) и (в) реакции с электрофильными реагентами по азоту.

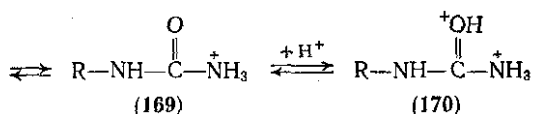
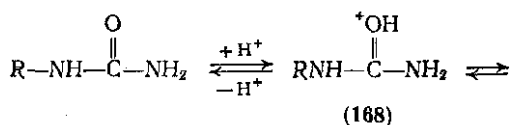
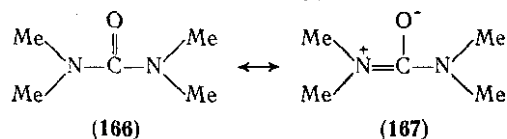
Мочевины, имеющие по крайней мере одну группу NH, диссоциируют при нагревании на амин (161) и изоцианат (160). Изоцианат (160) может также реагировать со следующей молекулой мочевины, давая биурет (163), или при добавлении амина образовывать новую мочевины (162) {схема (91)}. Диссоциация мочевины значительна лишь выше точки их плавления; образование биурета (163), который может быть обнаружен по образованию интенсивно фиолетового окрашивания с ионом меди, служит чувствительным качественным тестом на мочевины. Тетразамещенные мочевины, которые не могут диссоциировать без деалкилирования, более стабильны. Стерические затруднения в молекуле могут в значительной степени увеличить степень диссоциации. Так, тримещенные мочевины (164; R = *n*-бутил или больше) заметно диссоциируют при 20–140°C, давая соответствующий изоцианат (165) и амин [116] {схема (92)}.



Мочевины — слабые основания с pK_a около 0 (например, сама мочевины имеет pK_a 0,1 при 25°C, —0,15 при 100°C, метилмочевины имеет pK_a 0,9 при 25°C, pK_a арилмочевины лежит в диапазоне от —0,80 до —1,83).

Хотя можно было ожидать, что тетраметилмочевина (166) будет более сильным основанием, чем мочевины, на самом деле она

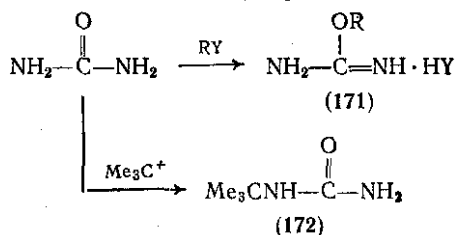
является более слабым основанием, что обусловлено стерическим ингибированием резонансных структур, таких как (167) [117].



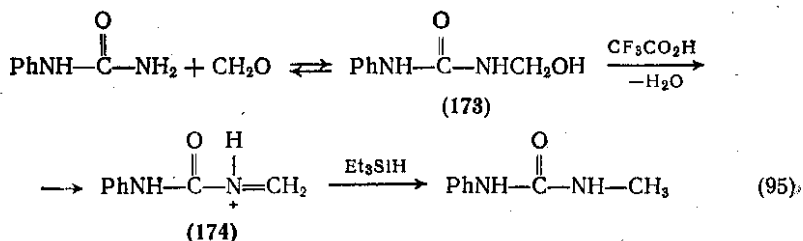
Место (локализация) протонирования в мочевинах было предметом обсуждения, однако сейчас общепринято, что основная присутствующая форма отвечает О-протонированию (168), а не N-протонированию (169). В концентрированных водных кислотах или в очень кислых средах отмечено дипротонирование {образование (170), схема (93)}; за счет комбинации стерических электронных эффектов протонируется наименее замещенный азот [118].

Алкилирование мочевины протекает по кислороду (по аналогии с реакциями амидов), и образуются О-алкилизомочевинны (171) {схема (94)}, которые представляют собой относительно сильные основания (pK_a около 6) и обычно выделяются в виде солей. N-Алкилирование наблюдается в тех случаях, когда алкилирующим агентом является карбениевый ион, например алкилирование мочевины *трет*-бутанолом в серной кислоте приводит к (172). N-Алкилирование мочевины можно проводить и непрямыми методами. Например, как это показано на схеме (95), восстановлением метилола (173) триэтилсианом в присутствии трифторуксусной кислоты. Метилпол (173) получают реакцией мочевины с формальдегидом [119]; активной частицей при восстановлении служит, вероятно, ион иминия (174).

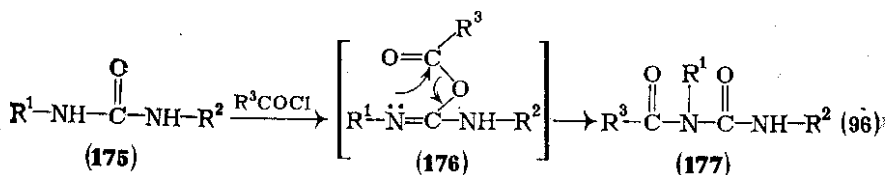
Ацилирование мочевины может также вначале протекать по кислороду, однако выделенные продукты являются N-ацилпро-



(94)



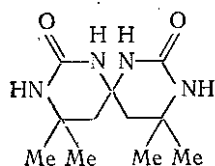
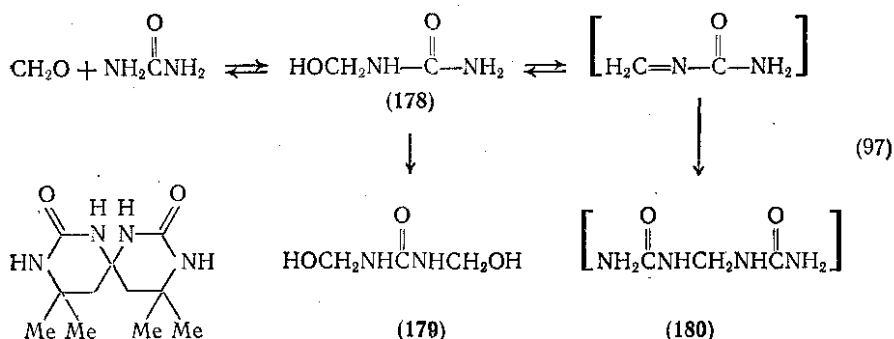
водными (177) {схема (96)}, что аналогично образованию иминов из амидов. Интермедиат, аналогичный (176), был действительно выделен при ацилировании тиомочевин и показано, что S→N-миграция ацильной группы происходит внутримолекулярно и что в случае тризамещенных тиомочевин она ограничена медленной изомеризацией вокруг связи C=N в S-ацильном интермедиате [120]. Тот факт, что N-метилмочевина (175, R¹ = Me, R² = H) превращается в (177, R¹ = Me, R² = H), согласуется с образованием O-ацильного интермедиата, хотя вторичный азот должен быть более нуклеофильным при прямой атаке на ацилирующий агент.



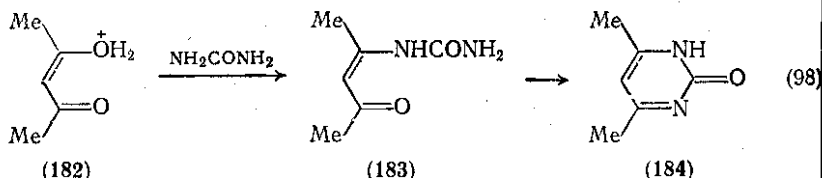
Альдегиды и кетоны реагируют с мочевиной с образованием обычных аддуктов, каких можно ожидать по аналогии с другими аминами. Однако реакцию часто трудно остановить на начальной стадии, и, поскольку мочевины имеют не один нуклеофильный центр (а более), интермедиаты или продукты могут далее реагировать с мочевиной [121]. Формальдегид сначала превращается в выделяемый карбиноламин (178), который после дегидратации и взаимодействия со следующей молекулой мочевины дает бисаддукт (180), или при реакции со следующей молекулой формальдегида образуется дикарбиноламин (179) {схема (97)}. В жестких условиях аддукты (179) и (180) подвергаются дальнейшей конденсации, образуя поперечно-сшитый полимерный материал — промышленно важные мочевино-формальдегидные смолы.

Ацетон дает с мочевиной аддукт «триацетондимочевину», структура которого (181) до недавнего времени оставалась противоречивой [122].

Изучение механизма образования пиримидонов в кислом растворе из мочевины и 1,3-дикетонов показало, что мочевины реагируют с протонированным дикетоном (182), превращаясь в нециклический интермедиат (183), который подвергается быстрой циклизации с образованием (184) {схема (98)} [123].

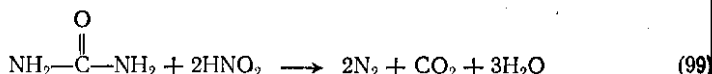


(181)

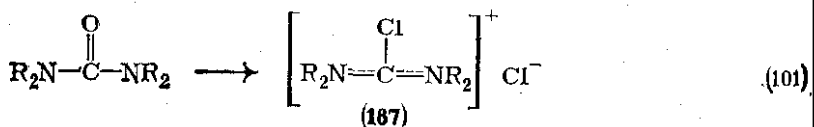
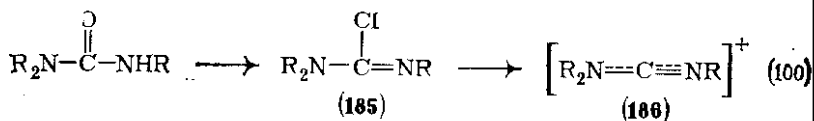


Восстановление мочевины борогидридом натрия в пиридине приводит к формамидинам [124]. В качестве восстанавливающего агента можно использовать также алюмогидрид лития, но только для тризамещенных мочевины.

Сама мочевины под действием азотистой кислоты распадается на азот и диоксид углерода {схема (99)}. Поскольку в этом случае образуются неактивные газообразные продукты, данная реакция используется для разрушения избытка азотистой кислоты при нитрозировании или диазотировании. Аналогичная реакция протекает с гипохлоритом как с окисляющим агентом в отсутствие щелочи (см. также разд. 9.10.3.3).



Тризамещенные мочевины взаимодействуют с фосгеном или с пентахлоридом фосфора с образованием хлорформамидинов (185). Эти вещества являются высокоактивными соединениями.

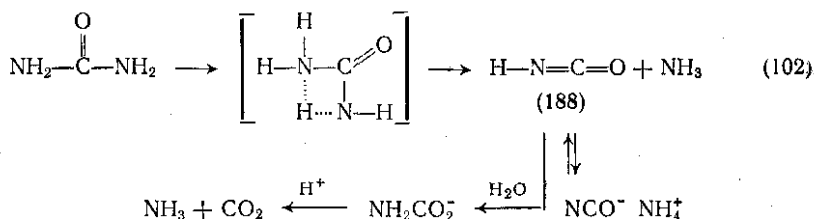


хлорид-ион в которых в диссоциативных реакциях, включающих ионы (186), легко замещается целым рядом нуклеофилов. Тетра-замещенные мочевины также реагируют с хлорирующими агентами, давая соответствующие соли хлорформамидиния (187) {схема (101)}.

9.10.4.3. Гидролиз мочевины и ее производных

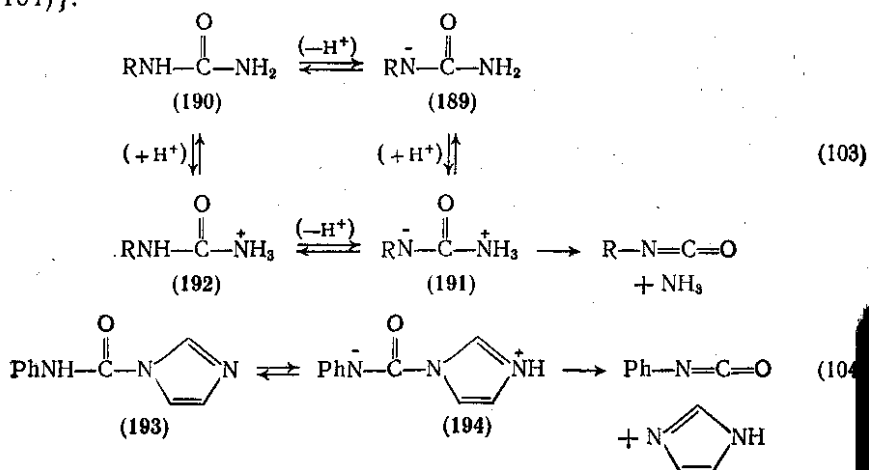
В водном растворе мочевины гидролизуются очень медленно; обычно гидролиз протекает с измеримой скоростью лишь при $\approx 100^\circ\text{C}$. Значительная часть информации о механизме гидролиза получена при изучении обратной реакции (образование мочевины) и при использовании специальных субстратов [таких, как (192)]. Выявлены специфические кислотный и основной катализ, однако наиболее важным направлением гидролиза мочевины является независимая от pH реакция, которая преобладает во всем диапазоне pH.

Первоначально Шоу и Уокером был предложен механизм, включающий определяющий скорость реакции внутримолекулярный перенос протона от одного азота к другому и приводящий к первоначальному образованию изоцианата (188) {схема (102)} [125]. Однако подробное исследование [115] обратной реакции показало, что стадия переноса протона не согласуется с разрывом связи C—N и что активной частицей служит цвиттерион (191) {схема (103)}.



Цвиттерион (191) может не находиться в равновесии с мочевиной (190) при всех pH, поэтому можно наблюдать общий кислотный катализ [протонирование аниона (189)] и общий основной катализ [отщепление протона от (192)]. Цвиттерион (191) быстро превращается ($k = 3 \cdot 10^4 \text{ c}^{-1}$ при 25°C), давая изоцианат, так что медленный гидролиз мочевины в значительной степени приписывают низкой равновесной концентрации цвиттериона ($K_7 = 10^{-14}$) в растворе. Мочевина (193) легко гидролизруется в нейтральном растворе и относительно неактивна в кислоте и в щелочи. Благодаря большей основности имидазольной группы в (193), концентрация цвиттериона (194) выше, чем в случае (191), что объясняет высокую реакционную способность (193) [126]. Однако и (194) быстро расщепляется, поэтому стадией, определяющей скорость превращения (193) в продукты, в диапазоне

pH 4–10 является перенос протона при превращении (193) в (194). В присутствии достаточных концентраций кислот и оснований соединения (193) и (194) находятся в равновесии {схема (104)}.

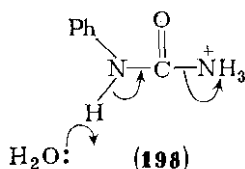
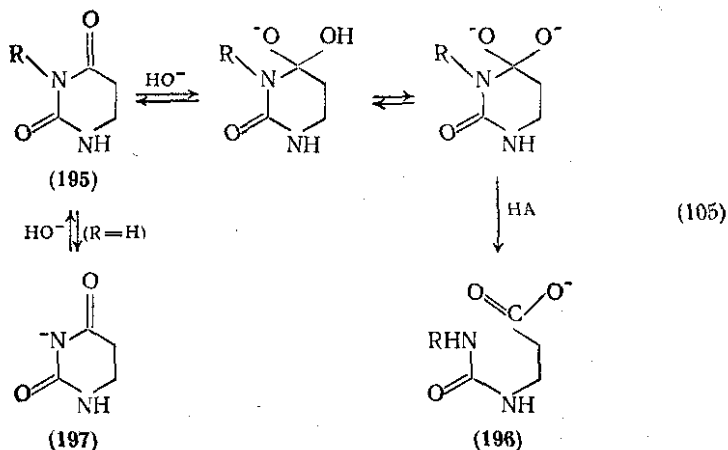


Гидролиз мочевины катализируется гидроксид-ионом, однако суммарная скорость реакции достаточно низка ($k_{\text{набл}} = 1 \times 10^{-4}$ в 1,0 М HO^- при 60°C). Продуктами реакции являются аммиак и цианат-ион и предполагаемый механизм [127] включает мономолекулярную реакцию уреидо-аниона, возможно сопровождающуюся общим кислотным катализом с участием уходящего амидного аниона.

Гидролиз мочевины в мягких условиях катализируется ферментом уреазой; ферментативный гидролиз применяют для аналитического определения концентрации мочевины. Продуктами гидролиза в нейтральных условиях в зависимости от применяемого буфера служат бикарбонат аммония или карбамат аммония [128].

Циклические ацилмочевины, урацилы (195), гидролизуются со скоростью, которая при низких концентрациях гидроксид-иона пропорциональна $[\text{HO}^-]^2$, а при высоких значениях pH изменяется до первого порядка (195, $\text{R} = \text{Me}$) или нулевого порядка ($\text{R} = \text{H}$), т. е. пропорциональна $[\text{HO}^-]$ {схема (105)} [129, 130]. Отметим, что первоначальная атака гидроксида направлена не на «амидную», а не на «мочевинную» карбонильную группу, и поэтому механизм гидролиза аналогичен предполагаемому механизму гидролиза амидов. При $\text{R} = \text{H}$ неактивный анион (197) образуется при высоком pH ($\text{pK}_a = 11,66$).

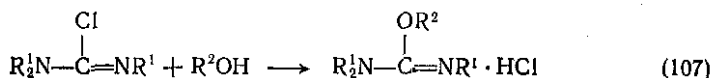
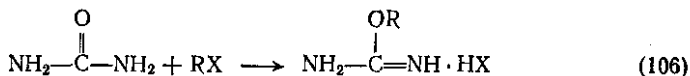
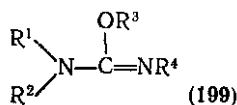
Гидролиз, катализируемый кислотой, для мочевины относительно несущественен, например фенолмочевины гидролизуются в разбавленной кислоте лишь \approx в 10 раз быстрее, чем в нейтральном растворе, и обычно скорость гидролиза в концентриро-

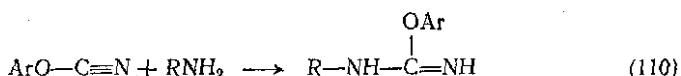
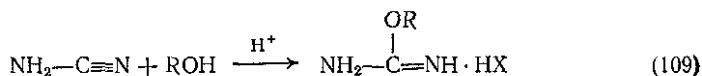
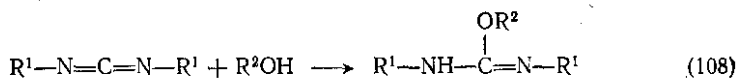


в кислых растворах падает. Предложен механизм (включающий H_2O в качестве общего основания) для отщепления протона от N-пропарированной частицы (198); главной составной частью является N-пропарированная мочевины. Падение скорости гидролиза в концентрированных кислотах связано с уменьшением активности воды в этих условиях [131, 132].

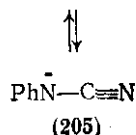
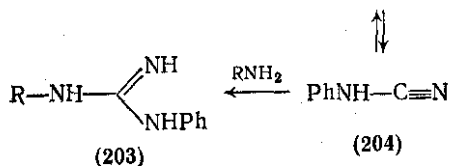
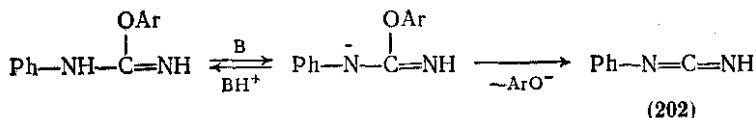
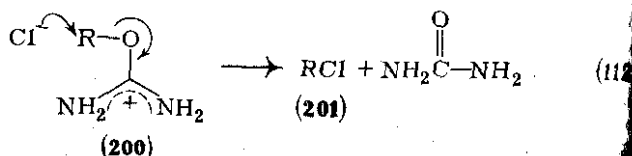
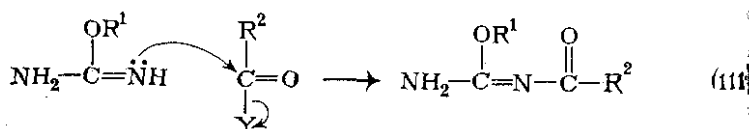
9.10.4.4. Изомочевины

O-Алкилизомочевины (199) получают (а) прямым алкилированием мочевины {например диметилсульфатом, схема (106)}; (б) по реакции хлорформамидинов {схема (107)} или карбонимидов {схема (108)} со спиртами или фенолами; (в) по реакции цианамидов со спиртами в присутствии кислот {схема (109)} или (г) взаимодействием аминов с цианатами {схема (110)}.



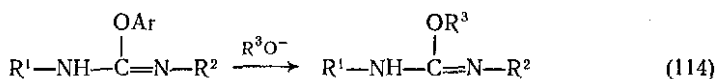


Изомочевины являются умеренно сильными основаниями [на пример, (199, $R^1 = R^2 = R^4 = H$, $R^3 = Me$) имеет pK_a 9.80] обычно их выделяют в виде солей. При осторожной нейтрализации можно получить свободные основания, однако изомочевины с хорошо уходящими группами (RO^-) могут претерпевать в основном растворе легкое элиминирование. Свободная изомочевина — хороший нуклеофил (как и ожидалось, исходя из ее основности) и легко дает N-ацилпроизводные {схема (111)}. Протонированная изомочевина может подвергаться нуклеофильному замещению (уходящей группой служит нейтральная мочевиная, например гидрохлориды (200) при нагревании превращаются в алкилхлориды (201) {схема (112)}.



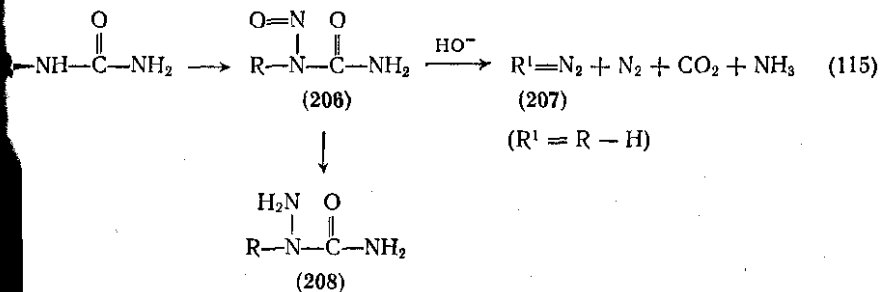
Реакция изомочевин с аминами приводит к гуанидинам, поэтому простые О-алкил- и О-ацилизомочевины служат удобными реагентами для амидинирования, как, например, при образовании гуанидина (203) {схема (113)} [133].

Реакция проходит через первоначальное образование карбодиимида (202) путем *E1cB*-элиминирования; карбодиимид далее таутомеризуется в цианамид (204) — активное соединение, переносящее остаток амидинов. Однако в основном растворе (204) инактивируется, превращаясь в неактивный анион (205). Обмен арилоксигруппы в О-арилизомочевине на алкоксигруппу протекает при нагревании в присутствии алкоксид-иона {схема (114)}; реакция, вероятно, протекает по механизму, включающему процесс, сходный с отщеплением-присоединением.

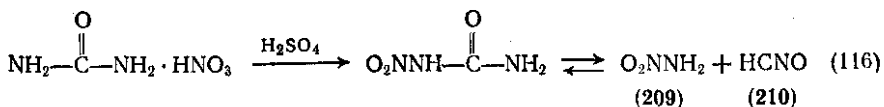


9.10.4.5. N-Замещенные мочевины

N-Нитрозомочевины (206) получают либо прямой реакцией — алкилмочевин с нитрозирующими агентами (например, с азотистой кислотой), либо мягким восстановлением N-нитромочевин (см. ниже). При обработке основаниями N-нитрозомочевины превращаются в диазоалканы (207) {схема (115)} по реакции, аналогичной для N-нитрозокарбаматов (см. разд. 9.10.3.3). Для этой реакции предложено несколько механизмов, включающих атаку гидроксида на амидный карбонил или на нитрозогруппу или прямое отщепление типа *E1cB* от аниона, генерируемого из (206) [36]. Восстановление N-нитрозомочевины (206) дает семикарбазид (208) [134].

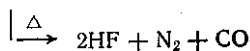
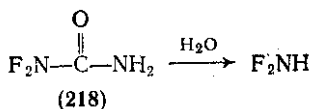
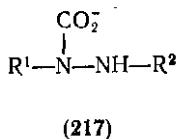
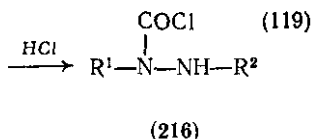
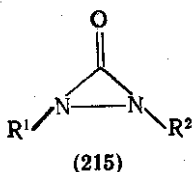
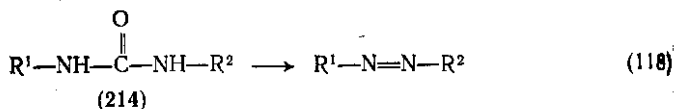
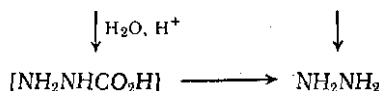
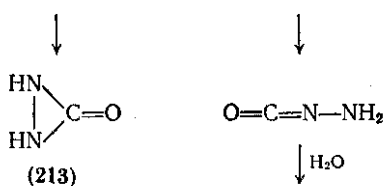
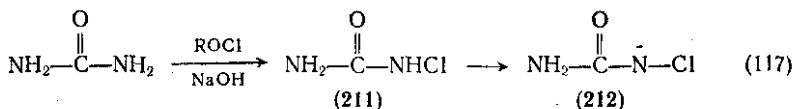


Нитрование мочевины легко достигается обработкой мочевины тратом в серной кислоте. Нитромочевина легко диссоциирует в растворе с образованием циановой кислоты (210) и другого перичного продукта, нитрамида (209), который распадается, давая ид азота (N₂O) и воду {схема (116)}. Восстановление нитро-евин, подобно нитрозомочевинам, приводит к семикарбази-м [135].



Реакция мочевины с гипохлоритом в щелочном растворе приводит к гидразину, и это является промышленным способом получения гидразина. Предложено два механизма реакции: (а) включающий отщепление по Гофману [через (212)] и (б) прямое нуклеофильное замещение одного азота другим с образованием интермедиата (213).

Промежуточная N-хлормочевина (211) может быть выделена при использовании *трет*-бутилгипохлорита в присутствии хлорида кальция; в присутствии кислоты мочевина регенерируется. Обработка несимметричных мочевин (214) *трет*-бутоксидом калия — *трет*-бутилгипохлоритом дает азосоединения, вероятно по механизму, сходному с представленным на схеме (118) [136].



N-Хлорпроизводное мочевины (214, $R^1 = R^2$ -трет-Bu) можно выделить; обработка сильным основанием дает диалкилдиазирин (215). Последнее соединение при реакции с HCl дает хлоргидрид гидразинкарбоновой кислоты (216) и другие кислоты, включающие гидразин, вероятно через декарбоксилирование промежуточного карбамата (217) {схема (119)}.

Фторирование мочевины приводит к N,N-дифтормочевинам, которые являются сильными окисляющими агентами, дающими при гидролизе дифторамина. При нагревании (218) распадаются до газообразных продуктов {схема (120)} [137]. Тетрафтормочевину получают по реакции N,N-дифторкарбамонлфторида с фторидом калия.

ЛИТЕРАТУРА

1. G. Galloway and U. Gerwarth, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1965, 4, 149.
2. U. Lepore, G. C. Lepore, P. Ganis, G. Germain, and M. Goodman, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 2134.
3. P. Ganis, G. Avitabile, S. Migdal, and M. Goodman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1971, 93, 3328.
4. J. S. Byrne, P. F. Jackson, and K. J. Morgan, *J. C. S. Perkin II*, 1976, 1800.
5. P. A. S. Smith, «Open-chain Nitrogen Compounds», Benjamin, New York, 1965, vol. 1, p. 259.
6. R. Howe, in «Rodd's Chemistry of Carbon Compounds», ed. M. F. Ansell, Elsevier, Amsterdam, 1965, vol. 1c, chapter 11.
7. C. K. Sauers, W. P. Jencks, and S. Groh, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, 97, 5546.
8. J. Katzhendler, L. A. Poles, and S. Sarel, *J. Chem. Soc. (B)*, 1971, 1847.
9. L. Crombie, P. Hemesley, and G. Pattenden, *Tetrahedron Letters*, 1968, 3021.
10. B. I. Whitlock and H. W. Whitlock, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 3144.
11. H. A. Staab and A. Mannschreck, *Chem. Ber.*, 1962, 95, 1284.
12. K. Kondo, N. Sonoda, and S. Tsutsumi, *Tetrahedron Letters*, 1971, 4885.
13. K. Fukui, S. Yoneda, H. Takayama, and H. Kitano, *Kogyo Kagaku Zasshi*, 1960, 63, 2146 (*Chem. Abs.*, 1963, 58, 2366).
14. K. R. Fountain and M. Pierschbacher, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 2039.
15. T. H. Fife and D. M. McMahon, *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 3699.
16. R. Glatthard and M. Matter, *Helv. Chim. Acta*, 1963, 46, 795.
17. M. Fujino and C. Hatanaka, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, 1967, 15, 2015.
18. W. Broadbent, J. S. Morley, and B. E. Stone, *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 2632.
19. P. Sieber and B. Iselin, *Helv. Chim. Acta*, 1968, 51, 614.
20. M. Itoh, D. Hagiwara, and T. Kamiya, *Tetrahedron Letters*, 1975, 4393.
21. T. H. Fife and J. E. C. Hutchins, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, 94, 2837.
22. W. W. Carlson and L. H. Cretcher, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1947, 69, 1952.
23. E. D. Bergmann and I. Shahak, *J. Chem. Soc. (C)*, 1966, 899.
24. Y. Ishido, H. Tsutsumi, and S. Inaba, *J. C. S. Perkin I*, 1977, 521.
25. H. D. Scharf and W. Kusters, *Chem. Ber.*, 1972, 105, 564.
26. J. C. Sheehan and F. S. Guziec, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, 94, 6561.
27. F. Lustig, W. R. Benson, and N. Duy, *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 851.
28. D. S. Tarbell, *Accounts Chem. Res.*, 1969, 2, 296.
29. E. C. Taylor, G. W. McLay, and A. McKillop, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, 90, 2422.
30. A. Queen, T. A. Nour, M. N. Paddon-Row, and K. Preston, *Canad. J. Chem.*, 1970, 48, 522.
31. E. W. Crunden and R. F. Hudson, *J. Chem. Soc.*, 1961, 3748.
32. D. N. Kevill, in «The Chemistry of Acyl Halides», ed. S. Patai, Wiley Interscience, New York, 1972, chapter 12.
33. A. Queen and T. A. Nour, *J. C. S. Perkin II*, 1976, 935.
34. M. Matzner, R. P. Kurhyy, and R. J. Colter, *Chem. Rev.*, 1964, 64, 645.

35. P. Beak, *Accounts Chem. Res.*, 1976, 9, 230.
36. A. F. Hegarty, in «Chemistry of the Diazonium and Diazo Groups», ed. S. Patai, Wiley Interscience, New York, 1978, chapter 12.
37. P. W. Clinch and H. R. Hudson, *Chem. Comm.*, 1968, 925.
38. L. P. Hammett, «Physical Organic Chemistry», 2nd edn., McGraw-Hill, New York, 1970, p. 355 [Л. Гаммет. Основы физической органической химии. Пер. с англ. Под ред. Л. С. Эфроса. М., Мир, 1972].
39. D. N. Kevill, G. H. Johnson, and W. A. Neubert, *Tetrahedron Letters*, 1973, 3727.
40. T. A. Montzka, J. D. Matiskella, and R. A. Partyka, *Tetrahedron Letters*, 1973, 1325.
41. J. D. Hobson and J. G. McCluskey, *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 2015.
42. F. H. Suydam, W. E. Greth, and N. R. Langerman, *J. Org. Chem.*, 1969, 292.
43. A. Queen, D. M. McKinnon, and A. W. Bell, *Canad. J. Chem.*, 1976, 54, 19.
44. C. W. Tullock and D. D. Coffman, *J. Org. Chem.*, 1960, 25, 2016.
45. P. J. Aymonino, *Chem. Comm.*, 1965, 241.
46. H. J. Emeleus and J. F. Wood, *J. Chem. Soc.*, 1948, 2183.
47. K. W. Rosenmund and H. Doering, *Arch. Pharm.*, 1928, 266, 277.
48. M. E. Childs and W. P. Weber, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 3486.
49. U. Ragnarsson, S. M. Karlsson, B. E. Sandberg, and L. E. Larsson, *Org. Synth.*, 1973, 53, 25.
50. E. Schnabel, H. Herzog, P. Hoffmann, E. Klauke, and I. Ugi, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1968, 7, 380.
51. G. Bram, *Tetrahedron Letters*, 1973, 469.
52. A. E. Jackson and R. A. W. Johnstone, *Synthesis*, 1976, 685.
53. H. Yajima, N. Fujii, H. Ogawa, and H. Kawatani, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1974, 107.
54. K. Kuromizu and J. Meienhofer, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, 96, 4978.
55. S. F. Brady, R. Hirschmann, and D. F. Veber, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 143.
56. L. A. Carpino and G. Y. Han, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 3404.
57. M. Fujino, S. Shinagawa, O. Nishimura, and T. Fukuda, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, 1972, 20, 1017.
58. B. Amit, U. Zehavi, and A. Patchornik, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 192.
59. H. Kunz, *Chem. Ber.*, 1976, 109, 3693.
60. F. R. Pfeiffer, S. R. Cohen, and J. A. Weisbach, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 279.
61. A. F. Cook, *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 3589.
62. W. L. Hass, E. V. Krumkalns, and K. Gerzon, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, 88, 1988.
63. K. Sakai and J. P. Anselme, *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 2387.
64. H. Yajima and H. Kawatani, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, 1968, 16, 182.
65. P. Feyen, *Angew. Chem.*, 1977, 89, 119.
66. E. Kühle, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1973, 12, 630.
67. H. Babad and A. G. Zeiler, *Chem. Rev.*, 1973, 73, 75.
68. S. Ozaki, *Chem. Rev.*, 1972, 72, 457.
69. L. I. Samarai, O. W. Wischnewskij, and G. I. Derkatsch, *Chem. Ber.*, 1969, 102, 2972.
70. A. J. Speziale and L. R. Smith, *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 1805.
71. H. Ulrich, J. N. Tilley, and A. A. R. Sayigh, *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 1.
72. «Friedel Crafts and Related Reactions», ed. G. A. Olah, Wiley Interscience, New York, 1963—65, vols. 1—3.
73. Y. Sawa, M. Ryang, and S. Tsutsumi, *Chem. Abs.*, 1966, 65, 10601.
74. A. J. Speziale and L. P. Smith, *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 1805.
75. C. Ainsworth, *Canad. J. Chem.*, 1965, 43, 1607.
76. K. O. Christie and A. E. Pavlath, *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 1639, 3170.
77. O. Glemser and U. Biermann, *Chem. Ber.*, 1967, 100, 2484.
78. A. Brandstrom, B. Lamm, and I. Palmertz, *Acta Chem. Scand. (B)*, 1974, 28, 699.
79. G. Muller and R. Merten, *Chem. Ber.*, 1965, 98, 1097.
80. W. M. McLamore, S. Y. P'an and A. Bawley, *J. Org. Chem.*, 1955, 20, 1.

1. F. Kienzle, *Tetrahedron Letters*, 1972, 1771.
2. A. F. Hegarty and L. N. Frost, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1972, 500.
3. A. Williams, *J. C. S. Perkin II*, 1972, 808.
4. M. Bergon and J. P. Calmon, *Bull. Soc. chim. France*, 1976, 797.
5. F. Kraft, *Ber.*, 1890, 23, 2785.
6. H. Ulrich, B. Tucker, and A. A. R. Sayigh, *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 2887.
7. C. Kashima, Y. Aoki, and Y. Omote, *J. C. S. Perkin I*, 1975, 2511.
8. E. Dyer and G. C. Wright, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, 81, 2138.
9. R. Taylor and M. P. Thorne, *J. C. S. Perkin II*, 1976, 799.
10. A. W. Levine and J. Fech, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 2455.
11. A. F. Hegarty and L. N. Frost, *J. C. S. Perkin II*, 1973, 1719.
12. A. F. Hegarty, L. N. Frost, and D. Cremin, *J. C. S. Perkin II*, 1974, 1249.
13. A. F. Hegarty, L. N. Frost, and J. H. Coy, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 1089.
14. L. A. Carpino, K. N. Parameswaran, R. K. Kirley, J. W. Spiewak, and E. Schmitz, *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 3291.
15. F. L. Scott and D. F. Fenton, *Tetrahedron Letters*, 1970, 681.
16. T. A. Foglia and D. Swern, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 1680.
17. J. I. G. Cadogan, *Accounts Chem. Res.*, 1971, 4, 186.
18. J. Thiele and F. Dent, *Annalen*, 1898, 302, 245.
19. A. F. Hegarty, in «Chemistry of Diazo and Diazonium Groups», ed. S. Patai, Wiley, Interscience, New York, 1978, p. 568.
20. E. H. White and K. W. Field, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, 97, 2148.
21. P. Chabrier, *Ann. Chim. (France)*, 1942, 17, 354.
22. R. Bacaloglu and C. A. Bunton, *Tetrahedron*, 1973, 29, 2721, 2726.
23. S. L. Johnson and H. M. Giron, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 1383.
24. B. F. Erlanger, A. G. Cooper, and W. Cohen, *Biochemistry*, 1966, 5, 190.
25. H. P. Metzger and I. B. Wilson, *Biochemistry*, 1964, 3, 926.
26. R. Banks, R. F. Brookes, and D. H. Godson, *J. C. S. Perkin I*, 1975, 1836.
27. T. Saegusa, T. Tsuda, and Y. Isegawa, *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 858.
28. S. L. Johnson and D. L. Morrison, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, 94, 1323.
29. M. Caplow, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, 90, 6795.
30. J. Knappe, *Ann. Rev. Biochem.*, 1970, 39, 757.
31. L. F. Hatch, *Petrol. Refiner*, 1958, 37, 123.
32. H. E. Baumgarten, H. L. Smith, and A. Staklis, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 3554.
33. H. A. Dieck, R. M. Laine, and R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 2819.
34. M. Yamashita, K. Mizushima, Y. Watanabe, T.-A. Mitsudo, and Y. Takegami, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1976, 670.
35. A. Williams and W. P. Jencks, *J. C. S. Perkin II*, 1974, 1753.
36. G. R. Krow, C. Pyun, C. Leitz, and J. Marakowski, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 2448.
37. C. A. L. Filgueiras and J. E. Huheey, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 49.
38. C. J. Giffney and C. J. O'Connor, *J. C. S. Perkin II*, 1975, 1206.
39. J. Auerbach, McF. Zamore, and S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 725.
40. R. F. Pratt and T. C. Bruice, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, 94, 2823.
41. A. Einhorn and A. Hamburger, *Ber.*, 1908, 41, 24.
42. H. H. Hatt, G. D. Lichtenwalter, and G. H. Riesser, *Austral. J. Chem.*, 1970, 23, 561.
43. A. R. Butler and E. Leitch, *J. C. S. Perkin II*, 1976, 832.
44. Y. Kikugawa and S.-I. Yamada, *Tetrahedron Letters*, 1969, 699.
45. W. H. R. Shaw and D. G. Walker, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, 80, 5337.
46. A. F. Hegarty, C. N. Hegarty, and F. L. Scott, *J. C. S. Perkin II*, 1974, 1258.
47. K. R. Lynn, *J. Phys. Chem.*, 1965, 69, 687.
48. N. D. Jespersen, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, 97, 1662.
49. E. G. Sander, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1969, 91, 3629.
50. Blagoeva, B. J. Kurtev, and I. G. Pofarlieff, *J. Chem. Soc. (B)*, 1970, 232.
51. J. Giffney and C. J. O'Connor, *J. C. S. Perkin II*, 1976, 362.
52. W. Farlow and R. B. Moodie, *J. Chem. Soc. (B)*, 1971, 407.
53. F. Hegarty, C. N. Hegarty, and F. L. Scott, *J. C. S. Perkin II*, 1973, 2054.
54. Arndt, *Org. Synth. Coll. Vol. 2*, 1943, 461.

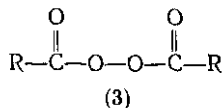
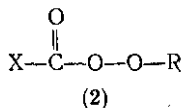
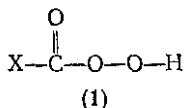
135. A. W. Ingersoll, L. J. Bircher, and M. M. Brubaker, *Org. Synth. Coll. Vol. 1*, 1941, 485.
 136. J. S. Fowler, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 510.
 137. G. W. Fraser and J. Shreeve, *Chem. Comm.*, 1966, 532.

9.11. ПЕРОКСИКИСЛОТЫ И ПЕРОКСИДЫ АЦИЛОВ

A. Ф. ХЕГАРТИ (*University College, Cork*)

9.11.1. ВВЕДЕНИЕ

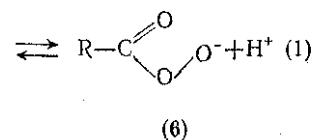
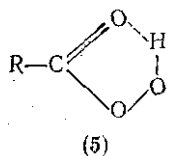
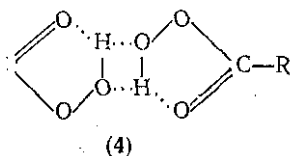
В этой главе рассматривается химия кислот и сложных эфиров, а также некоторых родственных соединений, содержащих пероксидную связь ($-\text{O}-\text{O}-$). Эти соединения отвечают общим формулам (1)–(3), где X = алкил, арил (1, 2, соответственно пероксикарбоновые кислоты и пероксиэфиры), алкокси-, арилокси- группа (1, 2, пероксиугольные кислоты и пероксикарбонаты) и аминогруппа (1, 2, пероксикарбаминовые кислоты и пероксикарбаматы). В соединениях, отвечающих формуле (3), R = алкил (ацилпероксиды) или арил (аронилпероксиды).



Простые пероксикислоты (например 1, X=Me) обычно используются в виде водных растворов (примерно 40–60%), но могут быть получены и в безводной форме. Хотя перуксусная кислота (1, X=Me) потенциально взрывоопасна даже при -20°C она может быть перегнана. Стабильность пероксикислот возрастает с увеличением длины углеводородной цепи, и пероксилауроновая кислота (1, X= $n\text{-C}_{11}\text{H}_{23}$, т. пл. 52°C), и *m*-хлорпербензойная кислота (1, X= $m\text{-ClC}_6\text{H}_4$, т. пл. 92°C) в безводной форме достаточно устойчивы при хранении (разложение не превышает 1% в год). Перуксусная кислота (1, X=Me) плавится при 0°C , в то время как следующие пероксикислоты ряда имеют т. пл., равную -13°C (1, X=Et), -10°C (1, X=Pr) и 15°C (1, X=*n*-пентил).

Строение пероксикислот тщательно изучалось; некоторые из них получены в кристаллической форме [1, 2]. Твердые кислоты связаны прочной внутримолекулярной водородной связью; между двумя смежными молекулами существует также межмолекулярная водородная связь, как показано в (4). Внутримолекулярная водородная связь сохраняется и при растворении пероксикислоты (установлено ИК-спектроскопией) [3], и, как полагают, соединение представляет собой активный исходный агент для генерирования электрофильного кислорода при реакциях пероксикислот (по крайней мере в растворителях, не содержащих гидроксильной группы). Расчеты с помощью метода молекулярных орбиталей (мето

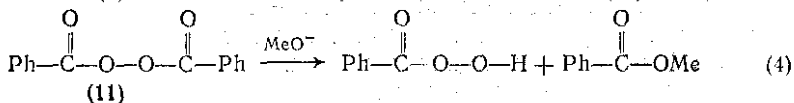
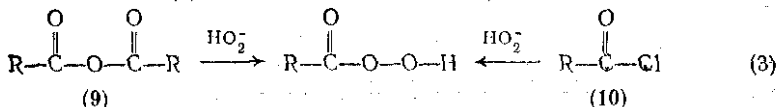
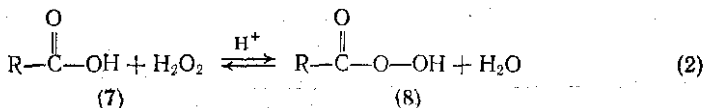
STO-3G и MINDO/3) согласуются с почти планарной структурой (6) [2]. Наличие внутримолекулярной водородной связи и пониженная резонансная стабилизация иона (6) снижают кислотность пероксикислот (5) (схема (1)) по сравнению с соответствующими карбоновыми кислотами примерно на 3—4 единицы pK_a (например, pK_a для HCO_3H 7,1; для HCO_2H 3,7; для $MeCO_3H$ 7,6; для HO_2H 4,7; для CF_3CO_3H 3,7; для CF_3CO_2H 0,3).



9.11.2. ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА

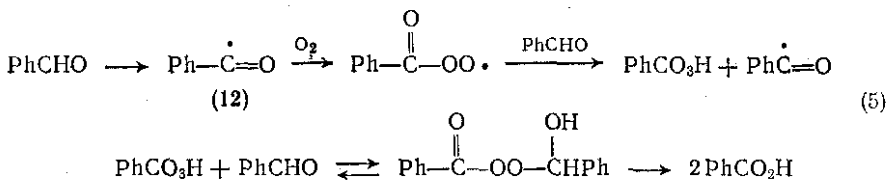
9.11.2.1. Методы получения и реакции пероксикислот

Равновесная реакция карбоновых кислот (7) с пероксидом водорода, ведущая к образованию пероксикислот (8) в отсутствие кислых катализаторов протекает медленно. Для ускорения реакции добавляют 1%-ную серную кислоту, трифторид бора или перфторсульфокислоту, однако в случае нерастворимых в такой среде алифатических карбоновых кислот можно использовать более концентрированную кислоту (например, 95%-ную серную кислоту). Реакция равновесна, и ее можно сдвинуть в сторону образования пероксикислоты добавлением концентрированного пероксида водорода. Безводные пероксикислоты получают в неводных растворах с использованием кислых ионообменных смол в качестве катализатора. Вместо свободной кислоты можно применять хлорангидриды (10) или ангидриды (9) обычно в водно-спиртовом растворе в присутствии пероксида натрия {схема (3)}; возможно также об использовании пиридина в качестве катализатора реакции с хлорангидридом [5]. Родственной реакцией является сольволиз диацилпероксидов (11), проводимый в присутствии пероксида натрия; этим методом пероксид бензоила может быть легко превращен в пербензойную кислоту {схема (4)}.

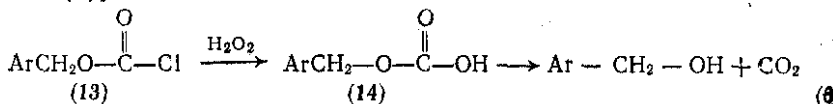


Пероксикислоты с длинной цепью, например пероксилауриновая кислота, количественно получаются из соответствующей кислоты и 50—65%-ного пероксида водорода. Для трифторуксусной кислоты равновесие также сильнее смещено в сторону пероксикислоты по сравнению с уксусной кислотой; простой метод синтеза трифторперуксусной кислоты состоит во взаимодействии 90%-ного H_2O_2 с ангидридом трифторуксусной кислоты в среде CH_2Cl_2 [6].

Окисление альдегидов в условиях, способствующих образованию радикалов, может приводить к пероксикислотам; в качестве катализаторов реакции обычно используют соли кобальта. Механизм реакции включает образование радикалов (12), которые служат переносчиками цепи, и последующую реакцию, которая объясняет автоокисление бензальдегида до бензойной кислоты {схема (5)}. Безводная перуксусная кислота легко может быть получена таким путем из ацетальдегида; аддукт $\text{MeCO}-\text{OOSn}(\text{OH})\text{Me}$ при нагревании при 70°C превращается в перуксусную кислоту (т. пл. 0°C , т. кип. 110°C) и ацетальдегид (т. кип. 20°C) [7]. Другой метод получения пероксикислот состоит в реакции стабильных озонидов с карбоновыми кислотами, однако этот путь не получил широкого синтетического применения.

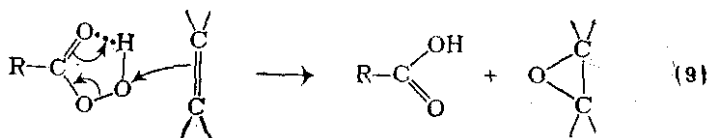
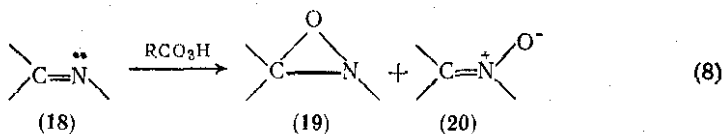
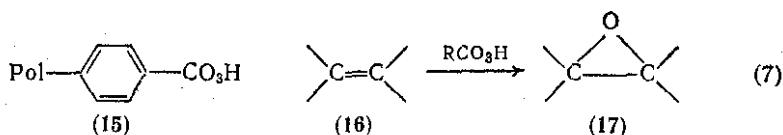


Имеются лишь отрывочные сведения о пероксигольных кислотах [например (14)]; они могут быть синтезированы из соответствующих хлорформатов (13). Использование кислоты (14) в качестве окисляющего агента [8] может представлять интерес в тех случаях, когда нежелательно проводить процесс в кислых условиях, поскольку в качестве побочных продуктов реакции образуется не карбоновая кислота, а спирт и диоксид углерода {схема (6)}.

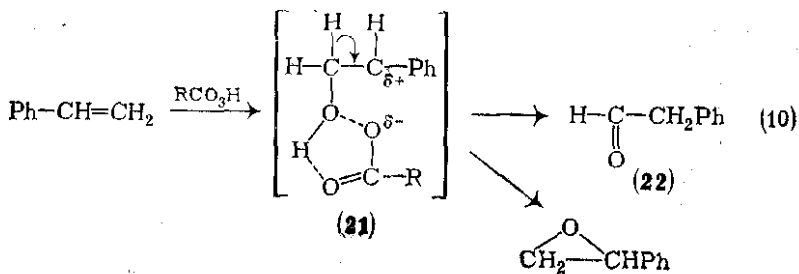


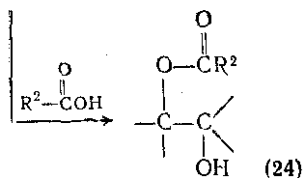
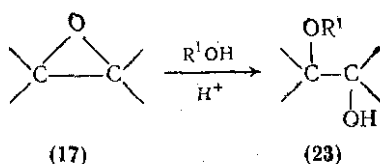
Описано получение пероксикислот с полимерной основой (15), и хотя выходы эпоксида, получающегося при реакции алкенов с таким реагентом, составляли лишь $\approx 50\%$, этот синтетический метод обычно достаточно удобен в силу легкости отделения побочных продуктов простой фильтрацией [9].

Эпоксидирование ненасыщенных соединений типа алкенов (16) или аминов (18) можно проводить с использованием ряда пероксикислот; реакция проходит в мягких условиях как в полярном, так и в неполярном растворителе {схемы (7) и (8)} [10, 11]. При



Этот механизм состоит в атаке, связанной водородной связью пероксикислоты на алкен {схема (9)} [4] и, поскольку пероксикислота действует как электрофильный агент, эпексидирование медленнее, если в алкене присутствуют электронооттягивающие заместители ($\rho = -1,3$ для замещенных стиролов, $\rho = +1,4$ для ароматических пероксикислот) [12]. Можно использовать более сильные электрофильные реагенты, такие, как монопероксималеиновую кислоту $\text{HO}_2\text{CCH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ и трифторперуксусную кислоту в присутствии или в отсутствие BF_3 [13]. Скорость образования оксида снижается при проведении реакции в среде основного катализатора, по-видимому, вследствие образования межмолекулярных комплексов, связанных водородными связями, которые снижают электрофильность пероксикислоты. В случае алкенов с заместителями, способными к стабилизации положительного заряда на углеродном атоме алкена (например, в стироле), эпексидирование сопровождается образованием значительных количеств продуктов с открытой цепью [например, фенилacetальдегид (22)]; вторичные изотопные эффекты согласуются с предположением о возникновении в процессе эпексидирования несимметричного переходного состояния (21) {схема (10)} [12]. Предлагают, что (22) возникает в результате параллельной реакции, не вследствие перегруппировки первоначально образующегося





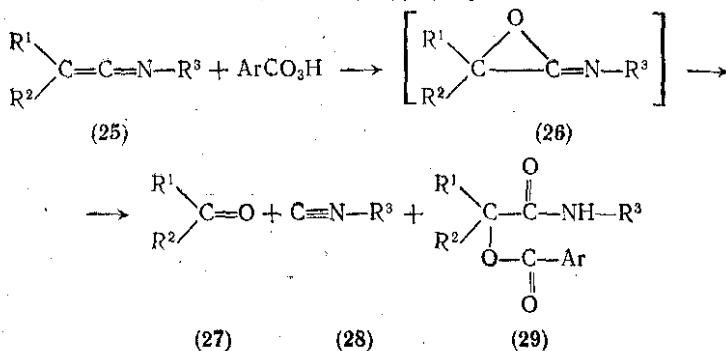
(11)

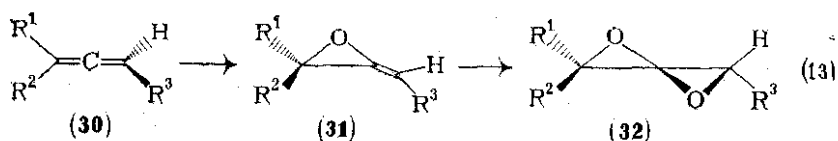
оксирана, поскольку последний, как показано, в условиях реакции устойчив [14].

Оксираны (17) могут найти применение в целом ряде реакций; например, раскрытие кольца в гидроксилсодержащих растворителях приводит к образованию гликолей (23, R = H) или эфиров гликолей (23, R = Alk) {схема (11)}; циклические алкены путем эпоксидирования и последующего раскрытия цикла могут давать *транс*-гликоли. При добавлении к эпоксидам карбоновых кислот образуются моноацилгликоли (24), которые легко гидролизуются в (23) (R = H), и поскольку карбоновые кислоты возникают в процессе синтеза оксиранов, последние не должны находиться в контакте. Другие реакции оксиранов обсуждаются в разд. 4.3.2.

Кетенимины (25) реагируют с *m*-хлорпербензойной кислотой с образованием аддукта (26), который быстро дает кетоны (27) и изоцианиды (28) вместе с амидами (29), образующимися в результате взаимодействия с *m*-хлорбензойной кислотой {схема (12)} [15].

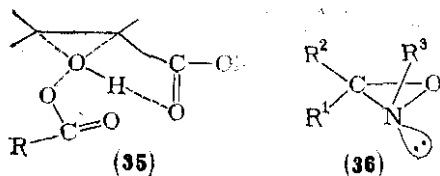
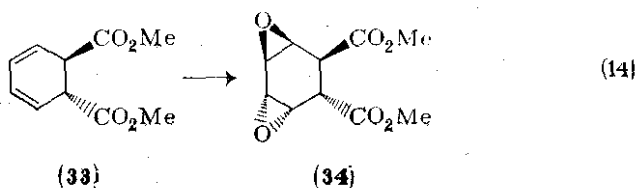
Эпоксиды могут быть получены из алленов (30) лишь при наличии больших заместителей (например, при R¹ = R² = R³ = Bu-*tert*), в противном случае образуются диоксаспиро[2,2]пентан (32, R¹ = R² = Me, R₃ = Bu-*tert*) наряду с продуктами последующей реакции с кислотой {схема (13)} [16].





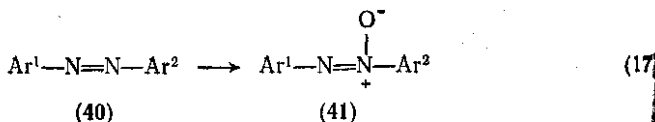
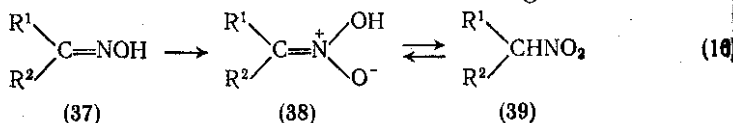
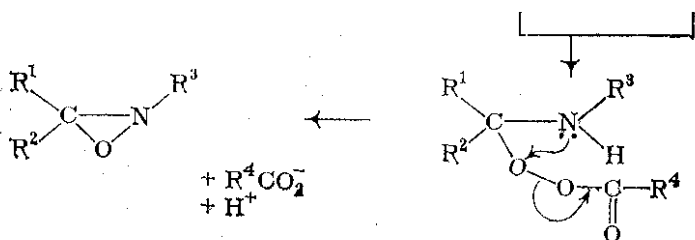
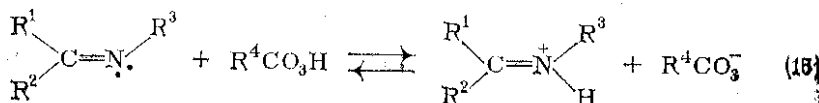
Присутствующие соседние группы могут влиять на стереохимию образования эпоксисоединения; этот эффект впервые наблюдался для аллиловых кислот. В качестве примера можно указать на образование изомера (34) (90%) при реакции диэфира (33) с *m*-хлорпербензойной кислотой {схема (14)}; циклогексадиен-1,3 — особенно удобный субстрат для подобных исследований, поскольку он обладает планарной структурой и в нем нет стерических или конформационных препятствий для вступающей группы. Предполагается, что образование водородных связей с участием входящей группы, как показано в (35), объясняет стереоселективность реакции; влияние соседних групп изменяется [17] в ряду: $OH \gg CO_2H > CO_2R > O_2CR$.

Реакция иминов с *m*-хлорпербензойной кислотой дает оксазирины (19) и нитроны (20); оксазиридины могут при нагревании перерезаться в нитроны. Инверсия атома азота в оксазиридинной системе проходит медленно, и в некоторых случаях можно выделить энантимеры [18]; при R^1 большем, чем R^2 , главным продуктом является диастереомер (36). Простые имины подвергаются *E/Z* (цис/транс)-изомеризации быстрее, чем протекает реакция с пероксикислотой, так что соотношение диастереомеров оксазиридина не обязательно отражает стереохимию иминов.



Предложены два механизма образования оксазиридинов; первый заключается в синхронном взаимодействии, аналогичном приведенному на схеме (9), а второй предполагает атаку сопряженного пероксикислоты на протонированный имин {схема (15)}, аналогично механизму, предложенному для реакции Байера —

Виллигера [19]. Кинетика реакции, протекающей при каталитическом действии спиртов и карбоновых кислот, достаточно сложна (при низких концентрациях катализаторов); при более высоких концентрациях спирта реакция ингибируется. Электронодонорные заместители при азоте в имине способствуют образованию нитрона (20) по параллельному механизму, который заключается в нуклеофильной атаке свободной электронной пары азота на пероксикислоту.

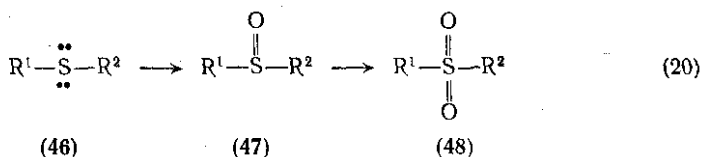
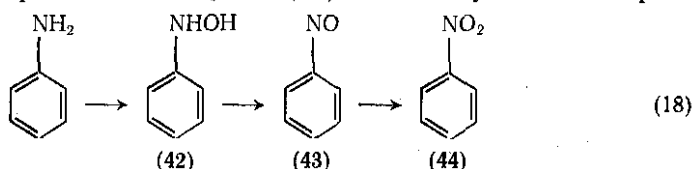


Окисление оксимов (37) трифторперуксусной кислотой в азотонитриле протекает аналогично [20] и приводит к продуктам (38) (нитроловые кислоты), которые таутомеризуются в нитроалканы (39) {схема (16)}. Азосоединения (40) при взаимодействии с пероксикислотами превращаются в азоксисоединения (41) {схема (17)} [21].

Пероксикислоты использовались также для окисления аминов. В качестве продукта реакции с первичными ароматическими аминами первоначально образуются гидроксилamines (42), которые при действии избытка реагента последовательно превращаются в нитрозо- (43) и нитросоединения (44) {схема (18)}. В мягких условиях каждый из этих интермедиатов может быть выделен; трифторперуксусная кислота служит удобным реагентом для прямого превращения аминов в полностью окисленное нитросоединение. Третичные амины при действии таких пероксикислот, как, например, *m*-хлорпербензойная кислота, гладко превращаются в *N*-сиды (45) {схема (19)} [10]. Окисление серосодержащих органических соединений протекает сходным образом и в зависимости

т количества используемой пероксикислоты из сульфидов (46) могут быть получены сульфоксиды (47) или сульфоны (48) {схема (20)}. Ключевым активным реагентом служит связанная водородной связью форма пероксикислоты, и согласно предложенному механизму, окисление включает электрофильную атаку пероксикислоты на сульфид или сульфоксид (например, значения ρ из уравнения Гаммета для замещенных пербензойных кислот находятся в интервале от +1,1 до +0,5) [22]. Окисление тионов в кислоты и более медленное превращение последних в кетоны под действием пероксикислот протекает по аналогичному механизму [23].

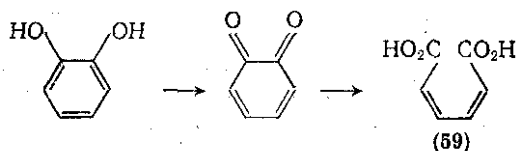
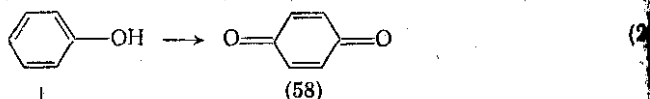
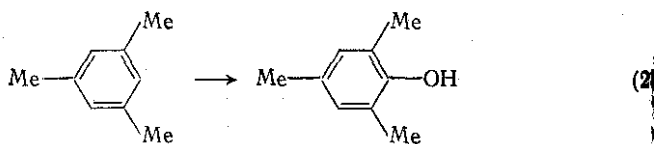
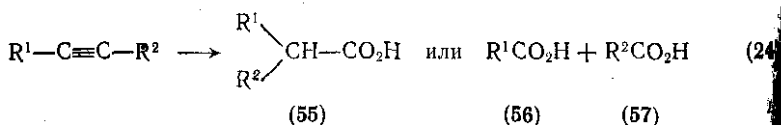
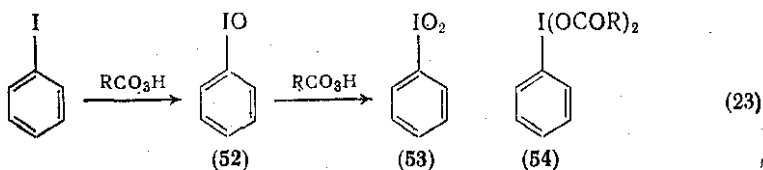
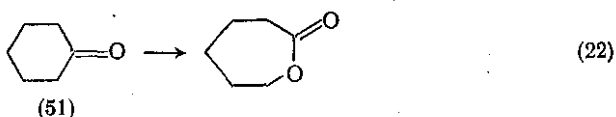
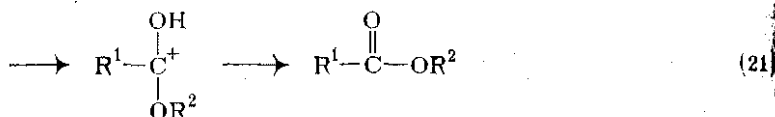
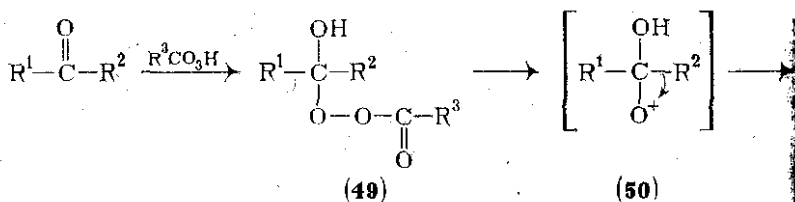
При окислении двойной углерод-кислородной связи пероксидом (реакция Байера — Виллигера) происходит перегруппировка. Предложенный для этой реакции механизм включает первоначальное образование аддукта (49) с последующим синхрон-



ым или ступенчатым перемещением алкильной группы к электрофильному кислородному атому {см. (50), схема (21)}. Из циклических кетонов (51) образуются циклические эфиры (лактоны) {схема (22)}. Мигрирующая группа (R^2 в 50) сохраняет свою конфигурацию в конечном продукте.

Окисление ароматических иодсодержащих соединений пероксикислотами приводит последовательно к иодозосоединениям (52) к иодоксисоединениям (53), возможно также образование диридов (54) {схема (23)} [24]. Ацетилены окисляются с расщеплением тройной углерод-углеродной связи, давая {схема (24)} смесь карбоновых кислот (56) и (57) или изомеризованную кислоту (55), возможно, образующуюся в результате перегруппировки промежуточного эпоксида в кетен. Гидроксилирование ароматических соединений, активированных по отношению к электрофильной атаке, достигается действием трифторперуксусной кислоты {схема (25)}. Реакцию обычно проводят в кислой среде или в присутствии кислоты Льюиса, например BF_3 [13], для промотирования образования промежуточных групп, активных к действию

НО⁺. Дальнейшее окисление фенолов в *p*-бензохиноны (58) и дикарбоновые кислоты (59), происходящее под действием перуксусной кислоты в более жестких условиях {схема (26)}, аналогично биологическому окислению этих соединений [25].

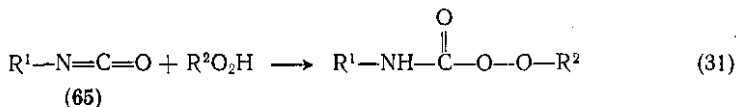
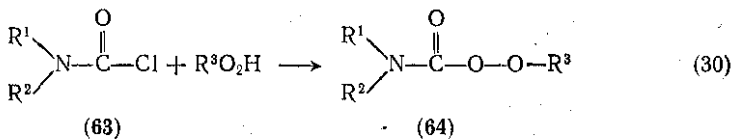
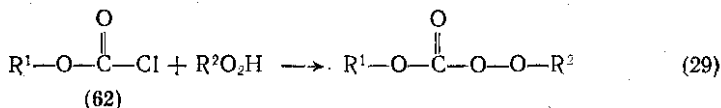
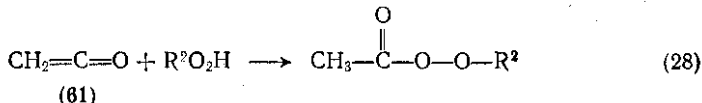
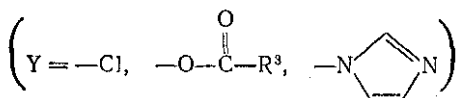
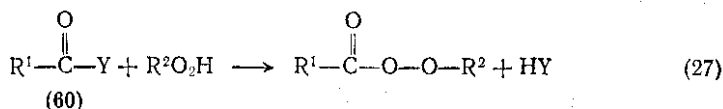


9.11.2.2. Методы получения и реакции сложных эфиров пероксикислот и пероксидов ацилов

Сложные эфиры пероксикислот получают почти исключительно реакцией алкилпероксидов (или их солей) с ацилирующими агентами, в качестве которых можно использовать ацилгалогениды, гидриды, ацилимидазолы (60) или кетены (61) {схемы (27), (28)}. При реакции с ацилгалогенидами для удаления образующегося галогеноводорода используют основания, такие как гидроксид натрия или пиридин для сложных эфиров, чувствительных к сильным основаниям.

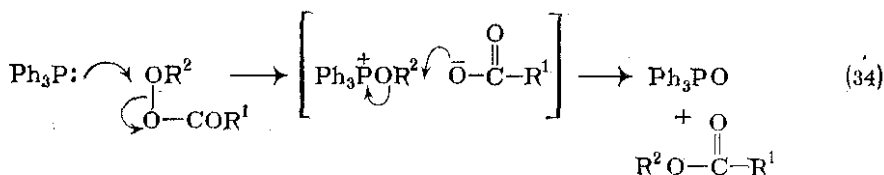
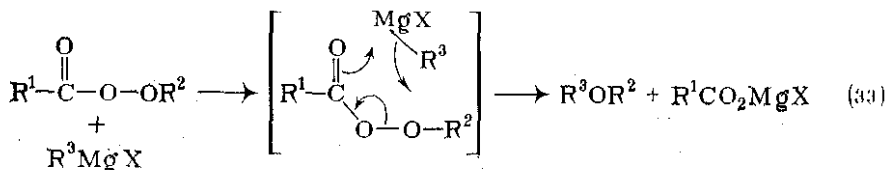
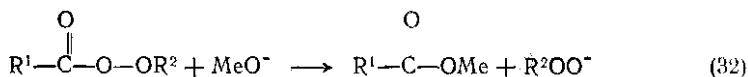
Известно также получение эфиров пероксикислот с использованием хлоридов (62) {схема (29)}; пероксикарбаматы (64) получают действием пероксидов на изоцианаты (65) {схема (31)} или на N,N-замещенные карбамоилхлориды (63) {схема (30)}.

Пероксиэфиры могут реагировать с нуклеофильными реагентами, например метоксид-ионами {схема (32)}, причем протекает



нормальная переэтерификация, либо обмен при алкоксиль-кислороде, как показано на схемах (33) и (34). Реакция с реагентами Гриньяра {схема (33)} служит удобным методом введения трет-бутоксигруппы в ароматические субстраты ($\text{R}^1 = \text{Ar}$, Bu-трет); другие карбанионы или соединения с активными метновыми группами реагируют аналогично [4]. Потеря

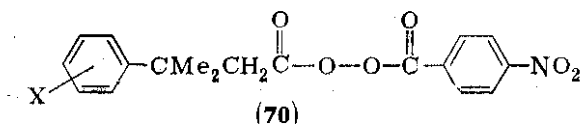
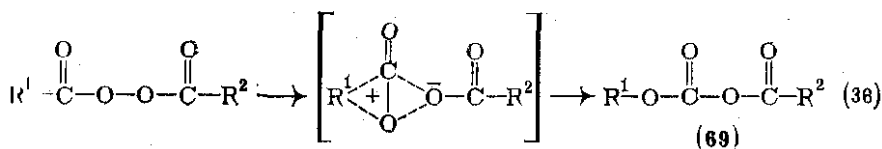
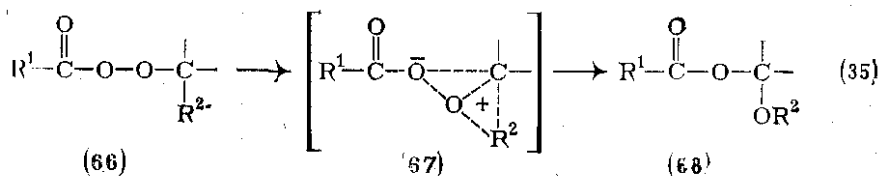
пероксиэфирами кислорода, приводящая к сложным эфирам карбоновых кислот или ангидридам, протекает в присутствии трифенилфосфина в соответствии с механизмом, показанным на схеме (34) [26].



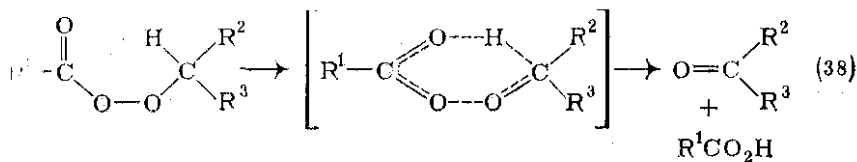
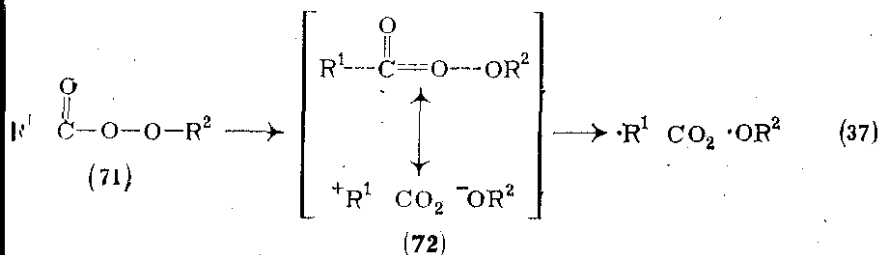
трет-Алкилпероксиэфиры перегруппировываются в удивительно мягких условиях (без катализатора) с образованием ацилалей (68) {расщепление Криге, схема (35)}. Для реакции предложен внутримолекулярный ионный механизм через переходное состояние (67) или через тесную ионную пару, поскольку реакция чувствительна к диэлектрической проницаемости среды (что указывает на существование заряженных интермедиатов), причем внешние нуклеофилы не включаются в продукт. Интересно, что метка ^{18}O в карбонильной группе пероксиэфира (66) почти полностью сохраняется в карбонильной группе соединения (68), указывая на то, что атомы кислорода «карбоксильной группы» в (67) не становятся эквивалентными [27]. Карбений-ионный характер переходного состояния (67) может быть стабилизирован соучастием соседних групп, таких как $-S-Ar$ [28].

Диацилпероксиды также претерпевают подобную реакцию. Продуктами перегруппировки являются смешанные ангидриды карбоновой и угольной кислот (69) {схема (36)}. В этом случае также предполагается возникновение полярного переходного состояния (величина ρ в уравнении Гаммета для заместителя в R^2 составляет +0,9). Если присутствует сильная электронооттягивающая группа [как в (70)], то электронодонорные заместители X в другом ацильном остатке способствуют реакции (ρ от $-0,9$ до $-0,7$) [29].

Конкурирующее термическое расщепление стерически громоздких пероксидов (71) протекает через радикальные интермедиаты [схема (37)]. Влияние заместителей на скорость расщепления согласуется со структурой переходного состояния (72), в которой группы R^1 и OR^2 обладают значительным карбоний-ионным



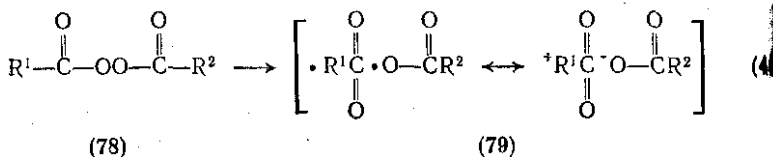
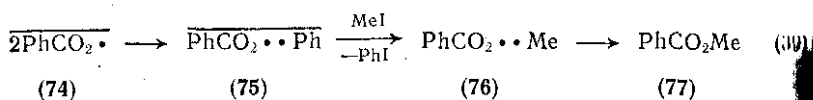
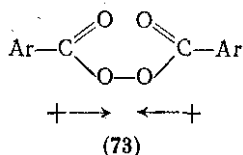
нионным характером соответственно [30]. Например, величина ρ по Гаммету для R^1 равна примерно $-1,0$, в то время как для кор-
 иции данных используются значения σ^+ (а не обычные σ). Сте-
 пень сжатия пероксизифера (71) повышает скорость термиче-
 ского расщепления [31]. Если группа R^1 не может удерживать
 ычный положительный заряд (например, при $\text{R}^1 = \text{Me}$), то раз-
 ение протекает [32] не синхронно с потерей CO_2 , а через пер-
 альное образование радикальной пары $[\text{R}^1\text{CO}_2 \cdot \cdot \text{OR}^2]$. При
 не трет-алкильной группы $[\text{R}^2$ в (71)] на вторичную или пер-



нную группу термическое расщепление протекает иначе и при-
 дит к кетону и карбоновой кислоте как основным продуктам
 акции {схема (38)}.

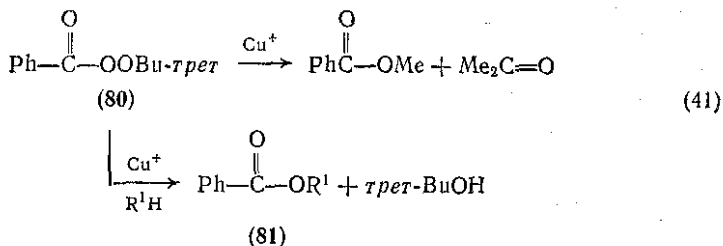
Термическое расщепление диаориолпероксидов протекает в мяг-
 условиях, на чем основано широкое использование этих

соединений в качестве источника радикалов, инициирующих цепные процессы. Кинетические исследования показывают, что уравнение скорости реакции содержит два члена, что связано с мономолекулярным протеканием реакции и индуцированным расщеплением соответственно. Мономолекулярная реакция диацетилпероксида несколько ускоряется наличием электронодонорных заместителей в силу ослабления связи O—O (73). Стерические эффекты, например присутствие *орто*-заместителей в арильных группах (74, [30]), также могут ускорять расщепление. Данные ХИДПЯ (химически индуцированная динамическая поляризация ядер) [33], полученные на основе спектров ПМР и ^{13}C -ЯМР, использованы для доказательства первоначального образования при расщеплении бензоилпероксида связанной радикальной пары (74), которая, теряя CO_2 , превращается в (75) — радикалы, обнаруживаемые с помощью метода ХИДПЯ. Фенильные радикалы из (75) могут быть захвачены, например метилиодидом; в этом случае в качестве главного продукта образуется эфир (77) {схема (39)}. В случае диацетилпероксидов (78, $\text{R}^1 = \text{Ar}$) влияние заместителей оказывает на синхронную фрагментацию в переходном состоянии (79). Если R^1 представляет собой группу (например, PhCH_2), способную стабилизировать положительно заряженный фрагмент R^1 в переходном состоянии, то расщепление ускоряется. Если $\text{R}^1 = \text{R}^2$ — первичный алкил (в 78), то реакция предпочтительно протекает по несинхронному механизму через промежуточное образование ацилокси-радикала (например, $\text{CH}_3\text{CO}_2\cdot$). Меченые эксперименты (^{18}O в ацильной группе) показали, что может происходить рекомбинация радикала внутри «клетки» из молекул растворителя, тогда как декарбонилирование ацетокси-радикалов протекает очень быстро ($k = 2,4 \cdot 10^9 \text{ c}^{-1}$)



В присутствии катализатора, содержащего ионы Cu^+ , расщепление *трет*-бутилпербензоата (80) приводит к метилбензоату

стону; катализируемое расщепление может сопровождаться об-
 нной реакцией, если присутствуют соединения RH , которые при
 рыве водорода дают относительно стабильные радикалы (на-
 ер, $R^1H = R^2CH_2OR^2$, R_2CHO , $R_2^2C = CR^2CH_3$). Для этих прев-
 ний предложен цепной механизм, инициируемый переносом
 рона от Cu^+ к пероксифиру и приводящий к свободным трет-
 си-радикалам, вместе со связанным с медью бензоатом [34].
 кал трет-BuO· реагирует с субстратом (RH), давая свобод-
 радикал $\cdot R$; последующий перенос лиганда приводит к наблю-
 мому эфиру (81) {схема (41)}.



ЛИТЕРАТУРА

- Belitskus and G. A. Jeffrey, *Acta Cryst.*, 1965, **18**, 458.
 H. Hjelmeland and G. Loew, *Tetrahedron*, 1977, **33**, 1029.
 Swern, in «Organic Peroxides», ed. D. Swern, Wiley Interscience, New York, 1971, vol. 1, pp. 475—516.
 J. Lawesson and G. Schroll, in «The Chemistry of Carboxylic Acids and Derivatives», ed. S. Patai, Wiley Interscience, New York, 1969, chapter 14.
 Nedelec, J. Sorba, and D. Lefort, *Synthesis*, 1976, 821.
 Fieser and M. Fieser, «Reagents for Organic Synthesis», Wiley Interscience, New York, 1967, vol. 1, p. 821.
 G. B. Butler, *J. Org. Chem.*, 1966, **31**, p. 787.
 J. Coates and J. W. Williams, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 3054.
 J. Harrison and P. Hodge, *J. C. S. Perkin I*, 1976, 605.
 Swern, in «Organic Peroxides», ed. D. Swern, Wiley Interscience, New York, 1971, vol. 2, pp. 355—533.
 J. House, in «Modern Synthetic Reactions», ed. H. O. House, Benjamin, New York, 1972, pp. 293—337.
 P. Hanzlik and G. O. Shearer, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 5231.
 J. H. R. Hart, *Accounts Chem. Res.*, 1971, **4**, 337.
 J. H. R. Hart, *Tetrahedron*, 1976, **32**, 2855.
 Crandall and L. C. Crawley, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 489.
 Crandall, W. W. Conover, J. B. Komin, and W. H. Machleder, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 1723.
 Cerejice and E. K. Fields, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 355.
 Boyd, D. C. Neill, C. G. Watson, and W. B. Jennings, *J. C. S. Perkin II*, 1973, 1813.
 S. O. Patai and Y. Sawaki, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 4687.
 J. Emmons and A. S. Pagano, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 4557.
 H. G. H. Hegarty, in «Chemistry of Hydrazo, Azo and Azoxy Compounds», ed. H. G. H. Hegarty, Wiley Interscience, New York, 1975, chapter 16.

10.1.1. СТРУКТУРА И ХАРАКТЕР СВЯЗИ

Фосфор имеет электронную конфигурацию $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^3$ и расположен почти в центре периодической системы элементов. Вследствие такого положения в системе элементов он обладает высоким потенциалом ионизации, поэтому связи, образуемые фосфором, являются, за редкими исключениями, ковалентными [6, 7]. В настоящее время известно, что в своих соединениях фосфор может иметь координационное число 1, 3, 4, 5 и 6. Соединения, в которых атом фосфора связан только с одним атомом другого элемента, нестабильны при обычных условиях, поэтому двухатомные молекулы, такие, как P_2 , PN и PO , можно зафиксировать только спектроскопически при высоких температурах.

Как и следует ожидать на основании электронной структуры, фосфор легко образует три σ -связи, давая стабильные производные PX_3 , аналогичные соединениям азота NX_3 . Молекулы этого типа являются пирамидальными; углы между связями несколько больше 90° , однако они меньше тетраэдрических валентных углов в молекулах соответствующих соединений азота. Это позволяет считать, что вклад sp^3 -гибридизованных орбиталей в случае фосфора имеет меньшее значение.

Примеры соединений, в которых фосфор образует кратные связи, аналогичные кратным связям углерода, азота или кислорода, редки; в этом отношении фосфор сходен с другими элементами второго большого периода. Условия эффективного перекрывания при образовании π -связи, которая легко образуется за счет $2p$ -орбиталей соседних атомов, связанных $2p_\sigma$ -связью, с трудом выполняются для $3p$ -орбиталей, связанных $3p_\sigma$ -связью. Для объяснения этого эффекта предложено много гипотез [7], однако большинство описанных соединений, которые, как полагают, содержат в своем составе трехвалентный фосфор, связанный кратной связью, являются в действительности полимерными продуктами.

Многие соединения фосфора имеют четыре заместителя, расположенные тетраэдрически вокруг sp^3 -гибридизованного атома фосфора. Образование четвертой связи можно формально представить как координацию несвязывающей электронной пары трехвалентного фосфора с кислотой Льюиса, в результате чего атом фосфора приобретает формальный положительный заряд. Если этот заместитель несет отрицательный заряд, прочность связи с фосфором возрастает; этот эффект ярко иллюстрируется увеличением стабильности карбанионов, в том случае когда с карбанионом соседствует тетраэдрический атом фосфора.

Важным фактором является наличие у фосфора d -орбиталей. Считают, что особые свойства тетраэдрического фосфора обусловлены повышением кратности связи за счет подачи несвязывающих $2p$ -электронов с отрицательно заряженного заместителя на вакантные $3d$ -орбитали атома фосфора [8]. Имеются достаточно ве

тельства наличия такого дополнительного связывания [6].
Ющаяся $p_{\pi}-d_{\pi}$ -связь является значительно менее прочной,
— p_{π} -связь, из-за относительно высокой энергии и большей
ности $3d$ -орбиталей, поскольку максимальное перекрывание
биталей и образование прочной связи возможно при взаимо-
ни орбиталей одного и того же типа. Для $p_{\pi}-d_{\pi}$ -связи, од-
интеграл перекрывания возрастает с ростом положительного
на атоме фосфора, что приводит к несимметричному распре-
ю электронов, выраженному в сильной поляризации связи
(-). Высокая энергия образования (410 кДж/моль) фосфо-
й группы ($P=O$), являющаяся движущей силой многих
и соединений фосфора, обусловлена возникновением второй
связи в плоскости, перпендикулярной плоскости первой.
Две свободные электронные пары кислорода перекрываются
и $3d$ -орбиталями фосфора с образованием связи, имеющей
рию тройной*.

кольку тетраэдрический атом фосфора может принимать
и от отрицательно заряженного заместителя, возможно су-
вание соединений, в которых фосфор окружен пятью кова-
связанными группами. Известно много соединений пентако-
рованного фосфора, хотя точная природа связи в них все
няется предметом дискуссии [9]. Большая часть этих соеди-
однако, обладает ожидаемой для sp^3d -гибридизованного
фосфора тригонально-бипирамидальной конфигурацией, при-
ик и было предсказано, аксиальные связи имеют большую
(см. разд. 10.4).

соединение шестого лиганда к пентаковалентному атому
и вполне реально, поскольку этот процесс протекает без
ительной затраты энергии. Известно много анионов шести-
нированного фосфора, имеющих ожидаемую для sp^3d^2 -гиб-
иции октаэдрическую конфигурацию (см. разд. 10.4.6).

10.1.2. НОМЕНКЛАТУРА ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

менование соединений фосфора является малоприятным
ением для большинства химиков. Наибольшая путаница
ет из-за широкого употребления тривиальных названий,
ности для кислот фосфора и их эфиров, некоторые из кото-
юны к таутомерии. Все это требует большой осторожности
оте со старой литературой. Например, соединение $R_2P(O)OH$
и диалкилфосфиновой и диалкилфосфоновой кислотой
ранней английской литературе встречается название диал-
фонистая кислота, а в справочнике Бейльштейна — диалкил-
фонистая кислота.

В части 10 для удобства фосфорильная и тиофосфорильная группы обо-
зняются соответственно $P=O$ и $P=S$.

Таблица 10.1.1. Номенклатура фосфорорганических соединений ^a

Формула	Название	
	приведенное в английском тексте	принятое в отечественной литературе
R_3P R_3PO	Trialkylphosphine Trialkylphosphine oxide	Триалкилфосфин Триалкилфосфиноксид
Кислоты трехвалентного фосфора		
<i>Производные фосфористой кислоты [(HO)₃P]</i>		
$(RO)_3P$ $(R_2N)_3P$	Trialkyl phosphite Hexa-alkylphosphorous triamide ^a	Триалкилфосфит Гексаалкилтриамидофосфит
$(RO)_2PCl$ $ROPCl_2$ $(HO)_2PSH$ $(RO)_2PSR^1$	Dialkyl phosphorochloridite Alkyl phosphorodichloridite Phosphorothious acid S-Alkyl O,O-dialkyl phosphorothioite	Диалкилхлорфосфит Алкилдихлорфосфит Тиофосфористая кислота O,O,S-Триалкилтиофосфит
<i>Производные фосфонистой кислоты [HP(OH)₂]</i>		
$RP(OR^1)_2$ $RPCl_2$ $RP(SH)OH$	Dialkyl alkylphosphonite Alkylphosphonous dichloride ^a Alkylphosphonothious acid	Диалкилалкилфосфонит Алкилдихлорфосфин, алкилхлорфосфонит Алкилтиофосфонистая кислота
<i>Производные фосфинистой кислоты [H₂POH]</i>		
R_2POR^1 R_2PCl R_2PSR^1 $R_2PNR^1_2$	Alkyl dialkylphosphinite Dialkylphosphinous chloride ^a Alkyl dialkylphosphinothioit N,N-Dialkyl dialkylphosphinous amide	Алкилдиалкилфосфинит Диалкилхлорфосфин, диалкилхлорфосфинит Алкилдиалкилтиофосфинит N,N-Диалкиламидодиалкилфосфинит
Кислоты пентавалентного фосфора		
<i>Производные фосфорной кислоты [(HO)₃PO]</i>		
$(RO)_3PO$ $(R_2N)_3PO$ $(RO)_2P(O)Cl$ $(ROP(O)Cl)_2$ $(RO)_2P(O)NR^1_2$ $(RO)_2P(O)SR$	Trialkyl phosphate Hexa-alkylphosphoric triamide Dialkyl phosphorochloridate Alkyl phosphorodichloridate N,N-Dialkyl dialkylphosphoramidate S-Alkyl O,O-dialkyl phosphorothioate	Триалкилфосфат Гексаалкилтриамидофосфат Диалкилхлорфосфат Алкилдихлорфосфат N,N-Диалкиламидодиалкилфосфат O,O,S-Триалкилтиофосфат
<i>Производные фосфоновой кислоты [HPO(OH)₂]</i>		
$(RO)_2P(O)R^1$ $(R_2N)_2P(O)R^1$ $(RO)R^1P(O)F$ $(RO)R^1P(O)SR^1$	Dialkyl alkylphosphonate N,N-Tetra-alkyl alkylphosphonic diamide Alkyl alkylphosphonofluoridate O-Alkyl S-alkyl alkylphosphonothioate	Диалкилалкилфосфонат N,N,N',N'-Тетраалкилдиамидоалкилфосфонат Алкилалкилфторфосфонат O,S-Диалкилалкилтиофосфонат

Формула	Название	
	приведенное в английском тексте	принятое в отечественной литературе
<i>Производные фосфиновой кислоты</i> $[H_2P(O)OH]$		
OR^1	Alkyl dialkylphosphinate	Алкилдиалкилфосфинат
NH_2	Dialkylphosphinic amide	Амидодиалкилфосфинат
SH	Dialkylphosphinothioic acid	Диалкилтиофосфиновая кислота
SSH	Dialkylphosphinodithioic acid	Диалкилдитиофосфиновая кислота
PCl	Dialkylphosphinothioic chloride	Диалкилхлортиофосфинат
Фосфораны		
	Pentahalophosphorane	Пентагалогенфосфоран
$=NH$	Iminotrialkylphosphorane	Иминотриалкилфосфоран
$=CHR$	Alkylidentrialkylphosphorane	Алкилидентриалкилфосфоран
Циклы		
	Phosphetan(e)	Фосфетан
	Phospholan(e)	Фосфолан
	Phosphorinan(e)	Фосфоринан
	1,3,2-Dioxaphosphorinan(e)	1,3,2-Диоксафосфоринан

Соединения подобного типа часто называют как производные фосфинов, например PR_3 — трис(диметиламино)фосфин, Ph_2PCl — дифенилхлорфосфин.

Номенклатура соединений фосфора стала, однако, приемлемой к моменту опубликования правил, совместно выработанных комиссией Лондонского Химического общества и Американского Химического общества [11]. Основные правила современной номенклатуры фосфорорганических соединений суммированы в табл. 10.1.1. Русский вариант номенклатуры в основном эквивалентен англо-американской номенклатуре).

10.1.3. СПЕКТРОСКОПИЯ СОЕДИНЕНИЙ ФОСФОРА

При исследовании структуры и реакций соединений фосфора широко применяют все виды спектроскопии [12]. УФ-Спектроскопию используют для изучения эффектов сопряжения в соединениях фосфора, особенно в работах советских авторов [13]. Характери-

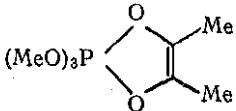
стические колебательные частоты для большинства фосфорсодержащих функциональных групп известны (табл. 10.1.2); эти данные широко применяют при установлении структуры новых фосфорорганических соединений [14].

Таблица 10.1.2. Частоты поглощения фосфорсодержащих групп в ИК-области спектра

Группа	Частота, см ⁻¹	Группа	Частота, см ⁻¹
P—OH	2750—2550 (широкая и малочтен- сивная)	P—F	985—710 (с.)
P—H	2450—2240 (ср.)	P—P	510—390 (сл.)
P≡N	1439—1120 (о. с.)	P—Cl	590—420 (с.)
P≡C	1230—1180 (ср.)	P—O—P	1060—850 (с.)
P=O	1320—1200 (о. с.)	P=S	750—550 (с.)
P—Ph	1450—1425 (с.)	P—O—C	1060—905 (о. с.)
			875—730 (с.)

Спектроскопия ЯМР представляет собой наиболее важный источник структурной информации в химии фосфора. Кроме данных, которые могут быть получены из спектров ЯМР H и ¹³C, особенно ценные сведения о природе атома фосфора дает спектроскопия ЯМР ³¹P [15]. К сожалению, значительные практические трудности, возникающие при получении спектров достаточно высокого разрешения, ограничивают применение ЯМР ³¹P. Многие из этих трудностей были, однако, преодолены с появлением спектрометров с Фурье-преобразователями и можно считать, что сфера исполь-

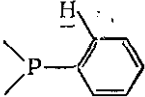
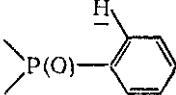
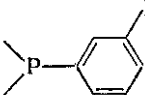
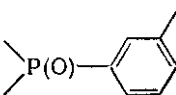
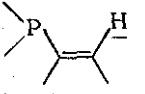
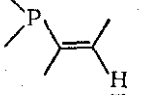
Таблица 10.1.3. Химические сдвиги^a в спектрах ЯМР ³¹P некоторых фосфорорганических соединений

Соединение	Химический сдвиг, млн ⁻¹	Соединение	Химический сдвиг, млн ⁻¹
P ₄	+460	Me ₂ PO ₂ H	-49
PH ₃	+240	MePO(OMe) ₂	-33
Me ₃ P	+62	(MeO) ₃ PO	-1
Ph ₃ P	+7	(PNCI ₂) ₃	-19
(Me ₂ N) ₃ P	-122	Ph ₃ P ⁺ Me Br ⁻	-23
(MeO) ₃ P	-140	Ph ₃ P=CH ₂	-4
PCl ₃	-219	PF ₅	+35
Ph ₃ PO	-25		+49
Cl ₃ PO	-3		
(Me ₂ N) ₃ PO	-24	PhPF ₆ ⁻ Et ₂ NH ₂ ⁺	+136

^a Относительно 85%-ной H₃PO₄ в качестве стандарта. Отрицательные значения означают нахождение в более слабом поле относительно опорного сигнала.

ния ЯМР ^{31}P будет постоянно расширяться. Данные спектроскопии ЯМР будут обсуждаться по ходу изложения в последующих разделах, однако для удобства в табл. 10.1.3 и 10.1.4 приведены некоторые типичные значения химических сдвигов и констант спин-спинового взаимодействия.

Таблица 10.1.4. Константы спин-спинового взаимодействия фосфор — водород некоторых фосфорсодержащих группировок

Группа	J , Гц	Группа	J , Гц
$\text{P}-\underline{\text{H}}$	150—225		7—10
$\text{P}(\text{O})-\underline{\text{H}}$	450—725		12—14
$\dot{\text{P}}-\underline{\text{H}}$	450—600		1—2
$\dot{\text{P}}-\underline{\text{CH}_3}$	0—5		2—4
$\text{P}(\text{O})\underline{\text{CH}_3}$	8—18		12—15
$\text{P}-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$	10—30		28—32
$\text{POCH}_2\underline{\text{CH}_3}$	0—4		
$-\text{OCH}_3$	7—15		

10.1.4. СИНТЕЗ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Высокая реакционная способность и доступность элементарного фосфора позволяет применять его в фосфорорганическом синтезе [6, 17]. Молекула белого фосфора имеет тетраэдрическую структуру и содержит шесть $\text{P}-\text{P}$ -связей, которые могут ступенчато разрушаться с образованием простых продуктов. Поэтому реакции фосфора протекают сложно, и индивидуальные соединения получают обычно с низким выходом. Для промышленности значительный интерес представляет прямое получение фосфорорганических

соединений из фосфора, однако большая часть синтезов основана на использовании таких производных фосфора, как PCl_3 , P_4O_{10} , P_4S_{10} , которые легко могут быть получены из элементарного фосфора.

ЛИТЕРАТУРА

1. D. F. Heath, 'Organophosphorus Poisons', Pergamon, 1961.
2. A. D. F. Toy, 'Phosphorus Chemistry in Everyday Living', American Chemical Society, Washington, 1976.
3. 'Organophosphorus Chemistry', Specialist Periodical Reports, ed. S. Trippett, Chemical Society, London, 1970—1976.
4. 'Organic Phosphorus Compounds', ed. G. M. Kosolapoff and L. Maier, Wiley-Interscience, New York, 1972—1974.
5. K. Sasse, 'Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)', Thieme, Stuttgart, 1963—1964, vols. 12/1 and 12/2.
6. R. F. Hudson, 'Structure and Mechanism in Organophosphorus Chemistry', Academic Press, London, 1965, pp. 8—83; [Р. Хадсон, Структура и механизмы реакций фосфорорганических соединений. Пер. с англ. М., Мир, 1967, с. 1—111].
7. J. R. Van Wazer, 'Phosphorus and its Compounds', Interscience, New York, 1958, vol. 1, pp. 1—87; [Ван Везер. Фосфор и его соединения. Пер. с англ. М., Издательский центр, 1962, с. 10—78].
8. A. J. Kirby and S. G. Warren, 'The Organic Chemistry of Phosphorus', Elsevier, Amsterdam, 1967, pp. 4—8; [А. Курби, С. Уоррен. Органическая химия фосфора. Пер. с англ. М., Мир, 1971].
9. R. Hoffmann, J. M. Howell, and E. L. Muetterties, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 3047 (и приведенные там ссылки).
10. G. M. Kosolapoff, 'Organophosphorus Compounds', Wiley, New York, 1974.
11. 'Handbook for Chemical Society Authors', Chemical Society, London, 1974, chapter 6.
12. См. J. C. Tebb, 'Organophosphorus Chemistry', Specialist Periodical Reports, ed. S. Trippett, 1970—1976, chapter 12.
13. E. N. Tsvetkov and M. I. Kabachnik, Russ. Chem. Rev., 1971, 40, 1771; [Е. Н. Цветков, М. И. Кабачник — Усп. химии, 1971, 40, 1771].
14. L. C. Thomas, 'The Interpretation of the Infrared Spectra of Phosphorus Compounds', Heyden, London, 1974.
15. J. R. Van Wazer, J. H. Lecher, V. Mark, C. H. Dungan, and M. M. Cruikshank, in 'Topics in Phosphorus Chemistry', ed. M. Grayson and E. J. Griffin, Interscience, New York, 1968, vol. 5.
16. M. M. Rauk, Ref. 15, 1964, vol. 1, p. 1.
17. M. Grayson, Pure Appl. Chem., 1964, 9, 193.

10.2. ФОСФИНЫ, СОЛИ ФОСФОНИЯ, ГАЛОГЕНФОСФИНЫ

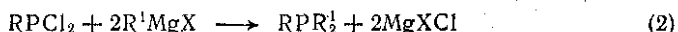
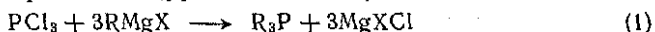
Д. ДЖ. Х. СМИТ (University of Leicester)

10.2.1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ФОСФИНОВ [1, 2]

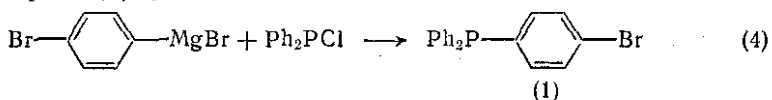
10.2.1.1. Синтез фосфинов с помощью металлорганических реагентов

Замещение хлора в хлорпроизводных соединений фосфора (до сих пор остается лучшим методом получения третичных фосфинов. Исходными соединениями могут служить различные три-,

моногоалогенпроизводные фосфора и подходящие магни- или литийорганические реагенты (уравнения 1—3).



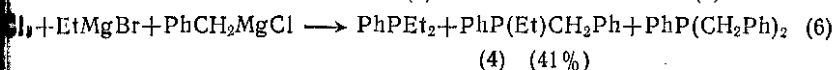
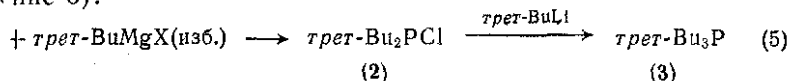
Более высокие выходы третичных фосфинов были получены при использовании большого избытка (примерно четырехкратного) магний- или арилмагни-хлорида, причем смешение реагентов производится при возможно более низкой температуре [3]. Другими исследованиями было установлено, что применение избытка реактива Гриньяра не приводит к повышению выхода; например, использование 50%-ного избытка *n*-бромфенилмагни-бромид не улучшает выход фосфина (1) [4].



Первичные алкилмагни-галогениды обычно достаточно успешно применяются в этой реакции, однако при использовании реактивов Гриньяра — производных вторичных и третичных галогенидов третичные фосфины получаются с низкими выходами или вообще не получаются. По-видимому, в этом случае значительную роль играют стерические факторы, поскольку удается выделить продукты полного замещения, такие, как ди- и моногоалогенфосфины, например (2).

Использование литийорганических реагентов становится все более популярным, особенно для образования связи С(арил)—Р. При получении третичных фосфинов, получаемых этим методом, сравнимыми результатами при использовании реактивов Гриньяра. Применение литийорганических соединений особенно важно при синтезе стерически затрудненных фосфинов, таких, как три-*трет*-бутилфосфин (3) (сравнение 5) [4].

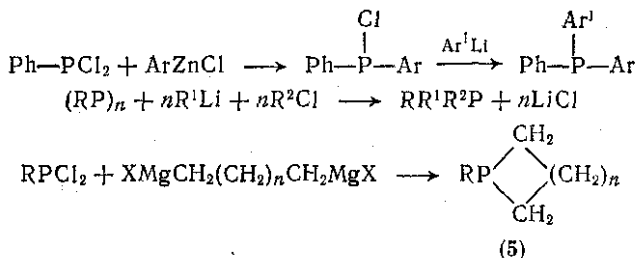
Третичные фосфины с тремя различными заместителями могут быть получены или из несимметричных хлорфосфинов, или, что более удовлетворительно, из дигалогенфосфинов и смеси двух реактивов Гриньяра [5], как, например, соединение (4) (сравнение 6).



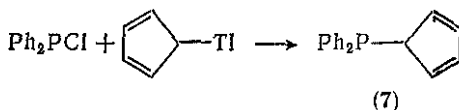
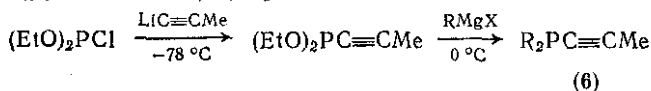
Несимметричные триарилфосфины могут быть получены после тщательной обработки фенилди-хлорфосфина металлорганическими реагентами, обладающими различной реакционной способностью (уравнение 7) [6]. Полезным методом, позволяющим

получать несимметричные фосфины в одну стадию, является од-
временное присоединение алкилхлорида и литийорганического
агента к циклополифосфину (уравнение 8) [7].

Многие циклические третичные фосфины типа (5) были син-
тированы взаимодействием дигалогенфосфинов и реактивов Гриа-
ра — производных полиметилendigалогенидов (уравнение 9) [



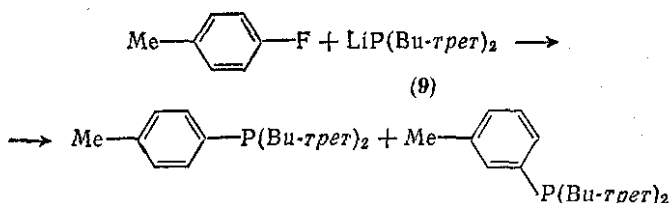
Для получения третичных фосфинов могут быть использованы
эфиры кислот фосфора. Трифенилфосфин, например, почти коли-
ственно образуется при действии избытка фенолмагнийхлорида на
триметил- или трифенилфосфит. Трифенилфосфит применя-
ется в тех случаях, когда синтезы на основе PCl_3 были безуспешны
или давали низкие выходы. Описаны, например, синтез трици-
пропилфосфина [9] и усовершенствованная методика получе-
ния триметилфосфина [10] с использованием трифенилфосфита и со-
ответственно циклопропил- и метиллития. Алкокси- и арилокси-
группы, являющиеся при низких температурах эффективными за-
щитными группами у атома фосфора, могут замещаться при вы-
соких температурах. Поэтому третичные фосфины с двумя
защитными заместителями могут быть получены из хлорфосфи-
та типа $(\text{RO})_2\text{PCl}$ или $(\text{RO})\text{PCl}_2$. Хорошим примером такого пре-
ращения служит получение пропинилфосфинов (6) из диэтил-
фосфита (уравнение 10) [11].



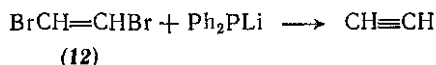
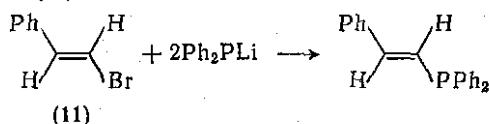
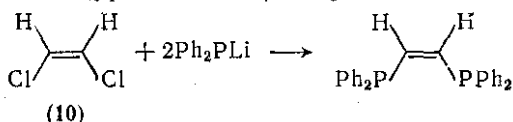
Недавно сообщалось, что взаимодействие дифенилхлорфос-
фида с циклопентадиенилталлием дает фосфин (7) с количествен-
ным выходом (уравнение 11) [12].

10.2.1.2. Синтез фосфинов из металлизированных фосфинов

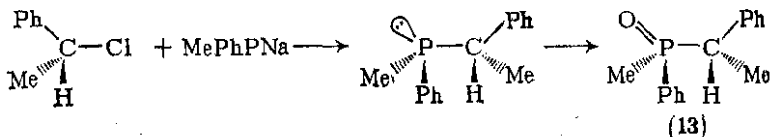
Синтез и реакции фосфидов щелочных металлов широко изу-
чались Ислайбом с сотр. и другими исследователями [13]. Реак-
ция дифенилфосфидов и других фосфидов с двумя одинако-



Замещение фосфидами галогена в винилгалогенидах (10) (11) приводит к продуктам, в которых конфигурация атома углерода сохраняется, тогда как замещение при тетраэдрическом центре протекает как обычный S_N2 -процесс с обращением конфигурации [18]. Детальная природа реакции фосфидов с винилгалогенидами неизвестна, хотя, по-видимому, процесс не является простым замещением. Картина до некоторой степени осложнилась после появления сообщения о том, что аналогичная реакция 1,2-диброманов (12) протекает по совершенно другому направлению, а именно с первоначальной нуклеофильной атакой на атом брома с образованием ацетиленов (уравнение 17) [19].



Обработка (+)-(R)-1-хлорэтилбензола метилфенилфосфидом натрия и последующее окисление приводят к (Sp)-(Sc)-мезо- $(\alpha$ -метилбензил)фенилфосфиноксиду (13) в качестве основного диастереомера (уравнение 18). Определение оптической чистоты показало наличие индуцированной асимметрии (28%) на атоме фосфора, возникающей на первой стадии процесса [20].



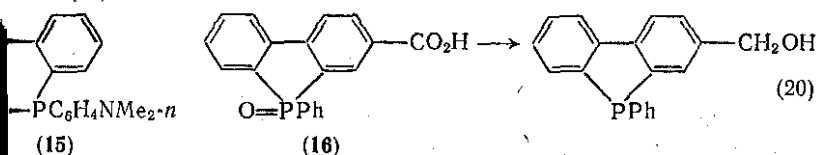
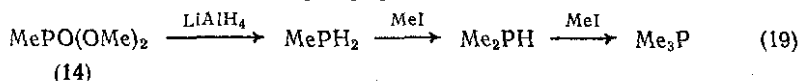
10.2.1.3. Реакции восстановления

Галогенфосфины и соединения, содержащие связи P—O и P—N, могут быть восстановлены до соответствующих фосфинов действием различных реагентов. Наиболее широко используемым восстановителем является алюмогидрид лития (см. табл. 10.2.1).

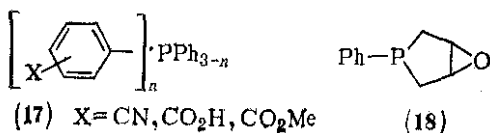
Таблица 10.2.1. Восстановление соединений фосфора действием LiAlH_4

Исходное соединение	Продукт восстановления	Исходное соединение	Продукт восстановления
$\text{R}_3\text{P}(\text{Cl})_2$	RPH_2	$\text{R}_3\text{P}(\text{O})\text{OR}$	R_2PH
$\text{R}_2\text{P}(\text{OR})_2$	RPH_2	R_2POCl	R_2PH
$\text{R}_2\text{P}(\text{OR})\text{Cl}$	RPH_2	R_2PSCl	R_2PH
$\text{R}_2\text{P}(\text{OR})_2$	R_2PH	R_3PO	R_3P

Восстановление фосфонатов и фосфинатов является, по-видимому, более удобным методом синтеза соответственно первичных и вторичных фосфинов, поскольку исходные вещества легко доступны реакции Арбузова — Михаэлиса (см. разд. 10.2.7). Метилфосфинат, например, удобно получать восстановлением диметилфосфоната (14) [21] с последующим метилированием (схема 19). Выход фосфина может быть заметно повышен, если LiAlH_4 медленно (о 8 ч) прибавлять к охлажденному (-78°C) раствору восстанавливаемого соединения фосфора [22].

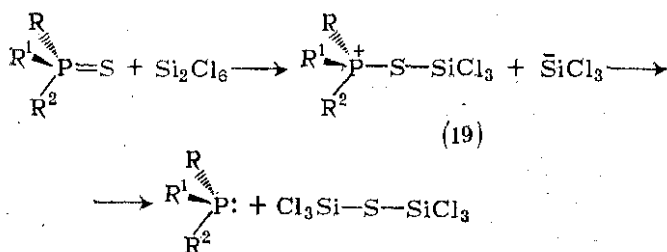
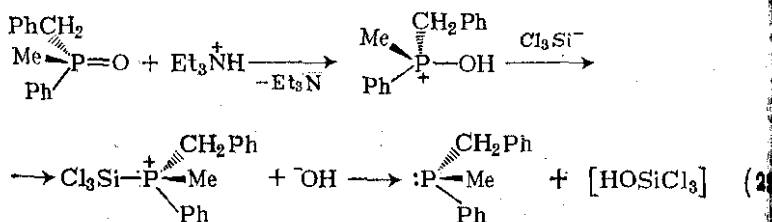
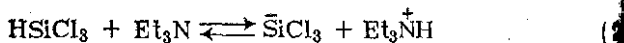


Фосфин (15), полученный восстановлением соответствующего оптически активного фосфиноксида, был первым примером оптически активного соединения трехвалентного фосфора, оптическая активность которого целиком обусловлена хиральностью атома фосфора [23]. В то же время восстановление оптически активного соединения (16) приводит к соответствующему рацемическому фосфину (уравнение 20) [24]; показано, что исходный фосфиноксид разрушается под действием LiAlH_4 . Вероятно, в этом случае LiAlH_4 присоединяется к фосфиноксиду с образованием фосфорана, который теряет оптическую активность за счет псевдовращения; дальнейшее восстановление фосфорана приводит к рацемическому фосфину. В последние годы в качестве восстановителей все более широко используются, такие, как трихлорсилан, фенилсилан и полиметилдиэпоксиды. Эти реагенты особенно полезны при получении фосфинов, которые содержат функциональные группы, чувствительные к действию LiAlH_4 , например в (17) [25] и (18) [26].



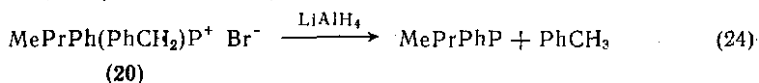
Фенилсилан является лучшим восстановителем, когда требуется превратить оптически чистые фосфиноксиды в оптически чистые фосфины; с использованием этого реагента фосфиноксиды с высокими выходами и 100%-ным сохранением конфигурации фосфора были превращены в соответствующие фосфины [27].

Мислоу показал, что стереохимическое направление восстановления бензилметилфенилфосфиноксида трихлорсиланом в присутствии оснований зависит от силы основания. В присутствии слабых оснований ($pK_b > 7$) предпочтительно образуется продукт с сохранением конфигурации при атоме фосфора, тогда как в присутствии сильных оснований ($pK_b < 5$) восстановление протекает с преимущественной инверсией у атома фосфора [28]. Комплексообразования, по-видимому, в этом случае не наблюдается, но восстановление с инверсией протекает с участием продукта разложения трихлорсилана под действием основания — перхлорполисилана или трихлорсилил-аниона (уравнения 21, 22). В этой работе показана, таким образом, возможность использования гексахлордисилана для восстановления ациклических фосфиноксидов с обращением конфигурации. В то же время восстановление фосфетаноксидов гексахлордисиланом протекает с сохранением конфигурации, что является, по-видимому, результатом нуклеофильной атаки по атому фосфора. Отщепление серы от ациклических фосфинсульфидов протекает с сохранением конфигурации, вероятно, путем атаки трихлорсилил-аниона по атому серы промежуточного фосфониевого иона (19) (уравнение 23).



Фосфониевые соли также могут быть восстановлены до фосфинов, причем преимущественно отщепляется группа, образующая более стабильный анион, как показано на примере восстановления

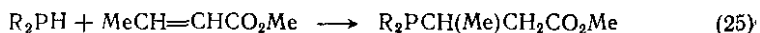
ия (20), теряющего бензильную группу в виде толуола (уравнение 24). Восстановление оптически активных фосфониевых солей действием LiAlH_4 может приводить как к рацематам, так и к оптически активным продуктам в зависимости от природы фосфониевой соли; аналогичная ситуация возникает при щелочном гидролизе этих солей (см. разд. 10.2.5.1).



Электрохимическое восстановление на свинцовом или ртутном катоде является наиболее экономным путем превращения фосфониевых солей в фосфины. Материал катода влияет на порядок отщепления органических радикалов; преимущественное отщепление бензильной группы на ртутном катоде успешно использовано для получения большого числа третичных фосфинов [29]. Электрохимическое восстановление протекает стереоспецифично с сохранением конфигурации при атоме фосфора; оно было использовано в первых синтезах оптически активных третичных фосфинов.

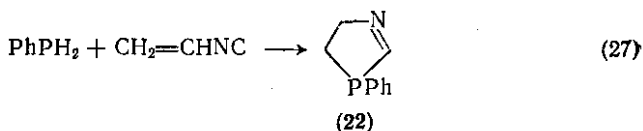
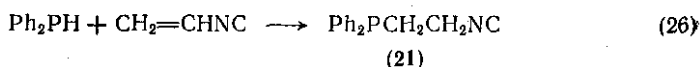
10.2.1.4. Присоединение фосфинов со связью $\text{P} - \text{H}$ к алкенам

Первичные и вторичные фосфины при высокой температуре в отсутствие катализаторов присоединяются к алкенам, двойная связь которых активирована присутствующими электроноакцепторными группами; при этом получают соответственно вторичные и третичные фосфины (уравнение 25). Однако в основном эти реакции проводят с использованием кислотных или основных катализаторов. Для реакций, катализируемых кислотами, постулируется протонно-ионный механизм, тогда как реакции, катализируемые основаниями, протекают по схеме присоединения Михаэля.

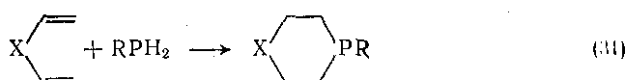
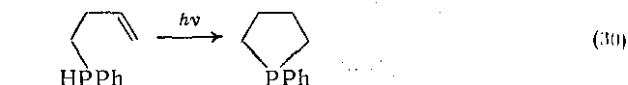
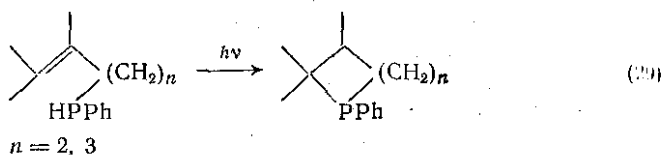
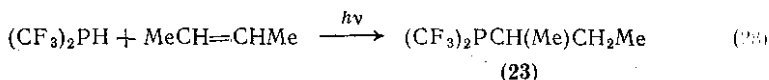


$\text{R} = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}$

Интересный вариант этой реакции изучен Кингом, показавшим [30], что присоединение дифенилфосфина к винилизоцианиду протекает нормально с образованием (21), в то время как фенилфосфин в этих условиях дает 1,3-азафосфол (22) (уравнения 26, 27).

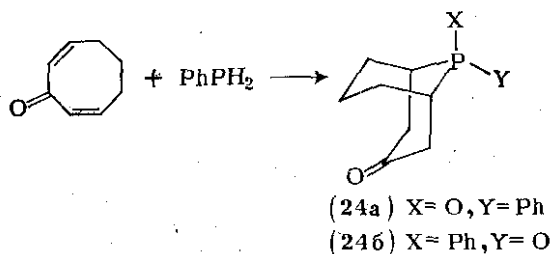


Наиболее удобным вариантом реакции присоединения является радикальное присоединение, инициируемое УФ-светом, азобис(изобутиронитрилом), органическими пероксидами, рентгеновскими лучами или излучением ^{60}Co . Этим путем получены многие фосфины, включая трифторметилпроизводные типа (23) [31] (уравнение 28). Циклические третичные фосфины были синтезированы внутримолекулярным присоединением (уравнения 29, 30) или взаимодействием диенов с первичными фосфинами за счет двукратного присоединения по Михаэлю (схема 31).



$\text{X} = \text{CO}, \text{O}, \text{CH}_2$

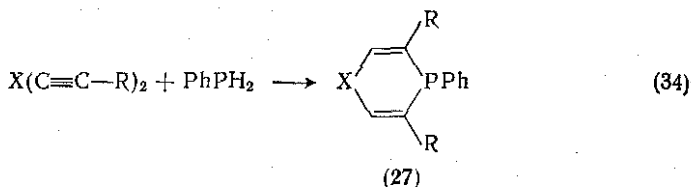
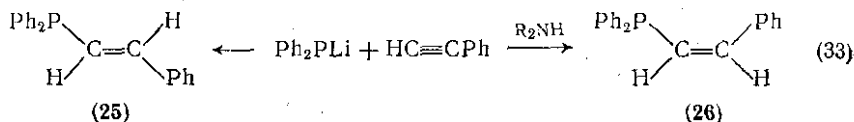
Обработка циклооктадиен-2,7-она 1 экв фосфина с последующим окислением приводит к смеси продуктов (24a) и (24б) (схема 32), а не к единственному стереоизомеру, как сообщалось ранее.



Детально изучены реакции первичных и вторичных фосфинов соответствующих алкилфосфидов с α, β -ненасыщенными кетонами [33]; отмечено, что в этом случае наблюдается только 1,2-присоединение, 1,4-присоединение не происходит.

Стереохимия присоединения органических фосфидов щелочных металлов к ацетиленам зависит от наличия или отсутствия первичного или вторичного амина. Так, дифенилфосфид лития присоединяется к фенилацетилену в тетрагидрофуране, давая преимущественно

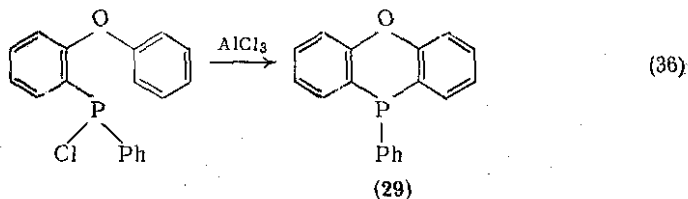
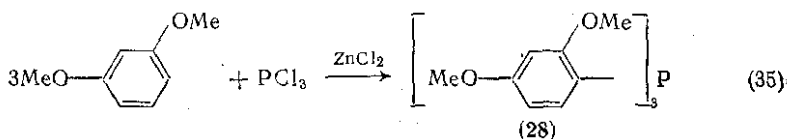
енно *транс*-изомер (25), тогда как в присутствии аминов образуется *цис*-изомер (26) (уравнение 33), вероятно, вследствие комплексообразования между амином и фосфидом. Дигидрофосфорины (27) могут быть получены прямым присоединением фенилфосфина к диалкильным соединениям в присутствии каталитических количеств амида лития в жидком аммиаке [34] (уравнение 34).



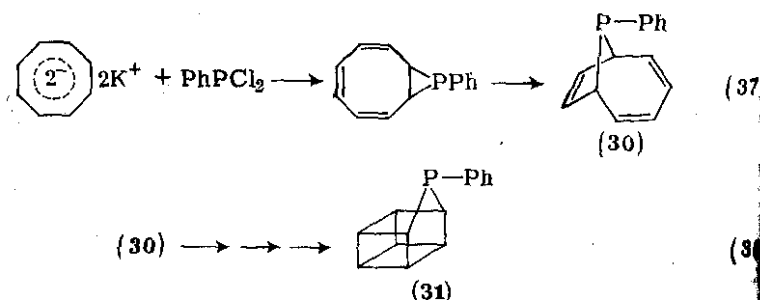
$\text{X} = \text{CH}_2, \text{O}, \text{S}$

10.2.1.5. Прочие методы получения фосфинов

Одним из наиболее простых методов создания P—C-связи является реакция ароматических соединений с галогенфосфинами в присутствии катализаторов — кислот Льюиса. При использовании большого избытка ароматического соединения хорошие выходы ацильных фосфинов могут быть достигнуты даже с PCl_3 , как показано на примере синтеза фосфина (28) (уравнение 35). Циклические фосфины, например (29), получены циклизацией хлорфосфинов в условиях реакции Фриделя — Крафта (уравнение 36).



Дикалийциклооктатетраенид реагирует при -78°C с фенилхлорфосфином с образованием аддукта, который при повышении температуры изомеризуется в бициклический фосфин (30) (схема 37), способный превращаться в другие бициклические системы производное кубана (31) (схема 38) [35].



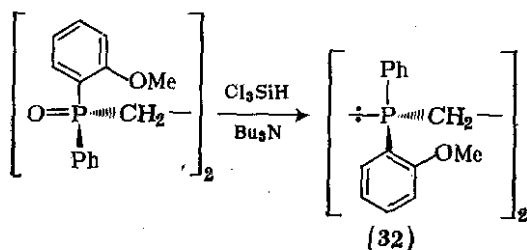
Собственно фосфин RNH_2 может быть получен различными способами [36], однако наилучшим лабораторным методом является реакция фосфида алюминия с серной кислотой.

10.2.1.6. Синтез оптически активных фосфинов

Все более широкое применение комплексов фосфинов с металлами в гомогенном катализе и возможность асимметрического синтеза на таких катализаторах при использовании оптически активных фосфиновых лигандов вызвало, естественно, большой интерес к синтезу оптически активных фосфинов [37].

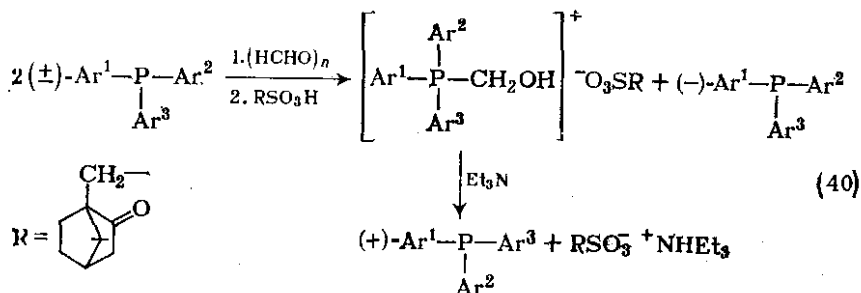
Значительный прогресс в этой области был достигнут благодаря изящной работе Хорнера и сотр., впервые получивших оптически активный третичный фосфин [29] расщеплением фосфониевой соли методом Мак-Ивена с последующим электрохимическим восстановлением. Позднее было показано, что фосфониевые соли могут быть превращены в фосфины через промежуточные фосфиноксиды, последующее их восстановление силанами. Использование силанов (см. разд. 10.2.1.3) приобретает все более важное значение, поскольку оптически активные фосфиноксиды в большинстве случаев более доступны [38].

Оптически активный дифосфин (32) — прекрасный лиганд в асимметрическом гидрировании на родиевых катализаторах — получен восстановлением соответствующего бис(фосфиноксид) трихлорсиланом [39]. Использование в этой реакции в качестве основания трибутиламина вместо более распространенного триэтиламина позволяет повысить выход и уменьшить образование (32) (уравнение 39).



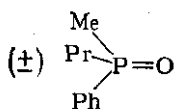
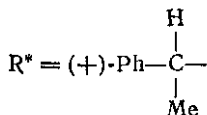
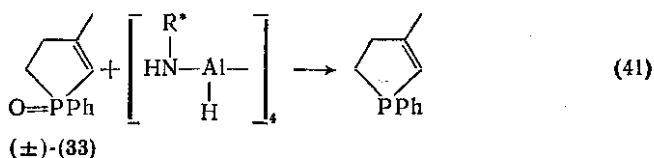
Восстановление третичных фосфинсульфидов LiAlH_4 протекает с полным сохранением конфигурации [40] в отличие от соответствующих оксидов, которые полностью рацемизируются.

Классический метод расщепления рацематов, предложенный Поупом, — так называемый метод половинных количеств [40a] — был применен к триарилфосфинам [6]. Обработка фосфинов параформом и (+)-камфор-10-сульфокислотой (по 0,5 экв) вызывает осаждение кристаллической фосфониевой соли. Оптически активный фосфин при этом может быть выделен из маточного раствора, а его энантиомер регенерирован из соли (схема 40).

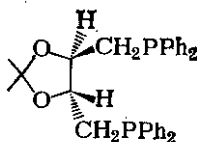


Описано частичное расщепление рацематов третичных фосфинов с использованием асимметричных комплексов палладия(II) [41] и платины(II) [42].

Для асимметрического восстановления рацемических фосфино-нов (33) и (34) применяли хиральные аминокислоты; этот метод представляется многообещающим, однако оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}$ фосфина, полученного из (33), необъяснимо менялось (от +11 до $-14,6^\circ$) в зависимости от условий реакции [43].



(34)



(35)

В катализаторах асимметрического гидрирования часто используют фосфиновые лиганды, не содержащие хирального атома фосфора, но имеющие хиральные элементы в других частях молекулы. Наиболее распространенным реагентом этого типа является соединение (35), получаемое реакцией соответствующего дитозилата с дифенилфосфидом натрия [44].

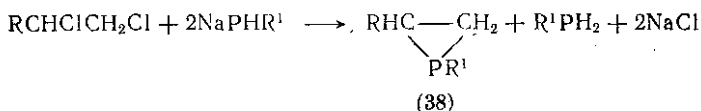
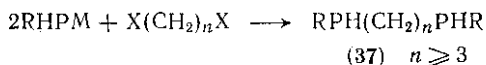
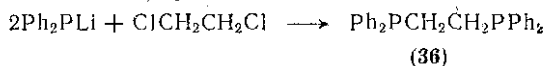
Оптически активный ментилдифенилфосфин может быть получен реакцией неоментилхлорида с дифенилфосфидом натрия [16] или взаимодействием дифенилхлорфосфина с конфигурационно стабильным реагентом Гриньяра, полученным из ментилхлорида [45].

Описан метод определения оптической чистоты фосфинов, включающий кватернизацию фосфина оптически активным бромидом с последующим анализом соотношения диастереомеров в полученной смеси методом спектроскопии ПМР [47].

10.2.1.7. Синтез полидентатных фосфорных лигандов

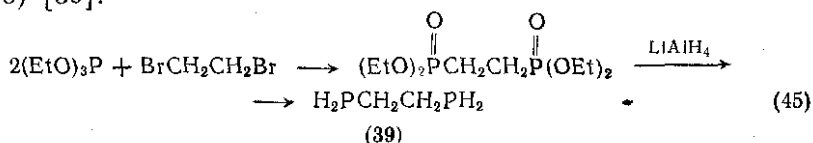
Исследования в области катализа, соединений пентакоординированного фосфора и реакций окислительного присоединения к таллорганическим соединениям, содержащим фосфиновые лиганды, стимулировали изучение фосфинов с различной донорной способностью и длиной хелатной цепи, а также соединений с различными донорными атомами.

До недавнего времени большую часть полифосфинов получали взаимодействием органических полигалогенидов с диалкилдиарилфосфидами щелочных металлов, как показано на примере относительно простого синтеза «дифоса» (36) (уравнение 42) [48]. Использование этого метода для получения более сложных три- и тетрафосфинов встречает, однако, некоторые трудности, связанные с получением подходящих органических полигалогенидов или с полнотой реакции этих полигалогенидов с фосфидами [48]. Взаимодействие моноалкилфосфидов щелочных металлов с дигалогенидами приводит к вторичным дифосфинам (37) только в том случае, когда углеродная цепь между двумя атомами галогена содержит не менее трех атомов углерода (уравнение 43); реакция моноалкилфосфидов натрия с 1,2-дихлоралканами приводит к фосфинам (38) (уравнение 44) [49].

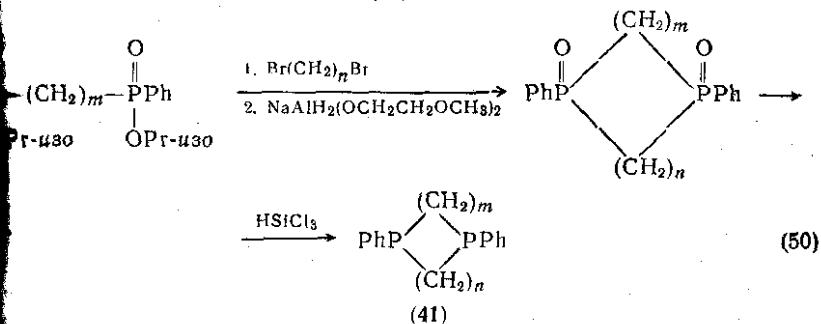
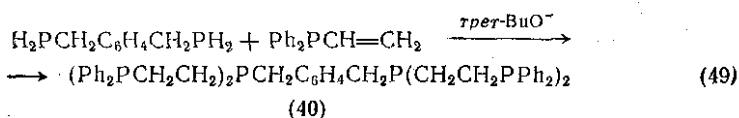
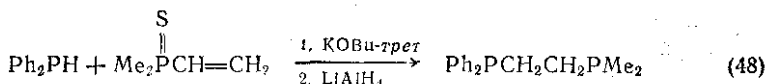
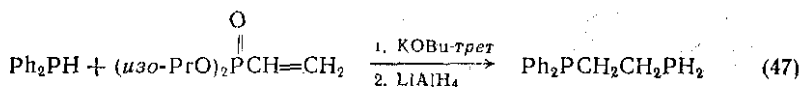
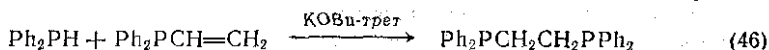


Наилучшим методом получения простых бидентатных фосфорных лигандов является реакция фосфитов или фосфонитов с

омалканами с последующим восстановлением LiAlH_4 , как показано на примере синтеза 1,2-бис(фосфино)этана (39) (уравнение 45) [50].



Доступность разнообразных полифосфинов, содержащих фрагмент $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{P}$, в последние годы значительно возросла, главным образом, благодаря усилиям Кинга и сотр. [51]. В качестве ключевой стадии они использовали катализируемую основаниями реакцию присоединения фосфинов, содержащих связи $\text{P}-\text{H}$, к винилфосфинам, винилфосфонатам или винилфосфинсульфидам (уравнения 46—48). Продукты этих реакций при необходимости восстанавливались LiAlH_4 . Введение в синтетическую практику относительно устойчивого винилдиметилфосфинсульфида [52] особенно ценно, поскольку метилированные третичные полифосфины, с трудом получаемые другими методами, стали теперь легкодоступны.



$n = 9, 10, 12; m = 8, 10$

фосфины со связью $\text{P}-\text{H}$ (см. уравнение 47), а также фосфины, содержащие более одной связи $\text{P}-\text{H}$, могут сами присоединяться к винилпроизводным фосфора; при этом образуются лиганды.

например (40), содержащие большое число атомов фосфора (уравнение 49) [53]. С помощью этого метода можно получать полифосфины, содержащие первичные, вторичные и третичные атомы фосфора [54].

Интересный макроциклический дифосфин (41) был получен восстановлением соответствующего фосфиноксида, образующегося при взаимодействии диизопропилполиметилефосфинатов с полиметилефосфиндибромидами в присутствии алюмогидрида бис(2-метоксэтоксид)натрия $[\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2 \text{ Red-al}]$ при высоком давлении (схема 50).

10.2.2. СВОЙСТВА ФОСФИНОВ

Фосфины обычно обладают характерным неприятным запахом. Специальных исследований, посвященных токсичности первичных, вторичных и третичных фосфинов, не проводилось, хотя считается, что в этом отношении они сходны с PH_3 , который чрезвычайно токсичен. Максимально допустимая безопасная концентрация в воздухе составляет $0,3 \cdot 10^{-4}\%$ [55]; концентрация PH_3 , равная 0,05 мг/л, при экспозиции в течение 1 ч считается смертельной для взрослого человека. Инсектицидная активность трифенилфосфина не слишком высока в сравнении с паратионом, однако низшие дозы ряда фосфинов несомненно могут вызвать отравление, поэтому при работе с ними необходимо соблюдать осторожность.

Фосфины обладают высокой реакционной способностью и весьма легко окисляются. Первичные, вторичные или третичные алкилфосфины реагируют с кислородом столь энергично, что обычно воспламеняются при контакте с воздухом. Вследствие этого операции с фосфинами должны проводиться в атмосфере азота или аргона.

10.2.2.1. Основность фосфинов [56]

В отличие от аминов первичные, вторичные и третичные фосфины сильно различаются по основности, причем основность возрастает с увеличением степени замещения (табл. 10.2.2). Хотя значения pK_a для Me_3P и Me_3N сопоставимы, основность самого фосфина значительно меньше основности аммиака. Полагают, что это объясняется различием в гибридизации атомов фосфора и азота. Оказавшиеся при протонировании катионы аммония и фосфония образуют sp^3 -гибридизацией центрального атома, причем в случае аминов гибридизация азота практически не изменяется при протонировании, тогда как переход фосфина в фосфониевую соль сопровождается значительной регибридизацией атома фосфора, следствием чего является снижение pK_a . Различия в основности аминов и фосфинов объясняют также различной энергией сольватации образующихся катионов аммония и фосфония (энергия сольватации резко уменьшается с увеличением радиуса катиона); не вы-

содержания, что энергия сольватации действительно в значительной степени определяет относительные значения pK_a .

Таблица 10.2.2. Значения pK_a аминов и фосфинов

Фосфин	pK_a	Амин	pK_a
PH_3	-14	NH_3	9,21
$MePH_2$	-3,2	$MeNH_2$	10,62
Me_2PH	3,9	Me_2NH	10,64
Me_3P	8,65	Me_3N	9,76

Как и в случае аминов, значения pK_a для данного класса фосфинов достаточно хорошо коррелируют с индуктивными константами заместителя (заместителей) σ^* [57]. При построении зависимости значений pK_a от суммы σ^* -констант заместителей видно, что фосфины, как и амины, по основности подразделяются на

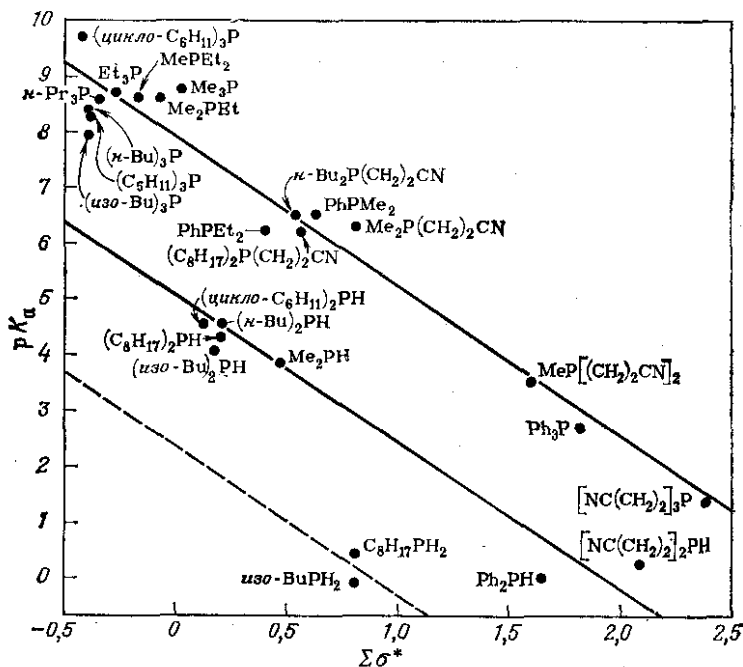


рис. 10.2.1. Зависимость pK_a (в воде) фосфинов от суммы σ^* -констант заместителей.

группы: первичные, вторичные и третичные, причем зависимость pK_a от суммы σ^* -констант заместителей для этих групп выражается в виде трех параллельных прямых (рис. 10.2.1). Уклон прямых в случае аминов больше, чем для фосфинов, что свидетельствует о большей чувствительности аминов к индуктивному

влиянию заместителей. Значение pK_a данного фосфина можно рассчитать по уравнению соответствующей прямой, если известны σ^* -константы заместителей. Зависимости между этими величинами приведены в табл. 10.2.3.

Таблица 10.2.3. Зависимость между pK_a и σ^*

Амины	pK_a	Фосфины	pK_a
Третичные	9,61 — 3,30 σ^*	Третичные	7,85 — 2,67 σ^*
Вторичные	12,13 — 3,23 σ^*	Вторичные	5,13 — 2,61 σ^*
Первичные	13,23 — 3,14 σ^*	Первичные	2,46 — 2,64 σ^*

Отклонение от предсказанных значений pK_a считается результатом пространственных эффектов, как, например, в случае триизобутилфосфина (см. рис. 10.2.1). Постоянство пространственных эффектов в первичных и вторичных фосфинах приписывается различной степени затрудненности сольватации соответствующих фосфониевых ионов. Необходимо отметить, что фенилфосфин всегда располагается примерно на 0,5 единицы pK_a ниже соответствующей прямой. Причиной этого явления могут быть, с одной стороны, большие пространственные требования фенильной группы по сравнению с алкильными, а с другой — наличие сопряжения неподеленной пары электронов фосфора с фенильной группой. В случае аминов этот эффект выражен гораздо ярче и составляет 2—4 единицы pK_a .

Для корреляции основности арилфосфинов с их структурой использовали также уравнение Гаммета [58]. Полученные результаты свидетельствуют, что пространственные эффекты обычно невелики. Вновь было подтверждено, что основность аминов в большей степени зависит от природы заместителей, чем основность фосфинов: для пара-замещенных анилинов $\rho = 3,35$, тогда как для пара-замещенных фенилдифенилфосфинов в том же реакторе $\rho = 1,1$.

10.2.2.2. Нуклеофильность фосфинов

Несмотря на меньшую основность, фосфины, как правило, являются более сильными нуклеофилами, чем амины. Фосфины легко реагируют с электронодефицитными центрами, однако мало взаимодействуют с электрононасыщенными центрами и с центрами с повышенной электронной плотностью.

В отличие от соответствующих реакций аминов скорость взаимодействия фосфинов с алкилгалогенидами, как и значение pK_a , резко возрастают с увеличением числа алкильных заместителей: $R_3P > R_2PH_2 > RPH_3$, причем $Bu_3P > Ph_3P$. Обратный порядок изменения скорости, установленный для аминов, является следствием влияния пространственных факторов, которые гораздо менее существенны в случае фосфинов из-за бо-

щего радиуса атома фосфора. Однако в ряду однотипных фосфинов пространственные затруднения могут влиять на скорости реакций [59], так, например: $\text{VCl}_3\text{P} > \text{Pt}_3\text{P} > \text{Et}_3\text{P}$.

Реакции фосфинов с отрицательно заряженными центрами, например с кислородом или галогенами, также протекают значительно легче, чем в случае аминов. Отчасти это можно объяснить сравнительно низкой энергией отталкивания между фосфином и отрицательно заряженным реакционным центром, однако важнейшим фактором, обуславливающим легкость протекания таких реакций, является, несомненно, высокая энергия образующихся связей фосфора (энергии связей $\text{P}-\text{O}$ и $\text{P}-\text{Cl}$ составляют соответственно примерно 200 и 120 кДж/моль, что значительно выше энергий соответствующих связей азота).

10.2.2.3. Спектроскопия фосфинов

Алифатические фосфины проявляют слабое поглощение ($\lg \epsilon \approx 1,2$) в области 220—230 нм, тогда как ароматические фосфины имеют сильное поглощение при 250—270 нм. Полоса поглощения трифенилфосфина имеет более высокую интенсивность, чем полосы поглощения трифенилфосфиноксида в той же области спектра. Этот факт в сочетании с наличием слабого bathochromного сдвига, сопровождающегося отчетливым hyperchromным эффектом при переходе к растворителю с меньшей полярностью, указывает на существование резонансного взаимодействия между неподеленной парой электронов атома фосфора и ароматическим циклом

Заместители оказывают незначительное влияние на положение полосы поглощения, хотя наличие *n*-MeO-группы вызывает небольшое смещение полосы поглощения в длинноволновую область, отсутствие *n*-Cl-заместителя вызывает незначительный коротковолновый сдвиг; полагают, что этот эффект обусловлен стабилизацией основного и, соответственно, возбужденного состояний

Инфракрасная спектроскопия первичных, вторичных и третичных фосфинов детально описана в литературе [61]. Частоты важных колебаний связи $\text{P}-\text{H}$ первичных и вторичных фосфинов лежат обычно в области $2280 \pm 10 \text{ см}^{-1}$. Большая часть полос поглощения фосфинов в ИК-области спектра приходится на области «отпечатков пальцев», и отнесение этих полос представляет непростую задачу. Тот факт, что частоты колебаний связей $\text{P}-\text{C}$ лежат в области $770-650 \text{ см}^{-1}$ ограничивает их значение для соединений, не содержащих связей $\text{P}-\text{C}$, также применим в этом диапазоне. Наличие связей $\text{P}-\text{Me}$ в фосфинах характеризуется присутствием трех полос поглощения при 1420, 1278 и $930-840 \text{ см}^{-1}$, тогда как связь $\text{Ph}-\text{P}$ имеет узкие характеристические полосы поглощения при 1450—1425 и $1010-$

Очень ценным инструментом для идентификации фосфинов оказалась спектроскопия ЯМР. Методы квантовой механики позволяют рассчитывать химические сдвиги ^{31}P [62], однако предсказательная ценность этих методов в значительной мере ограничена, поскольку определение параметров, необходимых для расчета, зачастую представляет собой более сложную и утомительную задачу, чем определение самого химического сдвига. Положение сигнала того или иного фосфина в спектре ЯМР ^{31}P может быть достаточно точно предсказано с использованием приведенных ниже эмпирических уравнений.

Для первичных фосфинов

$$\delta = 163,5 - 2,5\sigma^{\text{P}}$$

Обычная область значений составляет $+110 - +160$ млн $^{-1}$.

Для вторичных фосфинов

$$\delta = 99 - 1,5\sigma^{\text{P}}$$

Обычная область значений составляет $+40 - +100$ млн $^{-1}$.

Для третичных фосфинов

$$\delta = 62 - \sigma^{\text{P}}$$

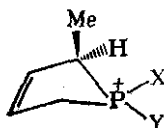
Обычная область значений составляет $+5 - +62$ млн $^{-1}$.

Значения σ^{P} для различных групп приведены в табл. 10.2.

Таблица 10.2.4. Значения σ^{P} для различных групп

Группа	σ^{P}	Группа	σ^{P}
NC	-24,5	Et	+14
Me	0	PhCH ₂	+17
Me ₃ CCH ₂	+3	Ph	+18
CH ₂ =CHCH ₂	+9	изо-Pr	+27
Bu	+10	трет-Вu	+44

Константы спин-спинового взаимодействия Р—Н характерны для валентного состояния атома фосфора; так, для соединений фосфора(III) они составляют 180—225 Гц. Эти константы могут использоваться для стереохимического отнесения геометрических изомеров (см. табл. 10.1.4). Как было недавно показано, константа взаимодействия между ядрами ^{31}P и в некоторых циклических фосфинах зависит от конфигурации атома фосфора. Углерод метильной группы, находящейся в α -



$$(42a) \quad X = :, Y = \text{Me}; J_{\text{PCCCH}_3} = 32 \text{ Гц}$$

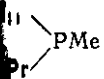
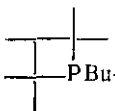
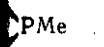
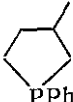
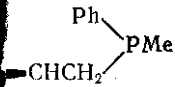
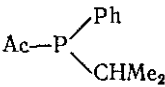
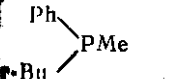
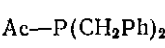
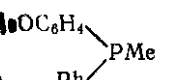
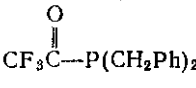
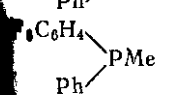
$$(42b) \quad X = \text{Me}, Y = :; J_{\text{PCCCH}_3} = 0$$

нии к атому фосфора в фосфолене (42), взаимодействует с фосфором в *транс*-изомере (42а), тогда как в *цис*-изомере (42б) такое взаимодействие отсутствует [64].

10.2.2.4. Инверсия фосфинов

Как было недавно показано, значение барьера пирамидальной инверсии в фосфинах зависит от ряда структурных факторов, много изученных на примере аминов. Обычно барьер инверсии

Таблица 10.2.5. Энергетические барьеры (в кДж/моль) пирамидальной инверсии фосфинов

Фосфин	ΔG^\ddagger (°C)	Литература	Фосфин	ΔG^\ddagger (°C)	Литература
	149 (130)	[66]		114 (112)	[67]
	134 (130)	[66]		150 (170)	[67a]
	135 (130)	[66a]		81 (110)	[67б]
	137 (130)	[66]		82 (118)	[67в]
	129 (130)	[66]		68 (55)	[68в]
	122 (130)	[66]			

в циклических фосфинах составляет около 150 кДж/моль (для алифатических аминов около 30 кДж/моль) и может определяться стерическим напряжением, электроотрицательностью, эффектами сопряжения, а также взаимодействием неподеленных электронных пар [65].

Для ряда фосфинов были определены параметры активации химической рацемизации или равновесия [66] (см. табл. 10.2.5). Электроноакцепторные группы в *пара*-положении фенильного кольца в арилфосфинах понижают барьер инверсии. Пространственные эффекты, по-видимому, не играют значительной роли

в случае ациклических фосфинов, в то время как при пирамидальной инверсии в случае 1-трет-бутил-2,2,3,4,4-пентаметилфосфена на равновесие устанавливается в 10^4 раз быстрее, чем для его 1-метильного аналога [67].

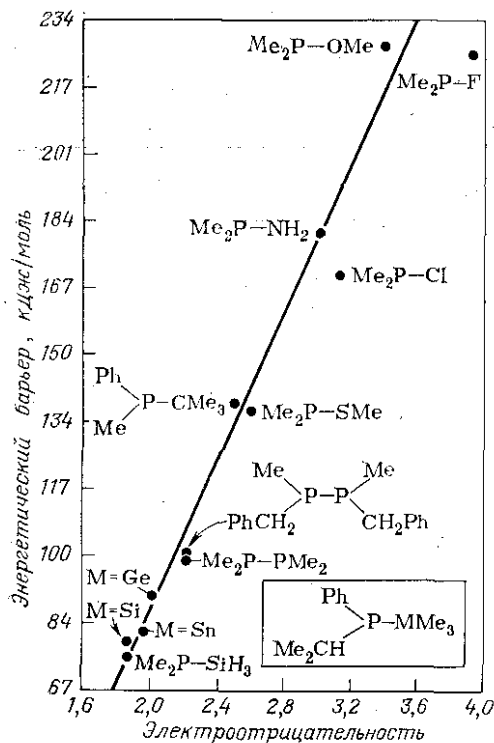
В этих соединениях, однако, несвязывающее взаимодействие между метильными группами цикла и трет-бутильной группой фосфора более существенно в основном состоянии, чем в плоском переходном состоянии.

Напряженность цикла обычно уменьшает скорость пирамидальной инверсии в пятичленных циклических фосфинах в сравнении с ациклическими соединениями.

Более низкое значение барьера инверсии в ациклических фосфинах обусловлено, вероятно, повышением эффективности $p_\pi-p_\pi$ -сопряжения поделенной пары электронов фосфора с карбонильной группой в плоском переходном состоянии по сравнению с эффективностью его в пирамидальном основном состоянии.

Влияние заместителей хотя и незначительное, им

Рис. 10.2.2. Зависимость энергетического барьера пирамидальной инверсии от электроотрицательности.



близкое сходство с влиянием заместителей на пирамидальную инверсию в других системах. Была найдена линейная корреляция барьеров пирамидальной инверсии аминов, арсинов, сульфониеских солей, сульфоксидов и фосфинов [68].

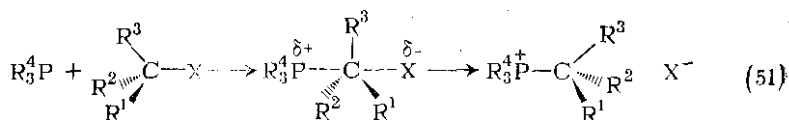
В работе Мислоу показано, что основным фактором, определяющим значение барьера инверсии в фосфинах, является электроотрицательность заместителей, связанных с фосфором [69]. Причем значение энергетического барьера удовлетворительно коррелирует с электроотрицательностями атомов, связанных с фосфором (рис. 10.2.2). Вычисленные значения энергетических барьеров показывают, что соединения фосфора(III) с хорошими уходящими группами (с высокой электроотрицательностью) должны были бы быть конфигурационно стабильными, если бы были найдены условия их выделения.

10.2.3. РЕАКЦИИ ФОСФИНОВ

Многие реакции фосфинов можно описать, по крайней мере в первом приближении, как нуклеофильные реакции. Соединения фосфора(III) помимо необычайно широкого диапазона нуклеофильных свойств могут проявлять также и π -акцепторные свойства, впервые обнаруженные в случае координационных соединений. Фосфиновые лиганды, имеющие двойственную реакционную способность, т. е. способные, с одной стороны, выступать σ -донорами, как основания Льюиса, а с другой — быть π -акцепторами, в зависимости от обратной подачи электронов на вакантные $3d$ -орбитали фосфора, были описаны как бифильные реагенты [70, 71]. Такие лиганды могут подавать электроны субстрату с образованием σ -связи и одновременно принимать их от того же реакционного центра с образованием π -связи. Этот тип реакционной способности реализуется в большинстве характерных реакций соединений фосфора(III), хотя σ -донорная и π -акцепторная стадии могут и выпадать. Примерами этого могут служить реакции, приведенные в уравнениях 205 и 206, а также реакции фосфинов с карбонильными соединениями. Многие реакции фосфинов, приводящие к образованию фосфорильной группы $P=O$, протекают именно за счет образования промежуточного соединения подобного типа, причем наблюдаемое направление реакции определяется прочностью образующейся связи.

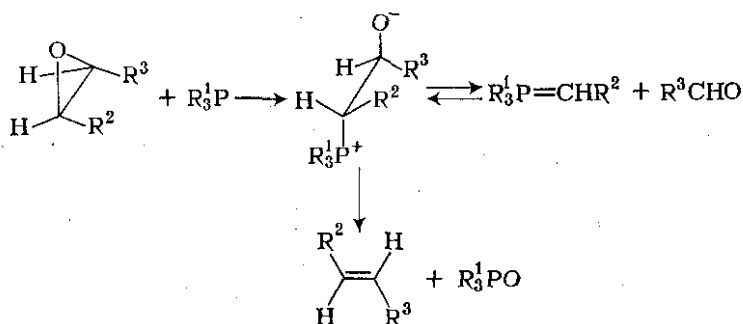
10.2.3.1. Нуклеофильное замещение при насыщенном атоме углерода

Первичные фосфины обычно реагируют с алкилгалогенидами по механизму S_N2 с образованием фосфониевых солей (см. 10.2.5). Хотя этот вопрос подробно не исследован, можно считать, что влияние заместителей в этой реакции аналогично влиянию заместителей для других реакций, протекающих по механизму S_N2 . Реакции этого типа легко протекают с первичными и вторичными алкилгалогенидами, однако третичные галогениды в реакцию не вступают. Замещение при хиральном атоме углерода сопровождается обращением конфигурации, что соответствует бимолекулярным переходным состояниям (схема 51).

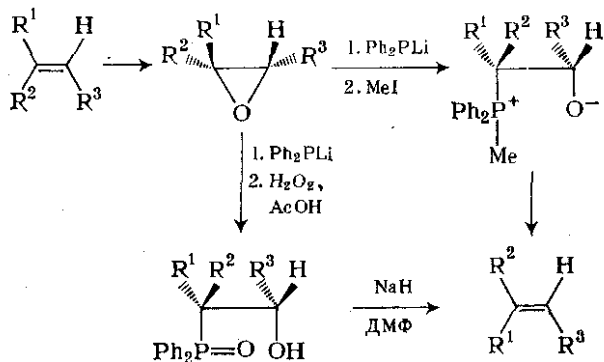


Нейтральные фосфины способны раскрывать эпоксидный цикл с образованием промежуточного бетаина, аналогичного промежуточному продукту в реакции Виттига. Этот интермедиат может разлагаться по двум направлениям: либо с образованием ильида (эпихлорида), либо давая фосфиноксид и алкен, причем последний

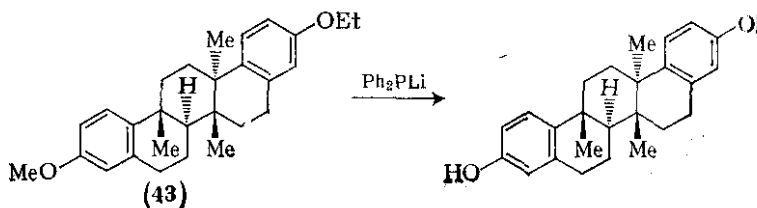
обладает, как правило, конфигурацией, противоположной конфигурации исходного эпоксида (схема 52) [72].



Модификация этой реакции стала удобным методом обращения конфигурации двойной связи в алкенах [73]. Обработка эпоксида дифенилфосфидом лития и метилиодидом приводит к алкену, конфигурация которого противоположна конфигурации исходного эпоксида. Дальнейшим усовершенствованием метода являлось окисление первоначально образующегося соединения вместо его кватернизации, поскольку при этом в качестве побочного продукта фосфорсодержащего продукта получается растворимый в воде фенолфосфинат натрия (схема 53) [74].



Дифенилфосфид лития является достаточно сильным нуклеофилом, способным замещать алкоксигруппу в ненапряженных простых эфирах. Этот реагент особенно активен по отношению к

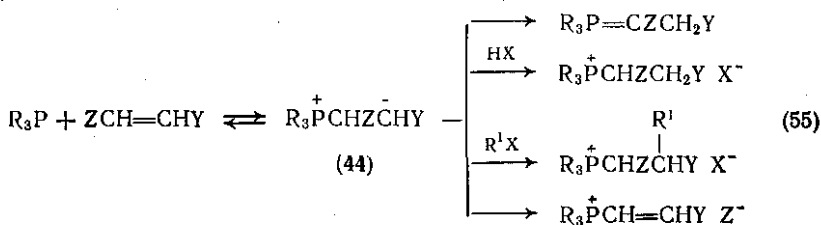


к метиловым эфирам, в результате чего защитные метоксигруппы могут быть избирательно удалены в присутствии других эфирных групп даже при использовании четырехкратного избытка фосфида. Селективное удаление метоксигруппы в соединении (43) было использовано в полном синтезе тритерпена альнузенона (уравнение 54) [75].

10.2.3.2. Нуклеофильное замещение в активированных алкенах и ацетиленях [76]

Как анионы соединений фосфора (III), так и нейтральные фосфины проявляют нуклеофильные свойства по отношению к полимеризованным кратным углерод-углеродным связям, однако в случае нейтральных фосфинов кратная связь должна быть активирована электроноакцепторными группами. Первичные и вторичные фосфины или фосфиды реагируют обычным образом с образованием фосфинов за счет переноса протона или протонирования в процессе последующей обработки (см. разд. 10.2.1.4).

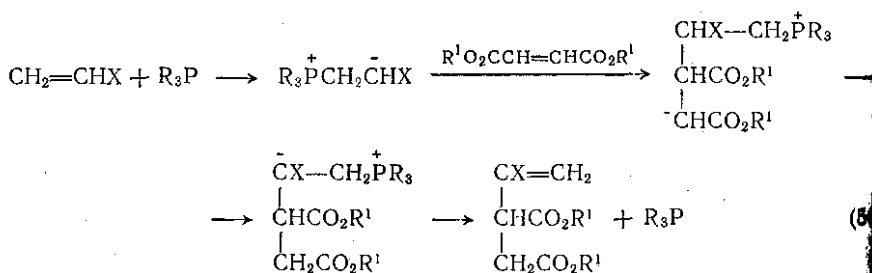
Третичные фосфины обратимо присоединяются к алкенам, давая бетаины (44), которые в дальнейшем могут превращаться в фосфины путем внутримолекулярного переноса протона, а в присутствии доноров протонов или алкилирующих агентов могут образовывать фосфониевые соли. Если исходный алкен содержит уходящую группу, то реакция может протекать по схеме присоединения — отщепления (схема 55).



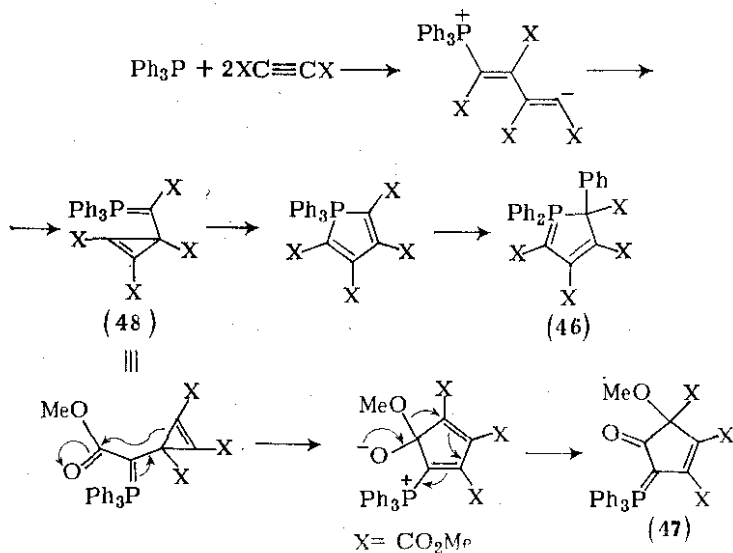
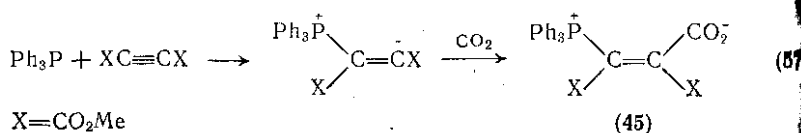
Y = электроноакцепторная группа; Z = галоген

Детально изучена полимеризация акрилонитрила и эфиров хлорной кислоты в присутствии третичных фосфинов, которые, видимо, инициируют анионную полимеризацию указанных мономеров за счет образования интермедиатов бетаинового типа [77]. В некоторых случаях удается остановить реакцию на стадии димера, как, например, при присоединении эфиров фумаровой кислоты к акрилатам, катализируемом трициклогексилфосфином (уравнение 56). Третичные фосфины являются очень эффективными катализаторами в реакциях присоединения по Михаэлю, причем в данном случае они играют роль нуклеофильных агентов, а не оснований [78].

В последние годы значительное внимание привлекают реакции фосфинов с ацетиленами. Предметом многочисленных исследований

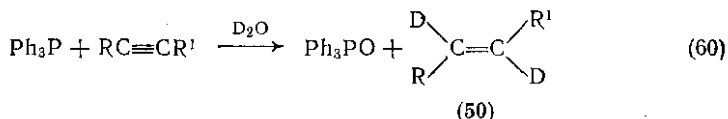
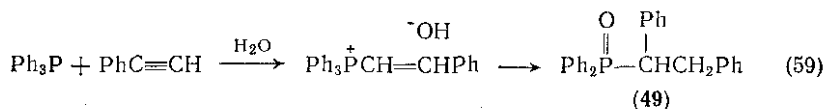


явилась сложно протекающая реакция трифенилфосфина диметилацетилендикарбоксилатом. Первоначально образующийся аддукт 1:1 может быть зафиксирован при действии CO_2 (или SO_2) в виде бетаина (45) (уравнение 57). При избытке диметилацетилендикарбоксилата основным продуктом является, по-видимому, 2*H*-фос(V)фол (46), при этом образуется также циклопентенилиденфосфоран (47). Реакция, вероятно, протекает через промежуточный аддукт 2:1 (48), который может быть выделен при -50°C (схема 58) [79].

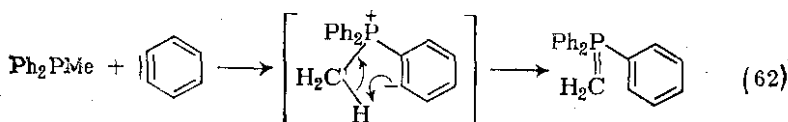
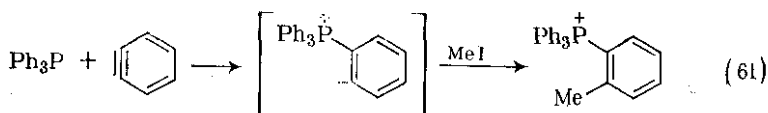


Реакция трифенилфосфина с фенилацетиленом и водой протекает не столь сложно и приводит к фосфиноксиду (49) путем миграции фенильной группы с фосфора на углерод в периодически образующейся винилфосфониевой соли (уравнение 1).

[80]. Более подробно эта реакция обсуждается в разд. 10.2.6.1. На основе этой реакции разработан простой и экономичный метод получения 1,2-дидейтерированных алкенов типа (50) взаимодействием дизамещенных алкинов с трифенилфосфином в присутствии D_2O (уравнение 60) [81].



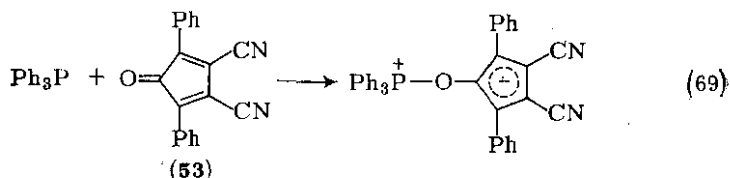
Трифенилфосфин взаимодействует с дегидробензолом с образованием бетаина, который при действии метилиодида превращается в фосфониевую соль (схема 61). В том случае, если в фосфине содержится заместитель, несущий водород на α -углеродном атоме, происходит перенос протона с образованием ильида (схема 62) [82].



10.2.3.3. Нуклеофильное присоединение к карбонильным соединениям [83]

Аддукты, образующиеся в результате присоединения фосфина к неспрояженным карбонильным соединениям, мало устойчивы из-за отсутствия возможности делокализации отрицательного заряда, поэтому подобные реакции присоединения, которые теоретически могут протекать как по кислороду, так и по углероду карбонильной группы (уравнение 63), обратимы, причем равновесие сильно смещено в сторону исходных продуктов. Образование стабильных продуктов возможно, однако, в следующих случаях: а) при использовании первичных или вторичных фосфинов, способных к переносу протона; б) при использовании карбонильных соединений, содержащих хорошую уходящую группу, например хлорангидридов кислот; в) если возможна дальнейшая реакция промежуточного бетаина со второй молекулой карбонильного

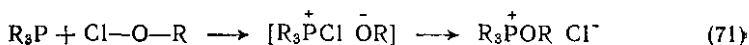
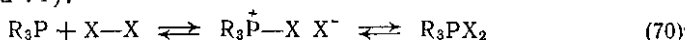
Хотя реакции фосфинов с карбонильными соединениями обычно протекают путем атаки по карбонильному атому углерода, возможны и исключения — когда атака по кислороду приводит к бетайну, анионный центр которого стабилизирован резонансом. Превосходным примером такого типа взаимодействия является реакция образования бетайна из трифенилфосфина и циклопентадиона (53) (схема 69).



10.2.3.4. Нуклеофильная атака на галоген [87]

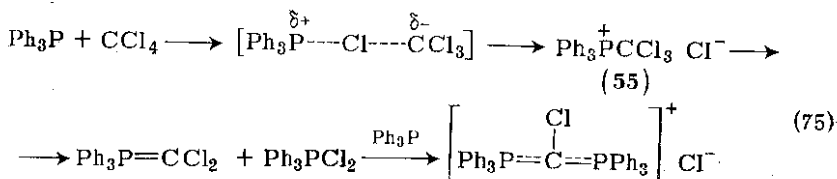
Соединения фосфора(III) энергично взаимодействуют с галогенидами с образованием аддуктов, имеющих в кристаллическом состоянии ионную структуру. Более высокая степень диссоциации наблюдается для аддуктов иода; аддукты хлора проявляют низкую электропроводность в ацетонитриле и существуют, по-видимому, преимущественно в пентакоординационной форме (уравнение 70).

Третичные фосфины быстро окисляются в соответствующие оксиды при действии алкилгипогалогенидов, причем, как показано Денни [88], первоначальная атака фосфина направлена на атом галогена. Галогенфосфониевые соли, которые образуются при взаимодействии третичных фосфинов с гипохлоритами, содержащими группу O—Cl в голове моста, перегруппировываются в стабильные алкоксифосфониевые соли. При проведении реакции в метаноле оптически активные фосфины превращаются в фосфиноксиды с обращенной конфигурацией у атома фосфора (схема 71).

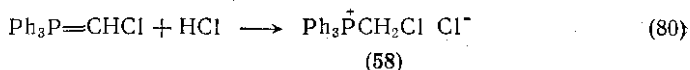
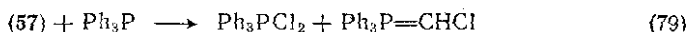
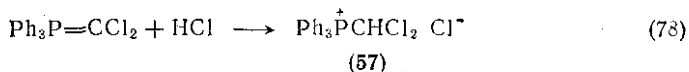
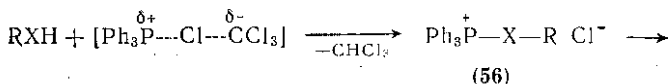


Известны многочисленные примеры нуклеофильных реакций фосфинов с соединениями, содержащими «положительный галоген», т. е. с такими соединениями, в которых образующийся при гетеролином отрыве галогена карбанион стабилизирован резонансом (например, в случае α-галогенкетонов, сложных эфиров, сульфонов и т. д.) или индукционным эффектом заместителей олигалогенпроизводных углеводов, например CCl₄). Струк-

ратом конкурируют собственные реакции «реагента». Достаточно надежно установлено, что первоначальная атака направлена на атом галогена, однако фосфониевая соль (55), которая может быть выделена при реакции трифенилфосфина с CCl_4 , в отсутствие других реагентов быстро взаимодействует со следующей молекулой фосфина, давая стабильный фосфоран (схема 75) [93].



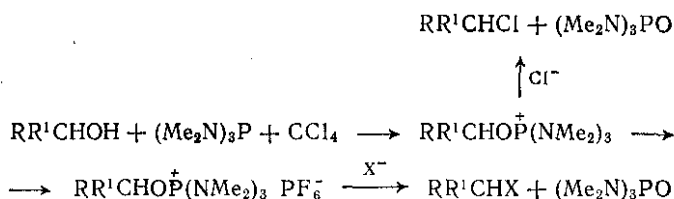
В настоящее время признано [94], что существуют два направления взаимодействия субстрата с «реагентом». Прямая реакция субстрата RXH , содержащего подвижный водород, с промежуточным биполярным комплексом приводит к хлороформу и фосфониевой соли (56), которая при разложении дает алкилхлорид (схема 76). С этим процессом конкурирует реакция прямого хлорирования субстрата трифенилдихлорфосфораном (уравнение 77). Выделяющийся при этом HCl реагирует с находящимися в реакционной среде хлор- и дихлорметилтрифенилфосфоранами, давая выпадающие в осадок соли (58) и (57) соответственно (уравнения 78—80). На долю этих последних реакций, в результате которых не образуется хлороформ, приходится более 95% получаемого алкилхлорида. Вследствие этого более высокие выходы чистых алкилхлоридов достигаются при повышении соотношения трифенилфосфин : тетрачлорметан до $\sim 1,5 : 1$.



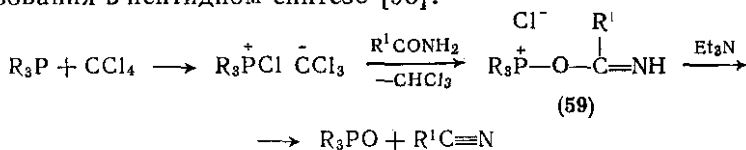
Подобные реакции протекают в столь мягких условиях, что даже такие лабильные спирты, как углеводы, могут быть легко превращены в соответствующие хлориды. Применение трис(диметиламино)фосфина существенно упрощает процесс выделения продуктов, поскольку в этом случае в результате реакции образуется

водорастворимый фосфиноксид. Реакции синтеза галогенидов сопровождаются обращением конфигурации у атома углерода даже в случае субстратов, обычно склонных к рацемизации.

С помощью этих реагентов можно осуществить замещение спиртового гидроксила и на другие нуклеофилы [95]. С этой целью промежуточную алкоксифосфониевую соль обычно переводят в более стабильный гексафторфосфат, при обработке которого необходимым нуклеофилом образуется продукт замещения (схема 81). Возможна избирательная активация одной гидроксильной группы в пропандиоле, а также селективная активация различных гидроксильных групп в углеводах. Подобная активация и замещение протекают без перегруппировок даже в случае систем, склонных к ним, таких, как, например, неопентильная.



При введении в реакционную смесь основания для связывания HCl возможно протекание реакций дегидратации. Первым примером таких превращений явилась реакция дегидратации аминов в нитрилы (уравнение 82). Описан ряд процессов подобного типа [91]: получение изоцианидов из монозамещенных формамидов, карбодиимидов из мочевины, азиридинов из β-аминоспиртов и др. Эти реагенты были использованы также для получения гидридов из карбоновых кислот и амидов из карбоновых кислот и аминов. Последняя реакция детально изучена с целью ее использования в пептидном синтезе [96].

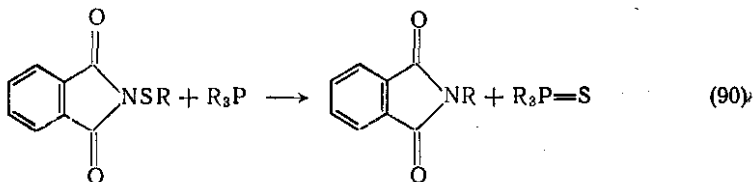
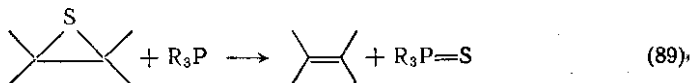
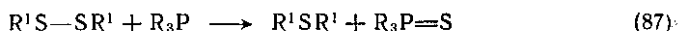
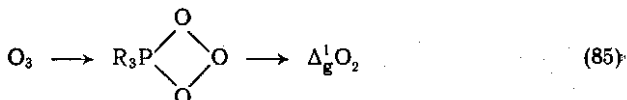
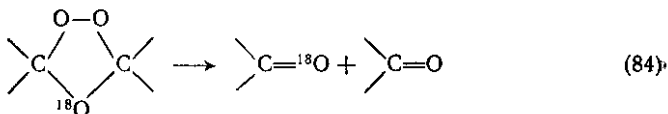
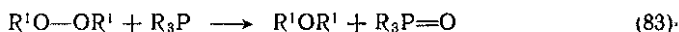


Все реакции этого типа протекают через стадию одновременного присоединения фосфина, тетрахлорметана и третичного азотистого основания к дегидратируемому соединению. Отщепление элементов воды происходит ступенчато. Первоначально образуется аддукт, например (59), который в дальнейшем распадается, давая хлористый водород, фосфиноксид и продукт дегидратации.

Недавно была предложена новая модификация этого метода использования фосфинов, закрепленных на полимерном носителе [97]. Поскольку в данном случае процесс выделения продукта сводится к простым операциям фильтрования и упаривания, метод может найти широкое применение.

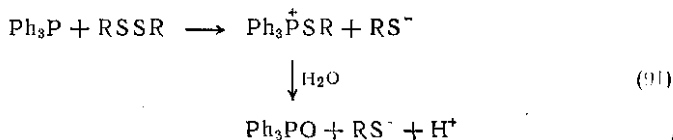
10.2.3.5. Нуклеофильные реакции с кислородом и серой [87]

Многие соединения, содержащие кислород и серу, взаимодействуют в мягких условиях с соединениями фосфора(III); движущей силой таких реакций является высокая энергия образующихся связей $P=O$ и $P=S$. В последние годы эти реакции, и в особенности их применение в синтезе для модификации субстратов путем вытеснения кислорода или серы, привлекают большое внимание и описаны в ряде обзоров [92, 98]. Несколько примеров таких превращений представлено уравнениями 83—90. Более эффективными реагентами по сравнению с фосфинами являются, однако, фосфиты, поэтому подобные реакции подробнее рассмотрены в разд. 10.3.

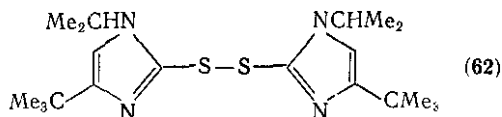
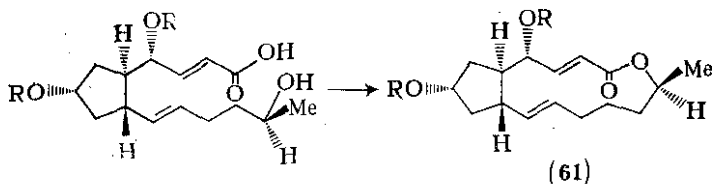
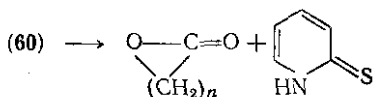
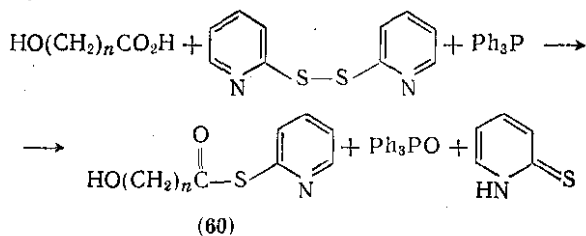


Не вызывает сомнения, что первоначальная атака фосфина направлена на гетероатом; следует отметить возможность взаимодействия промежуточного продукта с дополнительно введенным реагентом, особенно в случае реакций с сульфидами. Так, например, подробно исследованная реакция восстановления диалкилсульфидов трифенилфосфином (уравнение 91) в присутствии воды приводит только к незначительным количествам трифенилфосфинсульфида [99].

Возможность реакции такого промежуточного продукта с карбоновыми кислотами позволяет использовать 2,2'-дипиридилдифосфид и трифенилфосфин для конденсации карбоновых кислот



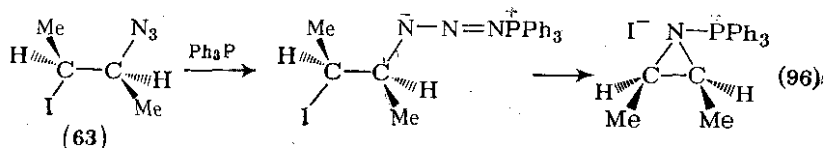
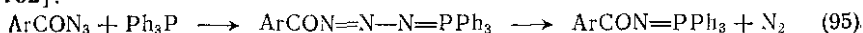
в мягких условиях [100]. Эти реагенты особенно полезны в перитидном синтезе и для превращения ω -гидроксикарбоновых кислот в макроциклические лактоны в нейтральных апротонных условиях. Последняя реакция подробно изучена Кори [101], который показал, что первоначальным продуктом является S-(пиридил-2)тиокарбоксилат (60), далее циклизующийся в макроциклический лактон (уравнения 92, 93). Эта реакция успешно использовалась им в синтезе макролидных антибиотиков, например брефельдин (61) (уравнение 94). Более эффективным реагентом по сравнению с 2,2'-дипиридилдисульфидом является, по-видимому, имидзолдисульфид (62) [101].



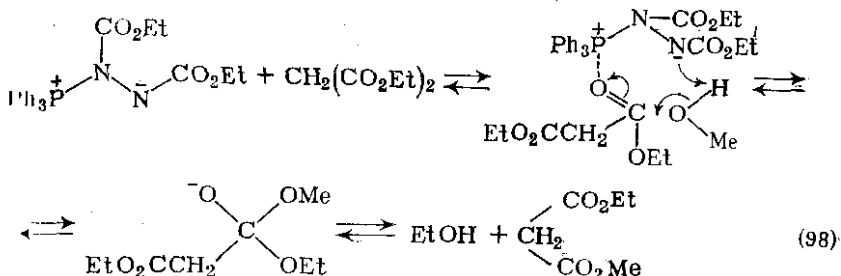
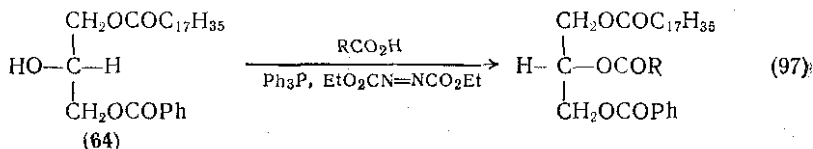
10.2.3.6. Прочие реакции фосфинов

Хорошо исследованы реакции соединений фосфора(III) с соединениями азота. Фосфины обычно реагируют с азидами атома азота, давая фосфазены (уравнение 95), которые во многих случаях могут быть выделены. Для стереоспецифичного синтеза азиридинов использована реакция 2-иодалкилазидов (63).

с трифенилфосфином (уравнение 96), на первой стадии которой протекает, по-видимому, атака фосфина по атому азота азида [102].

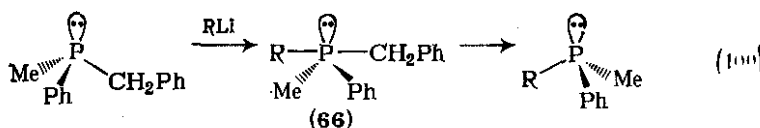
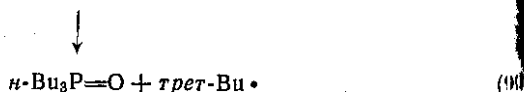
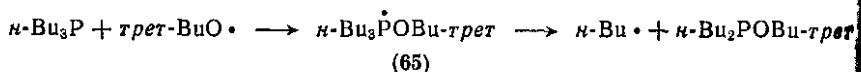


Диэтилазодикарбоксилат (ДАД) и третичные фосфины образуют комплексы, способные активировать гидроксильные группы. При такой активации реакции замещения гидроксила протекают в мягких условиях и не сопровождаются перегруппировками, как показано на примере взаимодействия частично ацилированного глицерина (64) с карбоновыми кислотами в присутствии трифенилфосфина и ДАД (уравнение 97) [103]. Предложен простой метод получения простых алкилариловых эфиров [104] путем обработки спирта фенолом (или енолом) в присутствии третичного фосфина и ДАД. Эта реакция протекает с обращением конфигурации у спиртового атома углерода. Комплексы третичный фосфин-ДАД могут использоваться также для активации карбоксильной группы; примером может служить катализ реакции перэстерификации, протекающей в мягких нейтральных условиях. В этом случае фосфиновый комплекс действует, по-видимому, как бифункциональный катализатор (см. схему 98) [105].



Соединения фосфора(III) вступают в разнообразные радикальные реакции [106]. Присоединение к алкенам фосфиновых радикалов, образующихся путем отрыва водорода от первичных или вторичных фосфинов, уже обсуждалось выше (см. разд. 10.2.1.4). Фосфоранильные радикалы, например (65), получаемые при присоединении радикала к соединению фосфора(III), обычно

реагируют по одному из двух возможных направлений: происходит или α -разрыв, или β -разрыв с образованием связи $P=O$ (или $P=S$) (схема 99).



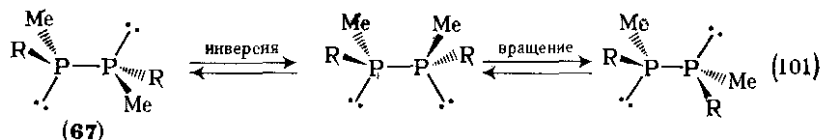
Реакции нуклеофильного замещения в третичных фосфинах под действием литийорганических реагентов (схема 100) сопровождаются полным обращением конфигурации у атома фосфора. Эти реакции можно, по-видимому, рассматривать как классическое S_N2 -замещение, при котором атака нуклеофила направлена со стороны, противоположной уходящей группе, а в предполагаемом анионном переходном состоянии (66) отсутствует псевдозамещение [107].

10.2.4. ПОЛИФОСФИНЫ [108]

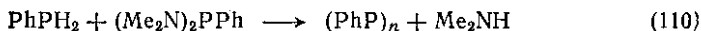
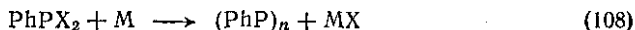
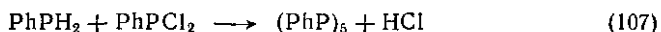
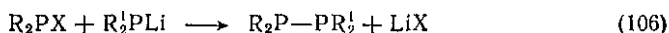
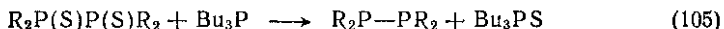
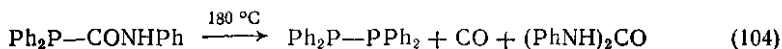
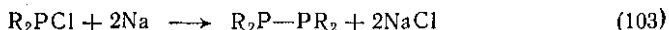
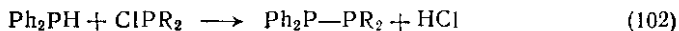
Соединения, содержащие связи $P-P$, можно разделить на группы: элементный фосфор, линейные полифосфины и циклические полифосфины. Линейные полифосфины представлены в основном дифосфинами; три- и высшие линейные полифосфины известны, однако в большинстве случаев эти соединения неустойчивы. Причиной их термической неустойчивости является относительно низкая энергия $P-P$ -связи (~ 200 кДж/моль).

Поскольку каждый атом фосфора имеет как неподеленную пару электронов, так и вакантные $3d$ -орбитали, очевидно существует возможность для π -связывания; о наличии некоторой локализации электронов свидетельствует, по-видимому, интенсивное ультрафиолетовое поглощение этих соединений в УФ-области спектра по сравнению с монофосфинами. Делались попытки измерения барьера вращения вокруг связи $P-P$ в дифосфинах, поскольку этот параметр более точно отражает природу связи между атомами, однако данные об энергии такого вращения пока отсутствуют [109]. Дифосфины типа (67) могут существовать в *мезо*- и (\pm)-диастереомерных формах, обладающих различными спектрами ПМР; однако при повышении температуры эти спектры превращаются в один усредненный спектр. Механизм взаимопревращения диастереомеров включает инверсию конфигурации фосфора и вращение вокруг связи $P-P$ (сх

101). Какая из стадий процесса является медленной, не ясно, однако барьер инверсии в дифосфинах значительно ниже, чем в случае аналогичных монофосфинов, что является, вероятно, следствием стабилизации переходного состояния за счет $p_{\pi}-d_{\pi}$ -связывания [109].



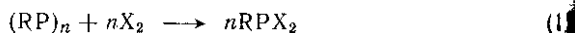
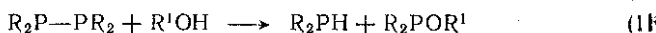
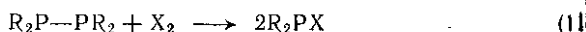
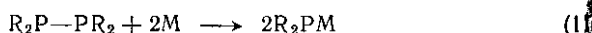
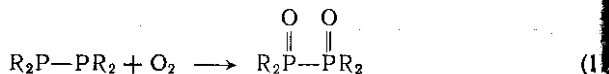
Наиболее широко применяемыми методами для создания P—P-связи являются дегидрогалогенирование (обычно под действием третичного амина) и конденсация в присутствии активных металлов (щелочные металлы, ртуть или магний) (уравнения 102—110). При получении циклополифосфинов реакцией дегидрогалогенирования первичные фосфины могут быть генерированы *in situ* путем восстановления половинного количества дихлорфосфина действием LiAlH_4 . Выходы получаемых таким образом продуктов обычно высоки, однако реакция может протекать неоднозначно. Например, при взаимодействии этилфосфина с этилдихлорфосфином одновременно образуются четырех- и пятичленные циклополифосфины.



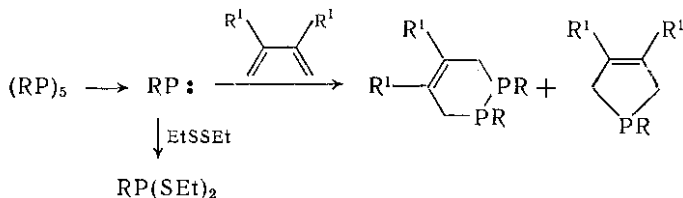
Установление строения циклополифосфинов является достаточно сложной задачей. Циклополифенилфосфин, например, в зависимости от метода получения существует в четырех различных формах, отличающихся, по-видимому, размером цикла; чаще друг образуется цикlopентафенилфосфин. Структурный анализ таких соединений, однако, значительно упростился после недавнего сообщения об использовании спектроскопии ЯМР ^{31}P для определения размера цикла [110]. Для тетрамера $(\text{RP})_4$ в спектре ^{31}P —{ ^1H } содержится единственный сигнал с химическим сдвигом в области $+60—+70$ млн $^{-1}$, тогда как пентамеры $(\text{RP})_5$ дают сложные спектры ЯМР ^{31}P с сигналами в области $-15 \div -20$ млн $^{-1}$.

Полифосфины чрезвычайно чувствительны к действию окислителей; нижние члены ряда воспламеняются на воздухе. Циклопентафенилфосфин в твердом состоянии относительно устойчив, однако достаточно быстро окисляется в растворе.

Результатом большинства реакций полифосфинов, например реакций галогенирования, металлирования и гидролиза, является разрыв P—P-связи (уравнения 111—115). Металлирование циклополифосфинов приводит к сложной смеси тетра-, три-, ди-, монофосфидов. Обсуждение этих реакций выходит за рамки этой главы; подробные данные можно найти в обзоре Майера [108].



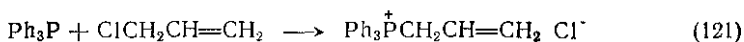
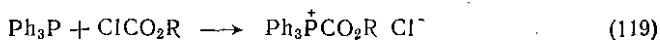
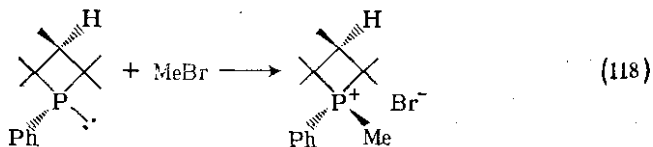
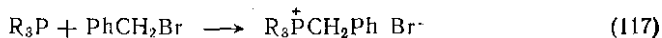
При нагревании циклопентафосфинов выше 160 °C образуются одновалентные фосфиниды $RP\cdot$ — реакционноспособные промежуточные продукты, которые могут быть зафиксированы при действии дисульфидов или диенов (схема 116) [111].



10.2.5. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ФОСФИНИЕВЫХ СОЛЕЙ

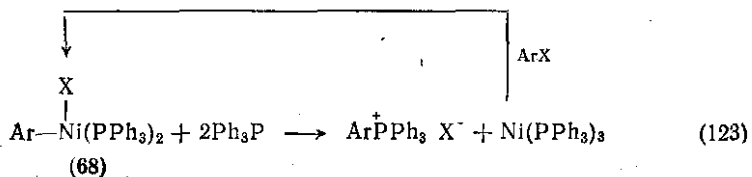
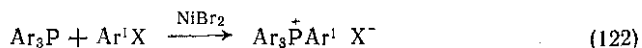
Большинство фосфониевых солей получают кватернизацию фосфинов подходящими алкилгалогенидами. Как и в случае обычных S_N2 -реакций, скорость взаимодействия возрастает при переходе от хлоридов к иодидам. Чаще всего используют первичные алкилгалогениды; взаимодействие с низшими галогенидами протекает легко, при увеличении длины алкильной группы скорость реакции уменьшается. Для кватернизации вторичными галогенидами необходимо проводить реакцию в жестких условиях, например, в запаянной трубке при высокой температуре. Полярные растворители, такие, как муравьиная кислота, ДМФ или ацетонитрил, облегчают реакцию. При наличии в алкилгалогениде электроноакцепторных групп возможны осложнения из-за замедленного протекания нуклеофильной атаки по атому галогена [112], хотя продукты реакции в этом случае могут и не отличаться от продуктов прямого замещения у атома углерода.

м. разд. 10.2.3.4). Характерные примеры реакций получения фосфониевых солей приведены ниже (уравнения 117—121).



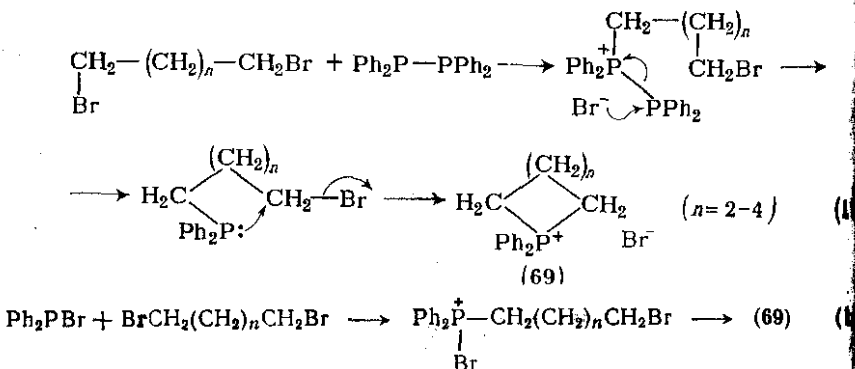
Фосфониевые соли обычно удобнее получать в инертном растворителе. Однако аллилтрифенилфосфонийхлорид получают кипячением трифенилфосфина в избытке аллилхлорида, поскольку продукт, образующийся из эквимольных количеств реагентов в кипящем бензоле, склонен к изомеризации в пропенилтрифенилфосфонийхлорид [113]. Несмотря на возможность прямой кватернизации трифенилфосфина винилбромидом, винилфосфониевые соли удобнее получать обработкой соответствующих хлорэтиловых производных триэтиламиноом [114].

Арилгалогениды, как правило, не взаимодействуют с фосфинами, поэтому для получения тетраарилфосфониевых солей необходимы специальные методы. Наиболее широкое распространение получил метод комплексных солей, основанный на взаимодействии арилгалогенидов с триарилфосфинами в присутствии солей никеля(II) при нагревании (уравнение 122). Кватернизация оптически активных фосфинов этим методом приводит к фосфониевым солям, в которых, несмотря на использование высоких температур, полностью сохраняется конфигурация фосфора [115]. При действии на комплекс (68) трифенилфосфина получается фосфониевая соль и трис(трифенилфосфин)никель, который в присутствии арилгалогенида вступает в реакцию окислительного соединения, давая (68); таким образом, процесс носит каталитический характер (схема 123) и с высокими выходами приводит к фосфониевым солям [116]. Эта реакция достаточно легко

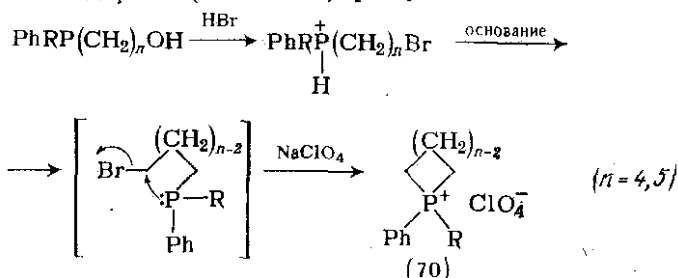


протекает уже в кипящем этаноле, тогда как в первом методе необходимо нагревание до 150—250 °С.

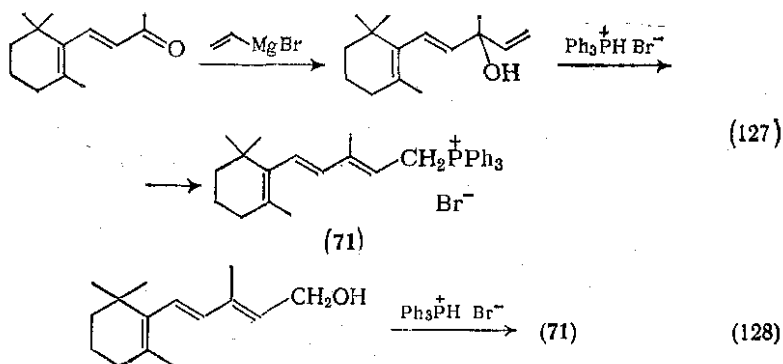
Первичные продукты расщепления дифосфинов алкилгалогенидами в присутствии избытка реагента претерпевают дальнейшую кватернизацию. При взаимодействии тетрафенилдифосфита с α,ω -дибромалканами с высокими выходами получают циклические фосфониевые соли (69) (схема 124). Меркль предположил [117], что образующийся в реакции галогенфосфин способен далее реагировать с избытком дигалогенида, давая дополнительное количество продукта циклизации (69) (уравнение 125).



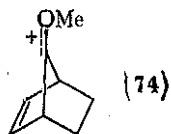
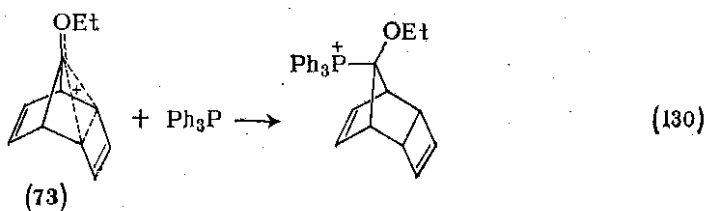
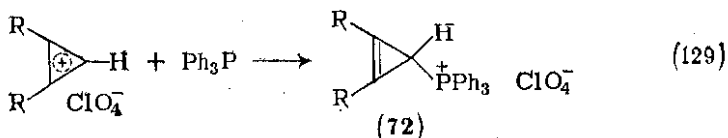
Помимо рассмотренных методов для получения фосфониевых солей используется катализируемая кислотами реакция фосфитов с простыми эфирами или спиртами. Такие реакции особенно ценны в синтезе циклических фосфониевых солей (70), протекающих путем внутримолекулярной конденсации. Соль (70) образуется из ω -гидроксифосфинов при обработке их избытком бромистого водорода (схема 126) [118].



Удобный метод превращения α,β -ненасыщенных кетонов в фосфониевые соли, которые могут быть использованы в реакции Виттига, заключается в последовательной обработке кетона магнийбромидом и трифенилфосфонийбромидом [119] (см., например, схему 127). Фосфониевая соль (71) может быть получена непосредственно из первичного аллилового спирта и трифенилфосфонийбромида (уравнение 128).

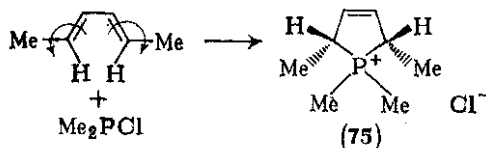


Соли карбениевых ионов легко присоединяются к третичным фосфинам; так, например, при взаимодействии циклопропенилперхлората и трифенилфосфина образуется циклопропенилфосфониевая соль (72) (уравнение 129) [120]. Интересным вариантом такого взаимодействия является реакция трифенилфосфина с ионом (73), приводящая исключительно к фосфониевой соли с *анти*-расположением Ph_3P -группы по отношению к циклобутеновому циклу (уравнение 130), что подтверждает участие циклобутенового цикла, тогда как в случае классического иона (74) образуется смесь стереоизомеров [121].



Присоединение хлорфосфинов к диенам протекает как син-ропный дисротаторный $4s + \omega 2s$ -процесс и приводит к пятичленным циклическим фосфониевым солям; хорошим примером такой реакции является превращение *транс,транс*-гексадиена-2,4

в соль (75) при действии диметилхлорфосфина (уравнение 1 [122]).

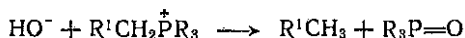
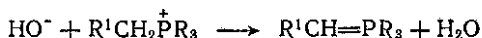
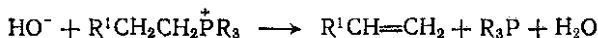
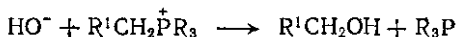


Фосфониевые соли, так же как и аммониевые, имеют тетраэдрическую геометрию, следствием чего является хиральность атома фосфора в фосфониевых солях, имеющих четыре различных заместителя. Для разделения энантиомерных форм используют фракционную кристаллизацию с применением оптически активных анионов, таких, как *D*-(+)-камфорсульфонат или *D*-(α -дибензоилводородтартрат [123]. Таким способом многие соли были получены в оптически активной форме; все они конфигурационно стабильны в растворе.

В настоящее время более общим методом получения оптически активных фосфониевых солей является кватернизация оптически активных фосфинов (см. разд. 10.2.1.6).

10.2.6. РЕАКЦИИ ФОСФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ

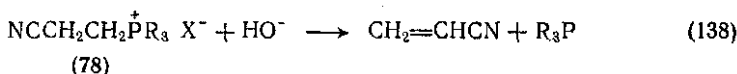
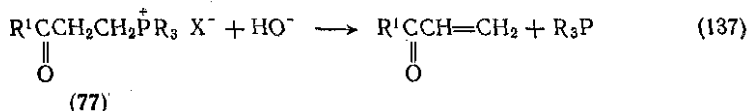
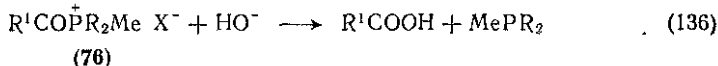
Фосфониевые соли вступают в гораздо более широкий ряд реакций, чем соответствующие аммониевые соли [124]. Это различие обусловлено, вероятно, способностью фосфора, в отличие от азота, образовывать пентакоординационные интермедиаты благодаря его большему атомному радиусу и возможности использования *d*-орбиталей. Возможные типы превращений фосфониевых солей, которые лучше всего иллюстрируются их реакциями с гидроксидом, можно разделить на четыре группы в зависимости от механизма атаки в молекуле фосфониевой соли (уравнения 132–135).



Известно всего несколько примеров реакций, в которых осуществляется атака нуклеофила на α -углеродный атом (уравнение 132). При нагревании фосфониевые соли разлагаются с образованием третичных фосфинов; соли с двумя или более различными заместителями у атома фосфора способны расщепляться по нескольким направлениям, причем способность заместителей к расщеплению в общем случае возрастает в ряду этил < метил < пропил < фенил < бензил параллельно с увеличением

бности к нуклеофильному замещению. Эти различия, однако, велики, поэтому в большинстве случаев образуется смесь продуктов. Реакции подобного типа могут протекать также в том случае, если α -углеродный атом особенно восприимчив к нуклеофильной атаке, как, например, при щелочном гидролизе ацилфосфониевой соли (76); первоначальная атака в этом случае направлена на карбонильную группу, что приводит к образованию фосфина и карбоновой кислоты (уравнение 136) [125].

Все четвертичные аммониевые соли, содержащие в β -положении атом водорода, при действии оснований претерпевают распад по Гофману с образованием алкена и свободного амина. Напротив, при действии оснований на фосфониевые соли эта реакция в большинстве случаев имеет лишь побочное значение и становится основной только при повышенной кислотности β -водорода из-за возможности стабилизации возникающего аниона за счет сопряжения, как, например, в случае солей (77) и (78) (уравнения 137, 138). Последняя реакция использовалась для получения химически активных фосфинов из разделенных на энантимеры фосфониевых солей.



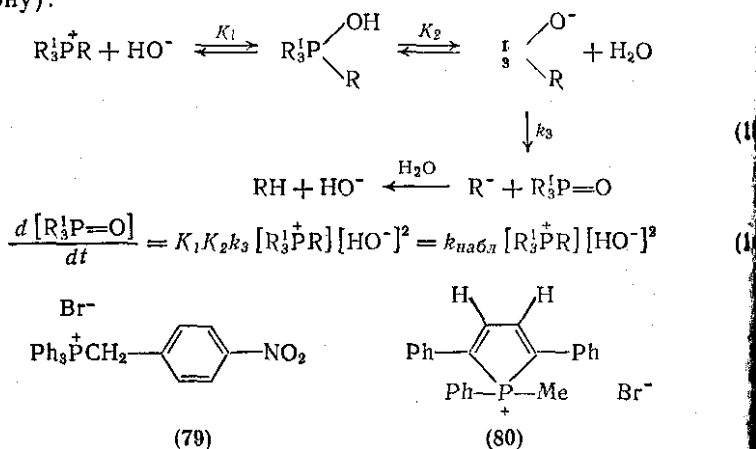
Отщепление в фосфониевых солях α -водорода приводит к или- (см. уравнение 134); подробно эта важная реакция рассмотрена в гл. 10.6. В щелочной среде гидроксид обычно атакует фосфониевые соли по атому фосфора, в результате чего образуется фосфинат и выделяется углеводород (см. уравнение 135). В последние годы большое число работ было посвящено нуклеофильным реакциям у тетраэдрического атома фосфора, в особенности реакциям щелочного гидролиза фосфониевых солей, которые обсуждены в следующем разделе.

10.2.6.1. Щелочной гидролиз

Систематическому исследованию продуктов щелочного гидролиза фосфониевых солей посвящено значительное число работ. Согласно данным, полученным Ингольдом, способность групп к отщеплению уменьшается в следующем ряду: аллил > бензил > фенил > этил. Изучение гидролиза тетраарилфосфониевых солей показало, что арильные группы, содержащие электроноакцепторные заместители, отщепляются легче, чем группы

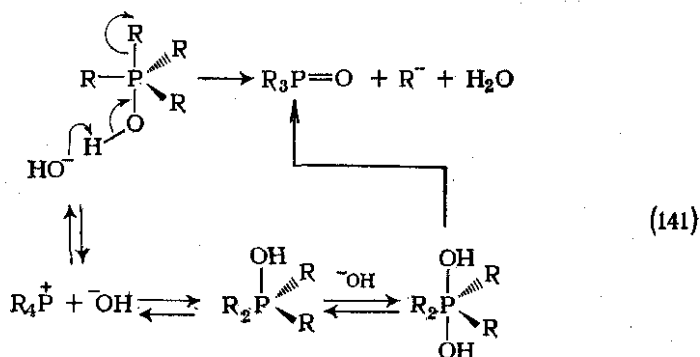
с электронодонорными заместителями, в соответствии с предположением об отщеплении групп, образующих более стабильный анион. Гидролиз фосфониевых солей, содержащих группы, несомненно различающиеся по стабильности образуемых анионов, приводит к смеси углеводородов и фосфиноксидов. Мак-Ивен показал, что относительная склонность данной группы к отщеплению зависит также от природы других имеющихся групп [123], а при гидролизе стерически затрудненных фосфониевых солей могут возникать отклонения от нормальной способности тех или иных групп к отрыву из-за пространственных эффектов [126].

Согласно кинетическим данным реакции гидролиза обычно имеют общий третий порядок: первый — по концентрации фосфониевой соли и второй — по концентрации гидроксид-иона [124]. На основании этих данных Мак-Ивен предложил механизм реакции (схема 139), который принят в настоящее время в качестве рабочей гипотезы. Общее дифференциальное уравнение для скорости реакции представлено уравнением 140. В том случае, если реакция, характеризующаяся k_3 , является лимитирующей, суммарная скорость процесса будет в значительной мере определяться способностью группы R к отщеплению в виде аниона. Если уходящая группа, например *n*-нитробензил или 1,4-дифенилбутadiен-1,3-ил, образует очень стабильный анион, как, например, в случае солей (79) и (80), наблюдается общий второй порядок реакции (первый — по фосфониевой соли и первый — по гидроксид-иону).

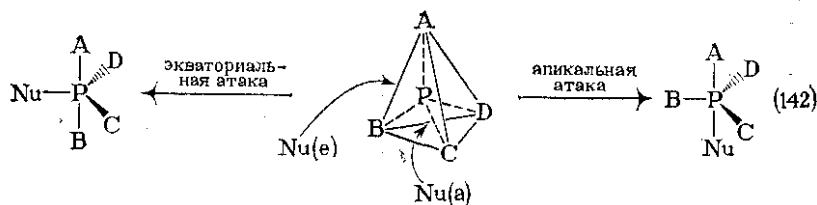


Два варианта общего механизма (см. схему 139), согласующихся с кинетическими и стереохимическими данными (см. ниже), были предложены Мак-Ивеном. Они включают или синхронную атаку второго гидроксид-иона, или образование нестабильного гексакоординационного интермедиата двумя гидроксид-ионами, связанными с атомом фосфора (схема 141). Другими словами, схема механизма реакции включает по

й мере один пентакоординационный или один пентакоордина-
онный и один гексакоординационный промежуточные продукты.
Стереохимический результат щелочного гидролиза фосфониевых
соединений будет определяться структурой, временем жизни и реорга-
низацией лигандов этих промежуточных продуктов.



Большая часть пентакоординационных фосфорафов имеет геотрию тригональной бипирамиды (ТБП), и, хотя заведомые гидр-
сифосфораны до сих пор не выделены*, можно вполне обос-
ванно предположить, что любые пентакоординационные про-
жуточные продукты гидролиза фосфониевых солей также имеют
структуру ТБП. Образование ТБП из тетраэдрического атома
сфора может протекать двумя способами: 1) путем нуклеофиль-
атаки по любому из шести ребер тетраэдра; в этом случае
нуклеofil занимает экваториальное положение (экваториальная
атака), 2) путем атаки по любой из четырех граней тетраэдра,
что приводит к ТБП, в которой нуклеofil занимает апикальное
положение (апикальная атака) (схема 142).



Теоретически возможно также отщепление уходящей группы
из экваториального, так и из апикального положения ТБП,
что приводит к четырем возможным типам замещения, включаю-
щего промежуточное образование ТБП. Стереохимические след-
ствия этого представлены в табл. 10.2.6; здесь учитываются про-
цессы, образующиеся из первоначального пентакоординацион-
ного интермедиата и не принимаются во внимание многочислен-
ные процессы псевдовращения.

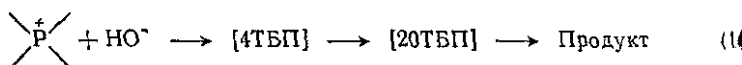
* Гидроксифосфораны в настоящее время получены [166].

Таблица 10.2.6. Стереохимия замещения у тетраэдрического атома фосфора с участием промежуточного продукта типа ТБП

Атака	Отщепление	Стереохимический результат
Апикальная	Апикальное	Инверсия
Апикальная	Экваториальное	Сохранение конфигурации
Экваториальная	Апикальное	То же
Экваториальная	Экваториальное	Инверсия

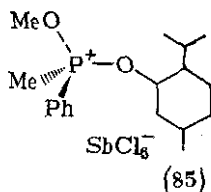
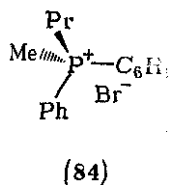
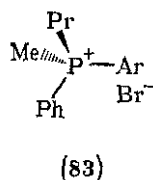
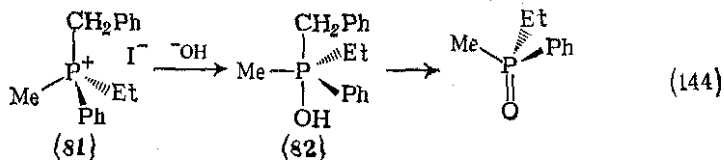
Апикальные связи имеют большую длину и, следовательно, слабее экваториальных, поэтому апикальная атака должна быть предпочтительной, поскольку в этом случае для образования связи не требуется значительного сближения нуклеофила с атомом фосфора. Кроме того, более слабые апикальные связи должны легче разрываться, нежели экваториальные, вследствие чего апикальное отщепление должно быть предпочтительным. Теоретические расчеты относительных энергий для возможных типов атаки фторид-иона на фосфорилфторид показали [128], что апикальная атака через грань FFF выгоднее экваториальной атаки по ребру FF (на 120 кДж/моль). Таким образом, для реакции замещения у тетраэдрического атома фосфора в качестве рабочей гипотезы приняты апикальная атака и апикальное отщепление.

Апикальная атака на тетраэдрический атом фосфора может протекать по четырем различным граням, что приводит к четырем различным фосфоранам. Эти первоначально получающиеся фосфораны могут претерпевать реорганизацию лигандов с образованием при наличии в молекуле пяти различных заместителей 10 энантиомерных пар фосфоранов, каждый из которых может превращаться в продукт реакции (схема 143). Таким образом, результат каждой конкретной реакции замещения будет зависеть от относительной стабильности фосфоранов (см. гл. 10), скорости их превращения. Очевидно, что стереохимический результат щелочного гидролиза фосфониевых солей является прекрасным подтверждением того или иного механизма реакции, поэтому в последние несколько лет в этой области были сосредоточены значительные усилия исследователей.



Щелочной гидролиз ациклических фосфониевых солей может протекать с обращением конфигурации, что было изящно продемонстрировано Мак-Ивеном с сотр. [123] на примере оптически активного бензилметилфенилэтилфосфонийиодида (81), гидролиз которого сопровождается полной инверсией конфигурации. Это вызывает сомнения, что первоначальная атака гидроксид-иона протекает со стороны, противоположной бензильной группе.

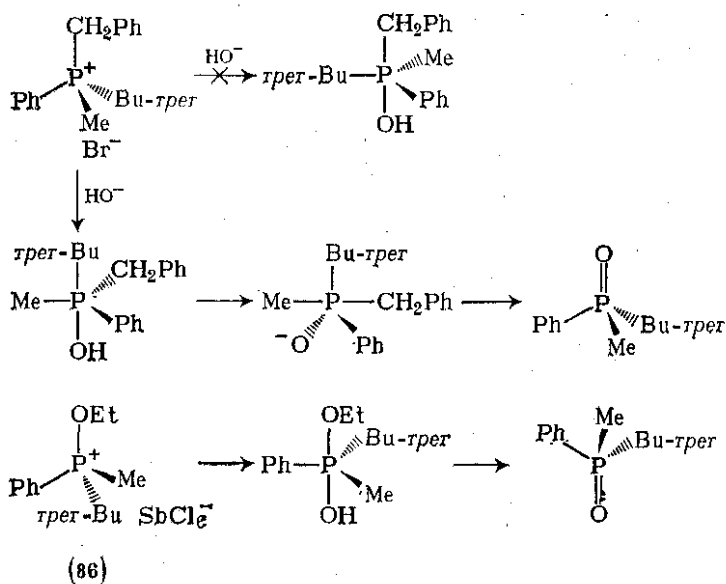
иводит к наиболее стабильному фосфорану (82); последний превращается в фосфиноксид с обращенной конфигурацией (схема 144). Этот эксперимент дает однозначный результат, поскольку бензильная группа имеет наиболее ярко выраженную апиальность по сравнению с другими лигандами у фосфора (м. гл. 10.4). Однако, если способность группы к отщеплению и нуклеофильность лигандов достаточно близки, как, например, в случае интермедиатов, возникающих при щелочном гидролизе алкилфосфониевых солей (83) и (84), может наблюдаться та или иная степень инверсии или сохранения конфигурации [129]. Стереохимический контроль незначителен, следовательно энергетические различия между возможными промежуточными продуктами, которые могут находиться в равновесии за счет процессов псевдоинверсии, должны быть очень малы. Это еще более подчеркивается тем фактом, что стереохимический результат таких реакций зависит от того, проводятся ли они в гомогенной или гетерогенной среде [130].



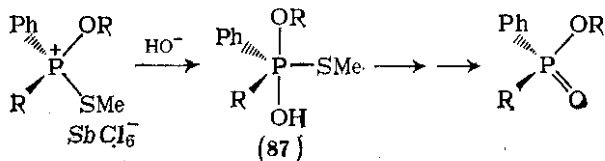
Тщательное исследование соотношения продуктов, получающихся при щелочном гидролизе соли (85), свидетельствует о наличии псевдобрращения и возможного стереохимического контроля образования продуктов, так как атака гидроксид-иона со стороны, противоположной метоксигруппе, кинетически несколько более предпочтительна, чем атака со стороны, противоположной метоксигруппе [131]. Таким образом, стереохимия реакций гидролиза определяется, по-видимому, в первую очередь направлением атаки гидроксид-иона.

Несмотря на то что гидролиз бензилфосфониевых солей протекает обычно с инверсией конфигурации, при наличии в молекуле трет-бутильной группы конфигурация сохраняется. Это обусловлено возникновением значительных пространственных препятствий для подхода нуклеофила при образовании промежуточной соли с трет-бутильной группой в экваториальном положении; поэтому, вероятно, атака гидроксид-иона протекает со стороны,

противоположной *трет*-бутильной группе, что приводит к сохранению конфигурации у атома фосфора (схема 145) [124]. Обращение конфигурации, наблюдаемое при гидролизе алкокси-*трет*-бутилфосфониевой соли (86) приписывается более высокой апикифности уходящей группы (OEt по сравнению с CH₂Ph), что ставляет *трет*-бутильную группу занимать экваториальное положение (схема 146).



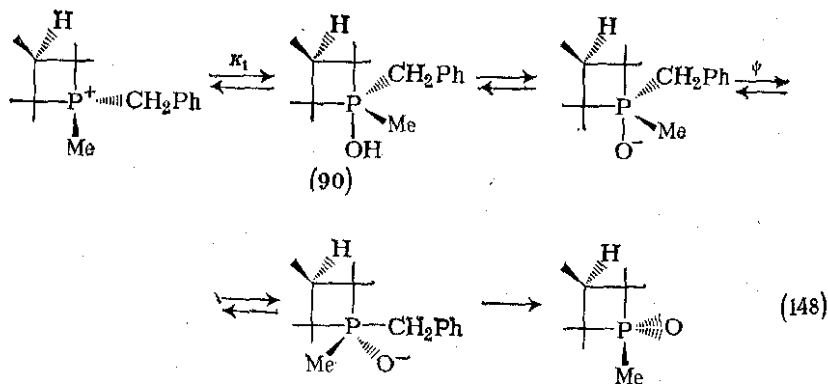
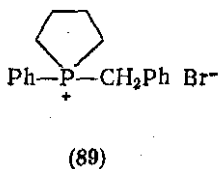
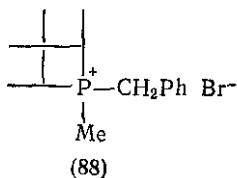
Гидролиз алкокси(метилтио)фосфониевых солей протекает с замещением метилтиогруппы и сохранением конфигурации, согласуется с атакой гидроксид-иона со стороны, противоположной алкоксигруппе, с образованием интермедиата (87), который должен отщеплять SMe-группу из апикального положения по одному псевдовращению (схема 147) [132].



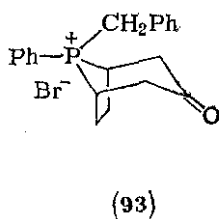
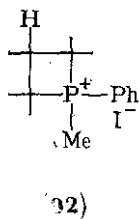
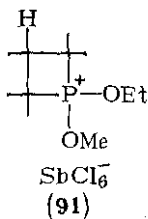
R = Me, Bu-*трет*

Скорость гидролиза фосфониевых солей значительно возрастает, если атом фосфора включен в состав четырех- или пятичленного цикла, как, например, в случае (88) и (89) [133]. Этот эффект отчасти можно объяснить уменьшением напряженности в цикле при переходе к промежуточному продукту с геометрией ТБП, что должно увеличивать K_1 (см. уравнение 140) по сравнению с

ию с ациклическими аналогами; однако чтобы этот эффект действительно имел место, необходимо, чтобы цикл занимал апикально-экваториальное положение в ТБП. Если цикл находится в этом положении, а нуклеофил атакует грань тетраэдра, то, следовательно, любая уходящая группа, не входящая в состав цикла, должна быть экваториальной, как, например, в (90) [134]. Один акт псевдотвращения вокруг неуходящей группы приводит к тому, что цикл по-прежнему занимает апикально-экваториальное положение, а уходящая группа, в данном случае бензильная, становится апикальной, так что при последующем распаде фосфорана образуется фосфиноксид, в котором сохраняется конфигурация у атома фосфора (схема 148).

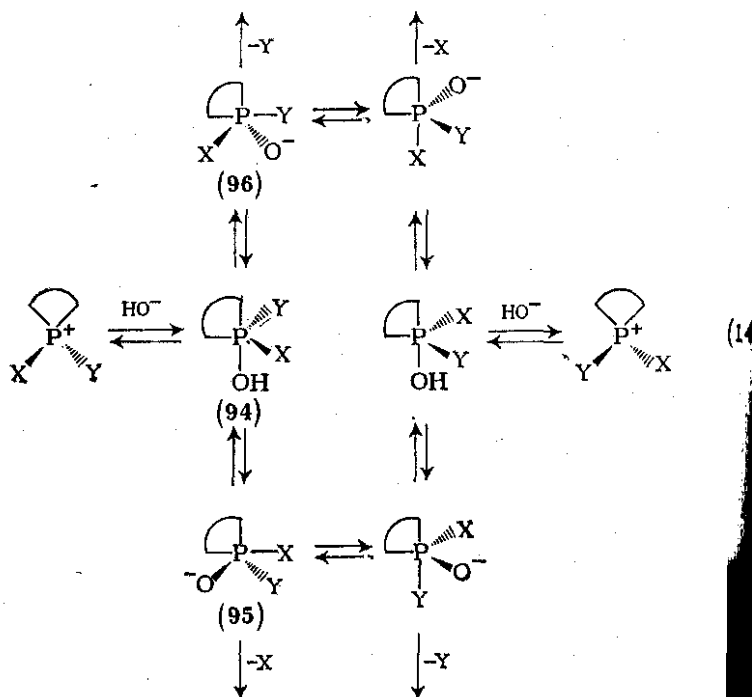


Описано много примеров реакций такого типа, однако имеют обобщения, свидетельствующие о потере в некоторых случаях стереоспецифичности. Это особенно верно тогда, когда имеются небольшие различия в апиофильности экзоциклических групп, как, например, в случае солей (91) — (93).



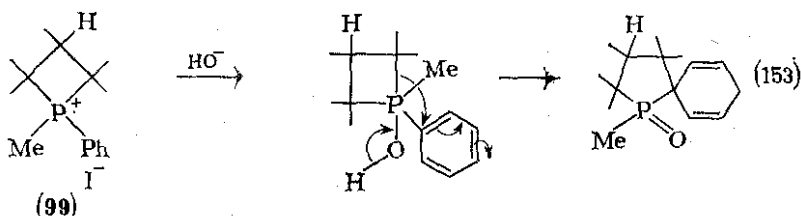
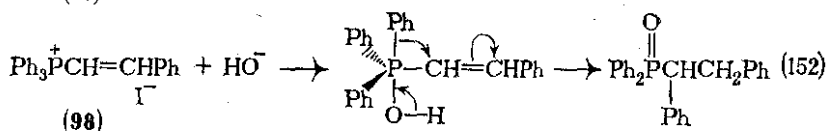
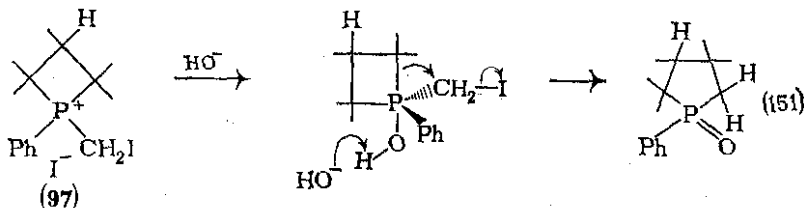
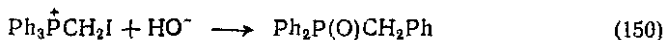
Было выдвинуто предположение, что скорость замещения атома фосфора, входящего в состав малого цикла, как и в случае

ациклических аналогов, зависит от апикофильности замещенной группы [135]. Все реакции подобного типа протекают, вероятно, через интермедиат (94). Замещение будет сопровождаться сохранением конфигурации фосфора, если X обладает значительно более высокой апикофильностью, чем Y [как, например, в (88)], поскольку в этом случае псевдовращение будет преимущественно приводить к (95) с последующим отрывом уходящей группы из апикального положения. Если X и Y имеют сравнимые электроотрицательности, необходимо учитывать альтернативный процесс псевдовращения, приводящий к (96), а также дальнейшее псевдовращение (схема 149). В системах, имеющих близкие свойствам экзоциклические лиганды, связанные с фосфором, конечный состав продуктов будет зависеть от относительного времени жизни различных интермедиатов и способности групп X и Y к отщеплению.

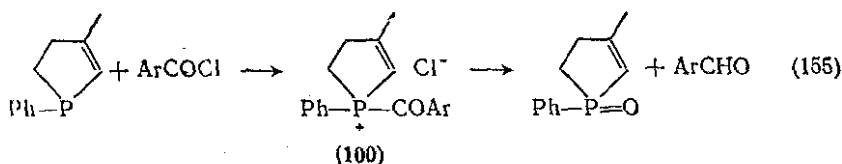
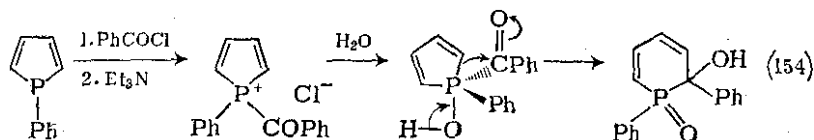


Известен ряд реакций гидролиза фосфониевых солей, сопровождающихся миграцией лиганда на α -углеродный атом, несущую уходящую группу или заместитель, способный стабилизировать отрицательный заряд. Хеллман и Бадер [136] изучили гидролиз ряда галогеналкилфосфониевых солей и показали, что значительное количество продуктов образуется в результате миграции лиганда с фосфора на углерод (уравнение 150). Неудивительно,

поэтому, что гидролиз циклических иодметилфосфониевых солей сопровождается расширением цикла, как, например, в случае (97) (схема 151). Фенильная группа способна к участию в реакциях этого типа как за счет стабилизации отрицательного заряда, например при гидролизе (98) (схема 152), так и за счет непосредственного соучастия, как в случае фосфетаниевой соли (99) (схема 153).



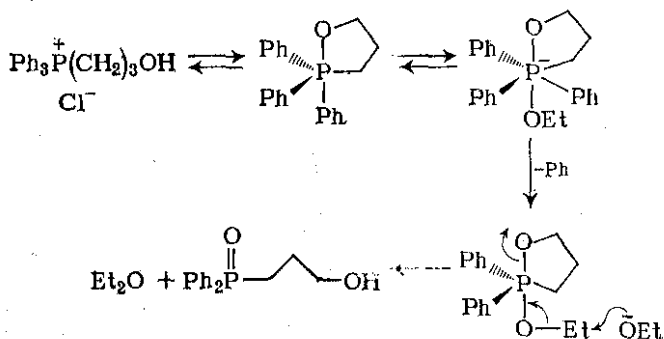
Возможна также миграция лиганда на углерод карбонильной группы, как показано на примере расширения цикла при гидролизе ацилфосфониевых солей, полученных при действии ацилхлоридов на фосфолы (схема 154) [137]. Гидролиз ароилфосфониевых солей (100), образующихся в реакции фосфолонов с хлоридными ангидридами ароматических карбоновых кислот, приводит, однако, не к продуктам расширения цикла, а к ароматическому



альдегиду и фосфиноксиду (схема 155); эта реакция является альтернативой реакции восстановления по Розенмунду [138].

Из рассмотренных реакций видно, что состав продуктов полного гидролиза фосфониевых солей определяется сочетанием различных факторов. Если атом фосфора не входит в состав малого цикла, гидролиз ацилфосфониевых солей осуществляется путем нуклеофильной атаки на углерод карбонильной группы; однако, если фосфор является частью малого цикла, то нуклеофильная атака направлена на атом фосфора вследствие ослабления напряжения в цикле. Когда напряжение цикла велико, например в фосфолах или фосфетанах, происходит расширение цикла; при меньшем напряжении промежуточный продукт имеет большее время жизни, достаточное для перемещения обладающей высокой апикофильностью ацильной группы в апикальное положение и последующего ее отщепления.

В настоящее время известно много органических соединений гексакоординированного фосфора (см. гл. 10.4), и вполне вероятно, что такие соединения в некоторых случаях выступают в качестве промежуточных продуктов или переходных состояний в реакциях нуклеофильного замещения у тетраэдрического атома фосфора. Кинетическое изучение катализируемой этоксид-ионом реакции разложения 3-гидроксипропилтрифенилфосфонийхлорида показало наличие гексакоординационного промежуточного продукта или переходного состояния, образующегося при атаке этаноксид-иона на пентакоординационный промежуточный продукт (схема 156) [139].

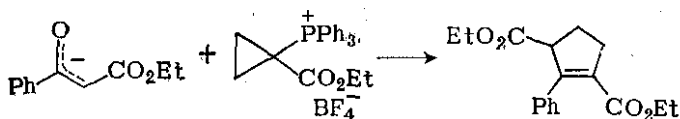
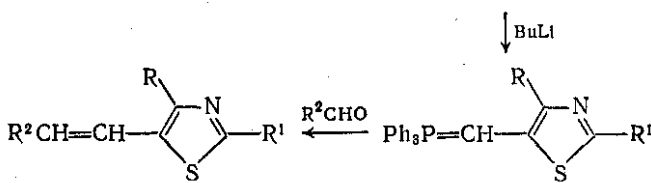
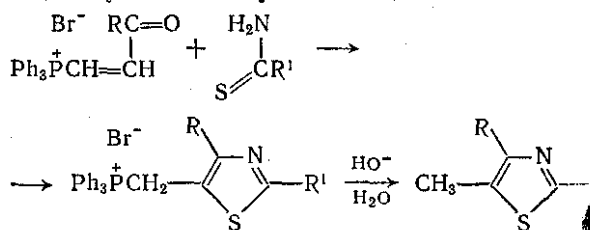


10.2.6.2. Присоединение к винилфосфониевым солям

С момента появления первого сообщения об использовании винилфосфониевых солей в реакции присоединения по Ми [140] значение этих реагентов в синтезе существенно возросло [141]. Использование этих соединений основано на их способности превращаться в илidy при присоединении по двойной связи, образующиеся илidy в свою очередь могут вступать во внутримолекулярную реакцию Виттига с подходящим образом подобранным заместителем.

[illegible]

β -Ацилвинилфосфониевые соли были с успехом использованы для получения гетероциклических соединений [141]. В этих превращениях замыкание цикла осуществляется путем реакции конденсации по карбонильной группе ацильной функции. Фосфор, держащая группировка может быть удалена путем гидролиза или использована в дальнейшем для экзоциклических реакций Виттига. Хорошим примером такого рода превращений может служить синтез производных 1,3-тиазола (схема 164). Аналогично, исходя из амидинов, могут быть получены имидазолы.



(102)

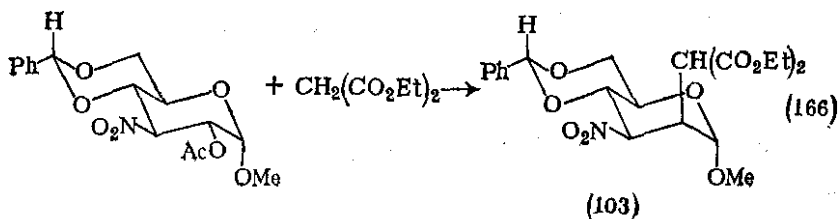
Илиды, образующиеся при обработке бутаденил- и цис-пропилфосфониевых солей нуклеофилами, также широко применяются в синтезе циклических соединений. Циклопропилфосфониевая соль (102) с расположенной нужным образом этоксикарбонильной группой при взаимодействии с подходящими нуклеофилами, например с натриевыми солями енольной формы α - β -кетокислот, с высокими выходами образует продукты циклизации (схема 165). Эти реакции включают, по-видимому, нуклеофильную атаку на геминально активированный циклопропан и последующую внутримолекулярную реакцию Виттига [143].

10.2.6.3. Фосфониевые соли как катализаторы фазового переноса

В последние годы широкое применение нашел новый метод синтеза, основанный на использовании катализаторов фазового переноса в системе двух несмешивающихся растворителей.

обнаружено, что фосфониевые соли, в особенности соли, имеющие четвертичный катион с достаточно высокой молекулярной массой, например трибутилгексадецилфосфонийбромид, являются прекрасными катализаторами в реакциях данного типа. Они особенно удобны как катализаторы реакций замещения алкилгалогенидов неорганическими анионами, окисления алкенов перманганатом и бензoinновой конденсации в водных средах [144]. Получение нестабилизированных илидов можно проводить в растворе дихлорметана при депротонировании водным гидроксидом натрия, а поскольку в этом случае исходная фосфониевая соль сама играет роль катализатора фазового переноса, добавление других солей необязательно. В присутствии альдегидов образующийся илид вступает в реакцию Виттига быстрее, чем протекает гидролиз фосфониевой соли в фосфиноксид.

Использование двухфазных систем позволяет осуществить много интересных превращений, которые в некоторых случаях приводят к продуктам, недоступным при проведении реакций в гомогенных условиях. В качестве примера можно привести стереоспецифичный синтез термодинамически менее стабильных производных моносахаридов с *манно*-конфигурацией, например (103), взаимодействием в двухфазной системе соответствующего нитропроизводного с соединением с активированной метиленовой группой (схема 166) [145].



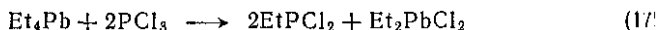
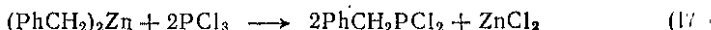
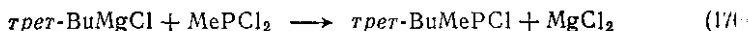
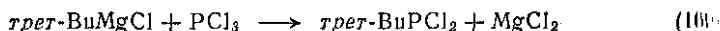
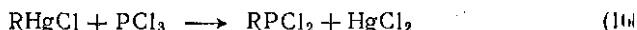
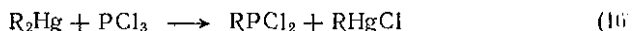
10.2.7. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ГАЛОГЕНФОСФИНОВ

В разд. 10.2.7 и 10.2.8 рассмотрены только соединения типа PX_2 и R_2PX , где R — алкил или арил, а X — галоген. Химия галогенфосфоранов рассмотрена в гл. 10.4, а другие типы соединений, содержащих связи $P-X$ — в соответствующих разделах 10.3 и 10.5, посвященных кислотам фосфора.

Галогенфосфины R_2PX и дигалогенфосфины RPX_2 , а также галогениды фосфора PX_3 являются важными исходными веществами в синтезе разнообразных фосфорорганических соединений; их использование для получения различных типов фосфинов уже обсуждалось выше. Многие другие препаративно важные реакции рассмотрены в разд. 10.2.8. Более подробные сведения читатель сможет найти в двух исчерпывающих обзорах [146, 147].

10.2.7.1. Синтез галогенфосфинов из галогенидов фосфора и металлоорганических соединений

Взаимодействие диалкил- или диарилпроизводных ртути с трихлоридом фосфора в запаянной трубке при нагревании явилось исторически наиболее важным методом получения алифатических и ароматических дигалогенфосфинов (уравнения 167, 168). Образование монохлорфосфинов в этой реакции может быть подавлено использованием избытка трихлорида фосфора. Этот метод может быть применен и для получения хлорфосфинов с одинаковыми или различными заместителями.



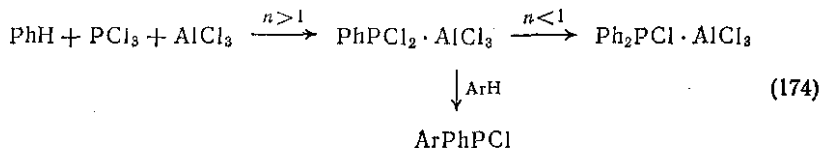
Взаимодействие литийорганических соединений и реактивов Гриньяра с галогенидами фосфора приводит обычно к третичным фосфинам. Тем не менее, если при использовании реакционноспособных литийорганических соединений задерживать реакцию промежуточной стадией как правило невозможно, то в случае реактивов Гриньяра удается остановить превращение на стадии дигалогенфосфина или галогенфосфина, используя низкие температуры или пространственно затрудненные магнийорганические соединения, например *трет*-бутилмагнийхлорид (уравнения 170, 171).

Другой метод контроля степени замещения основан на использовании реактивов Гриньяра менее реакционноспособными, как, например, цинкорганическими соединениями. Бензилдихлорфосфин, например, образуется с прекрасным выходом при взаимодействии трихлорида фосфора и соответствующего цинкорганического соединения (уравнение 171).

Подробно изучено алкилирование галогенидов фосфора реакционноспособными производными свинца. Этот способ, несмотря на токсичность свинецорганических реагентов, весьма удобен для получения некоторых соединений, в частности этилдихлорфосфина. Выходы целевых продуктов очень высоки; реакция протекает ступенчато и приводит в конечном счете к третичному фосфину. Этот метод с успехом используют также для получения несимметрично замещенных моногалогенфосфинов (уравнения 172, 173).

10.2.7.2. Синтез галогенфосфинов из ароматических соединений и галогенидов фосфора(III)

Прекрасным методом получения арилдигалогенфосфинов и арилгалогенфосфинов является реакция Фриделя—Крафтса. Подробно изучено превращение трихлорида фосфора в комплексы фенилдихлорфосфина или дифенилхлорфосфина [148]. На состав продуктов решающее влияние оказывает соотношение трихлорида фосфора и бензола ($n:1$) (схема 174). Несимметричные диарилгалогенфосфины могут быть получены при действии различных аренов на комплексы фенилдихлорфосфина.

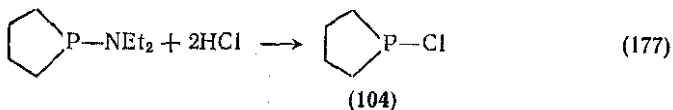
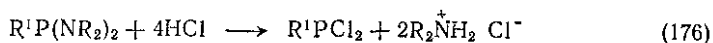
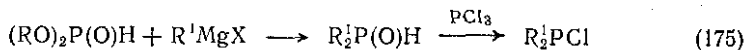


Основным недостатком этого метода является образование достаточно устойчивых комплексов галогенфосфина с трихлоридом алюминия, что может существенно снижать выход. Для разрушения этих комплексов разработано много приемов; наиболее эффективным оказалось прибавление в реакционную смесь фосфорилхлорида или пиридина.

Недавно обнаружена другая, более серьезная трудность. Обычно считалось, что в случае монозамещенных аренов замещение идет в *пара*-положение, однако более тщательные исследования показали, что толуол, например, образует все три возможных изомера.

10.2.7.3. Синтез галогенфосфинов из производных кислот фосфора

Фосфониистая и фосфинистая кислоты существуют обычно в виде тетракоординационных таутомеров $\text{RPH}(\text{O})\text{OH}$ и $\text{R}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$, соответственно, и при прямом хлорировании дают, как правило, ангидриды фосфоновой или фосфиновой кислот. Однако при использовании в качестве хлорирующего агента трихлорида фосфора, эти кислоты превращаются в соответствующие хлорпроизводные фосфора(III). Этот метод широко используется для синтеза монохлорфосфинов, поскольку вторичные фосфиноксиды $\text{R}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ легко могут быть получены из продажных реагентов

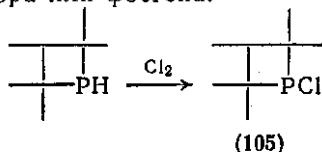


(схема 175) Эфиры фосфонистой и фосфинистой кислот могут быть переведены в соответствующие хлорангидриды действием избытка трихлорида фосфора.

Широкое применение нашла реакция расщепления а фосфонистой и фосфинистой кислот безводным хлористым родом (уравнение 176). Для получения высоких выходов ходимо избегать использования избытка хлористого вод. Наилучшим методом синтеза хлорфосфолана (104) является щепление соответствующего диэтиламинофосфолана (урав 177) [149].

10.2.7.4. Галогенирование фосфинов

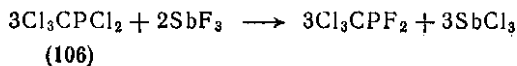
Наилучшим методом синтеза многих первичных и втор фосфинов является восстановление галогенфосфинов. В неко случаях, однако, удобным приемом оказывается обратная ре особенно если фосфин может быть получен другим путем, например, наиболее удобным способом получения хлорфосф (105) является хлорирование соответствующего вторичного фина (уравнение 178) [150]; хорошие выходы получены пр сутствии избытка хлора или фосгена.



10.2.7.5. Реакции обмена галогена

Вследствие доступности хлорфосфинов важным методом чения других галогенидов являются реакции обмена галогени но- и дибромфосфины были получены взаимодействием со ствующих хлоридов с безводным бромистым водородом. Анаа но, при нагревании при высокой температуре дихлорфосфи иодистым водородом образуются диодфосфины. Для прове реакций обмена галогена также были с успехом исполь тетрабромид германия и пропилтриидсилан.

Для получения фторидов используют реакции с трифторо ми сурьмы и мышьяка, однако эти превращения протекаю осложнений лишь с производными, например (106), имею атома фосфора электроноакцепторные группы (уравнение в других случаях за счет окислительно-восстановительного п са образуются фторфосфораны. Последнюю реакцию можн давить, используя в качестве растворителя амин. Однако удобным методом обмена на фтор является взаимодействие ридами щелочных металлов в инертном растворителе.

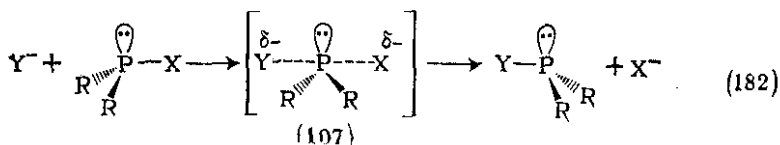
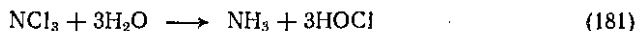
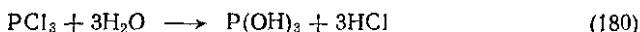


10.2.8. РЕАКЦИИ ГАЛОГЕНФОСФИНОВ

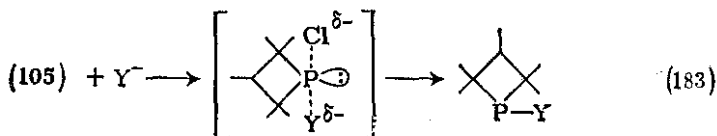
Благодаря наличию в галогенфосфинах как нуклеофильного атома фосфора, так и уходящей группы, присоединенной к этому атому, реакции этого класса соединений весьма разнообразны. Вследствие этого превращения галогенфосфинов удобно подразделить на реакции, в которых фосфор является электрофилом, и реакции, в которых он проявляет нуклеофильные свойства. Такое разграничение не всегда можно провести достаточно четко, особенно в случае реагентов, имеющих одновременно электрофильные и нуклеофильные центры. Известно много реакций, в которых фосфор проявляет бифильные свойства (см. разд. 10.2.8.3); некоторые реакции, в которых фосфор на первой стадии является либо электрофилом, либо нуклеофилом, рассмотрены ниже.

10.2.8.1. Нуклеофильная атака по атому фосфора

При гидролизе трихлорида фосфора образуется фосфористая кислота (уравнение 180), тогда как взаимодействие трихлорида с водой приводит к аммиаку и хлорноватистой (гипохлоритной) кислоте (уравнение 181). Для объяснения такого различия в реакционной способности выдвигались различные предположения, однако наиболее вероятной причиной является способность фосфора стабилизировать путем расширения своей валентной оболочки анионное переходное состояние (107) (схема 182), в котором неподеленная пара электронов находится в экваториальной плоскости.

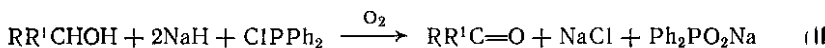
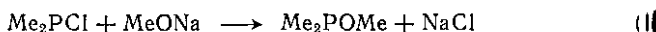
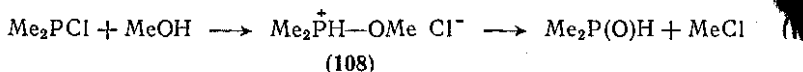


Переходное состояние (107) предполагает обращение конфигурации у атома фосфора, что согласуется с данными о реакциях замещения в хлорфосфетане (105), всегда сопровождающихся инверсией конфигурации у атома фосфора. В этом случае реакция протекает через переходное состояние или промежуточный продукт типа $\text{S}_{\text{N}}2$ с атакующей и уходящей группами в апикальных положениях, несмотря на увеличение пространственного напряжения из-за расположения четырехчленного цикла в диэкваториальной позиции (схема 183) [150].



Атомы галогенов, за исключением фтора, легко замещаются под действием разнообразных нуклеофильных агентов, что дает галогенфосфины удобными исходными соединениями в синтезе многих органических производных фосфора.

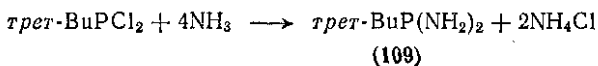
Превращение спиртов в алкилгалогениды при действии галогенидов фосфора является стандартной, вошедшей в учебники химии акцией, протекающей с образованием алкоксифосфониевой соли в качестве промежуточного продукта. Как было продемонстрировано на примере реакции диметилхлорфосфина с метанолом, промежуточная фосфониевая соль (108) при температуре выше -10°C разлагается, давая диметилфосфиноксид и метилхлорид (уравнение 184) [151]. При использовании вместо метанола метоксид натрия фосфониевая соль не образуется, а получается соответствующий эфир (уравнение 185).

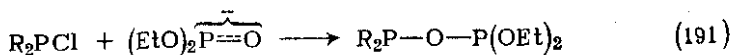
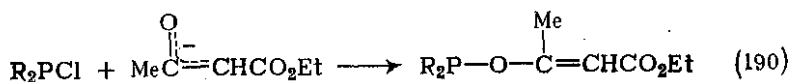
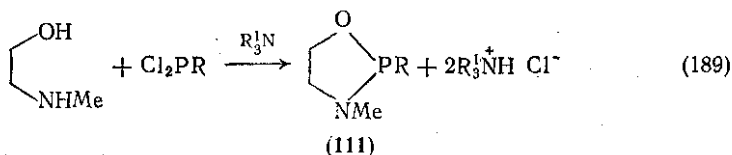
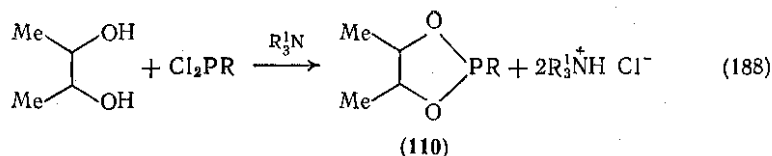


Эфиры, полученные взаимодействием вторичных алкоксифосфинов с диметилхлорфосфином (уравнение 186), легко окисляются кислородом воздуха в присутствии избытка гидрида натрия [152]. Эта реакция представляет собой удобный метод окисления вторичных спиртов, поскольку проводится без выделения промежуточных окисляющихся эфиров.

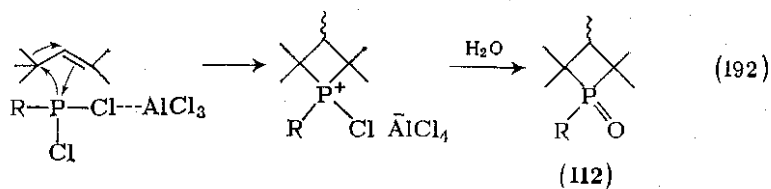
Первичные и вторичные амины также могут замещать галогены в галогенфосфинах, однако в случае первичных аминов для проведения дальнейших реакций, например реакции β-элиминирования (см. гл. 10.6), необходимо соблюдать предосторожности. Аминофосфины, содержащие первичный или вторичный атом азота, труднодоступны; синтез первого алкилдиаминофосфина (111) описан лишь недавно (уравнение 187) [152]. При взаимодействии дигалогенфосфинов с бифункциональными нуклеофилами, например с гликолями и аминокислотами, образуются циклические соединения, например (110) и (111) (уравнения 188, 189). Амидные нуклеофилы обычно реагируют с галогенфосфинами с образованием производных енолов (уравнение 190), а фосфит-анионы реагируют по атому кислорода (уравнение 191).

Описаны также реакции галогенидов фосфора с алкенами. Одной из наиболее полезных реакций данного типа является пр...



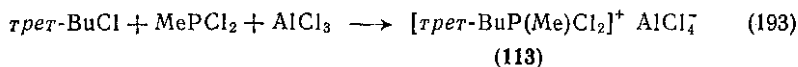


Присоединение галогенидов фосфора к высокозамещенным алкенам в присутствии кислот Льюиса с образованием производных фосфетана (112) (схема 192) [153]. Механизм этой реакции включает, вероятно, нуклеофильное замещение иона галогена и последующую 2-миграцию метильной группы. Стереохимия фосфетаноксидов, образующихся в реакции олефинов с дихлорфосфинами, определяется на стадии гидролиза промежуточного комплекса водой.



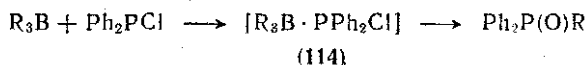
10.2.8.2. Электрофильная атака по атому фосфора

Реакция галогенфосфинов с алкилгалогенидами в присутствии кислот Льюиса, являющаяся удобным методом получения многих фосфорорганических галогенидов, протекает, как было показано, с образованием комплексов 1 : 1 (113) (уравнение 193) [154].

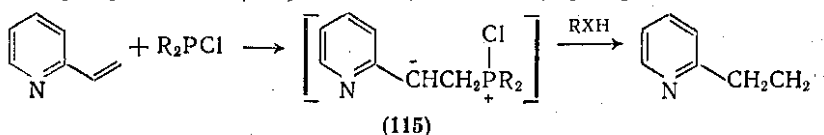


Комплексы (114), образующиеся при взаимодействии с триалкилборанами, могут окисляться кислородом воздуха непосредственно до фосфиноксидов (уравнение 194). Эта реакция представляет собой простой способ превращения галогенфосфинов в

фосфиноксиды, сопровождающийся переносом группы с бор на фосфор [155].

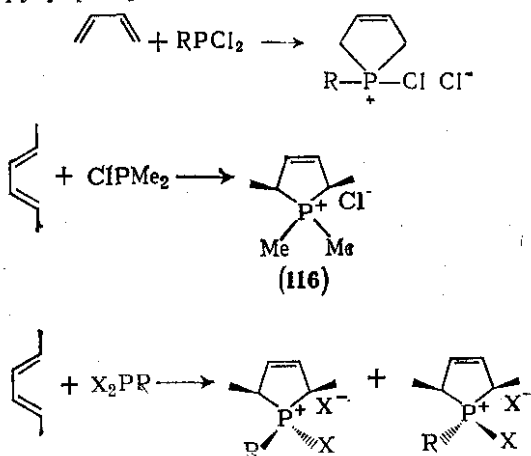


Для ряда галогенфосфинов описаны реакции сопряженного присоединения. Диалкилхлорфосфины, например, присоединяются к 2-винилпиридину, давая оранжевые аддукты (115), разлагающиеся в присутствии доноров протонов с образованием 2-(β-алкилфосфинилэтил)пиридинов (схема 195) [156].



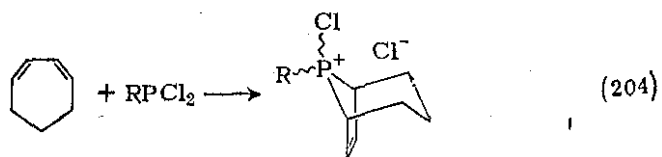
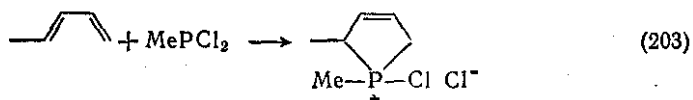
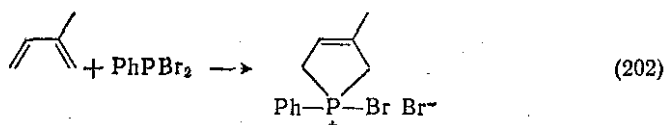
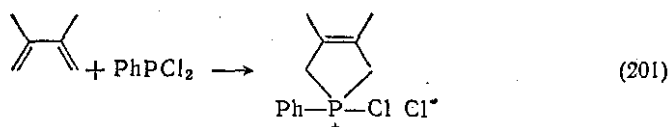
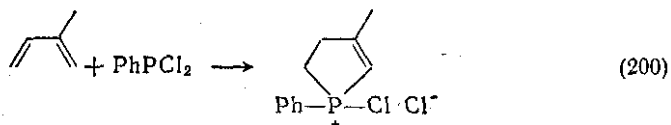
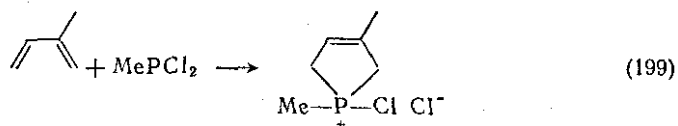
10.2.8.3. Бифильные реакции

Одним из наиболее ценных методов получения пятичл. фосфорсодержащих гетероциклов является впервые описанное Мак-Кормаком конденсация 1,3-диенов с галогенфосфинами (схема 196) [157]. Эти циклизации обладают всеми особенностями, присущими реакции Дильса — Альдера, и протекают было показано, стереоспецифично. Взаимодействие *транс*-, *транс*-сидиена-2,4 с диметилхлорфосфином и дигалогенфосфинами (схема 197, 198) приводит к аддуктам, например (116), в которых метильные группы цикла находятся в *цис*-положении по отношению друг к другу [158].



Согласно данным ЯМР ^{31}P , первоначально образующиеся аддукты диенов с дигалогенфосфинами представляют собой не пентакоординационные фосфораны. Эти соединения чрезвычайно гигроскопичны и неудобны в обращении, поэтому их о

из выделения переводят гидролизом в фосфиноксиды. В эту реакцию вступают разнообразные диены и галогенфосфины (уравнения 199—204). Для получения бициклических фосфорсодержащих производных используют реакцию присоединения галогенфосфинов к циклическим 1,3-диенам, например к циклогептадиену-1,3 [159].

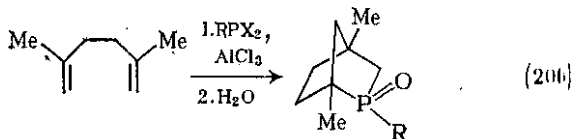
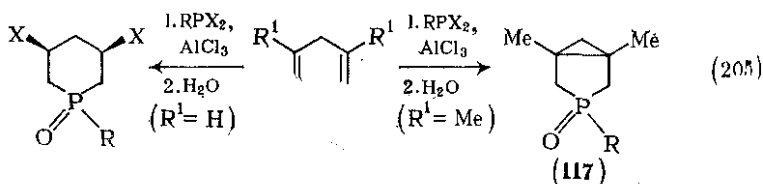


Ранее считали, что все аддукты, образующиеся при взаимодействии диенов с галогенфосфинами, являются производными фосфолен-3 (см. уравнение 196), однако позже, в особенности в работах Кортиса и Корте [158, 160], было показано, что некоторые продукты представляют собой в действительности производные фосфолен-2. Изомеризация зависит от природы галогена, присоединенного к фосфору, а также от характера замещения в исходном диене. Метилдихлорфосфин, например, всегда образует производное фосфолен-3, тогда как фенилдихлорфосфин дает фосфолен-2, за исключением реакций с 2,3-дизамещенными диенами. Фенилбромфосфин, однако, реагирует с диенами с образованием фосфолен-3. Вероятно, в тех случаях, когда присоединенные к фосфору группы являются достаточно электроотрицательными

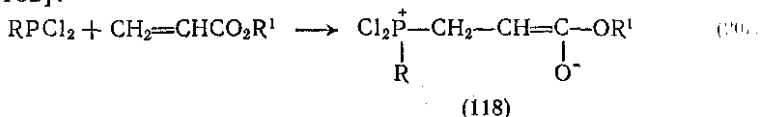
(фенил и хлор в PhPCl_2 в отличие от фенила и брома в PhPBr_2 или метила и хлора в MePCl_2), благодаря активации α -положения становится возможным аллильный сдвиг в первоначально образующемся фосфолене-3.

Для протекания реакции необходимо цисоидное расположение двойных связей в диене, причем геометрия заместителей в положениях 1 и 4 диена оказывает существенное влияние на его реакционную способность. Так, например, *транс*-пентадиен-1,3 взаимодействует с метилдихлорфосфином с образованием соответствующего аддукта, тогда как *цис*-пентадиен-1,3 в тех же условиях в реакцию не вступает [158].

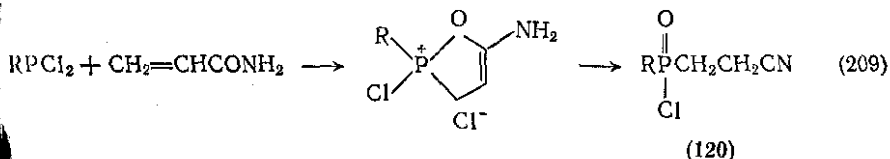
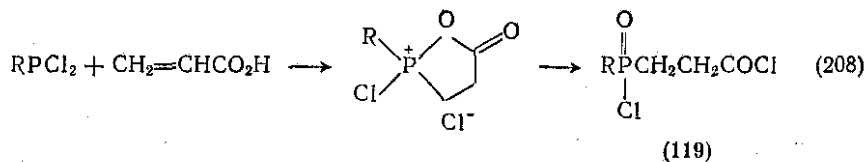
Имеются данные об образовании производных фосфолена при взаимодействии 1,3-диенов с комплексами арилдихлорфосфин — хлорид алюминия [161]. Реакции этих комплексов с сопряженными диенами находят широкое применение в синтезе фосфорсодержащих гетероциклов (уравнения 205, 206). В случае замещенных 1,4-диенов образуются бициклические соединения типа (117), тогда как незамещенный пентадиен-1,4 дает 3,5-дигалогенфосфоринаны (уравнение 205). Из 1,5-диенов неожиданно образуются производные бицикло[2,2,1]гептана в виде смеси энантиомеров (уравнение 206) [161].



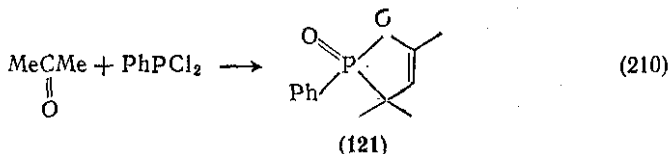
Галогенфосфины вступают также в реакцию Дильса — Алдера с α,β -ненасыщенными кетонами, причем в некоторых случаях первоначально образующиеся аддукты, например (118), были разделены [162].



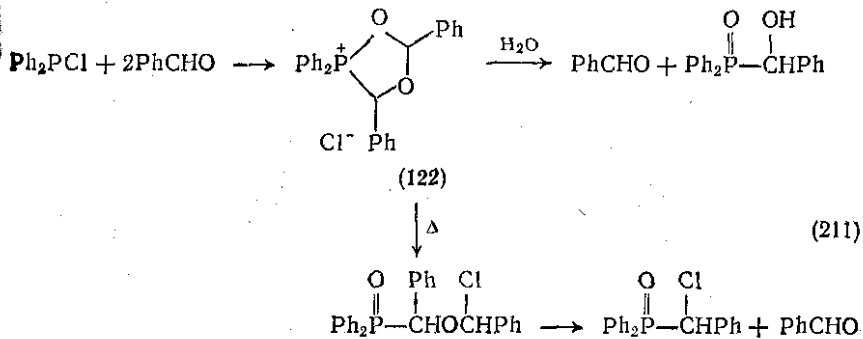
Многие продукты взаимодействия дихлорфосфинов с карбоновой кислотой и ее производными образуются, по-видимому, в результате дальнейшего превращения циклических интермедиатов, как показано на примере превращений акриловой кислоты в хлорангидрид (119) (схема 208) и акриламида в нитрил (120) (схема 209) [163].

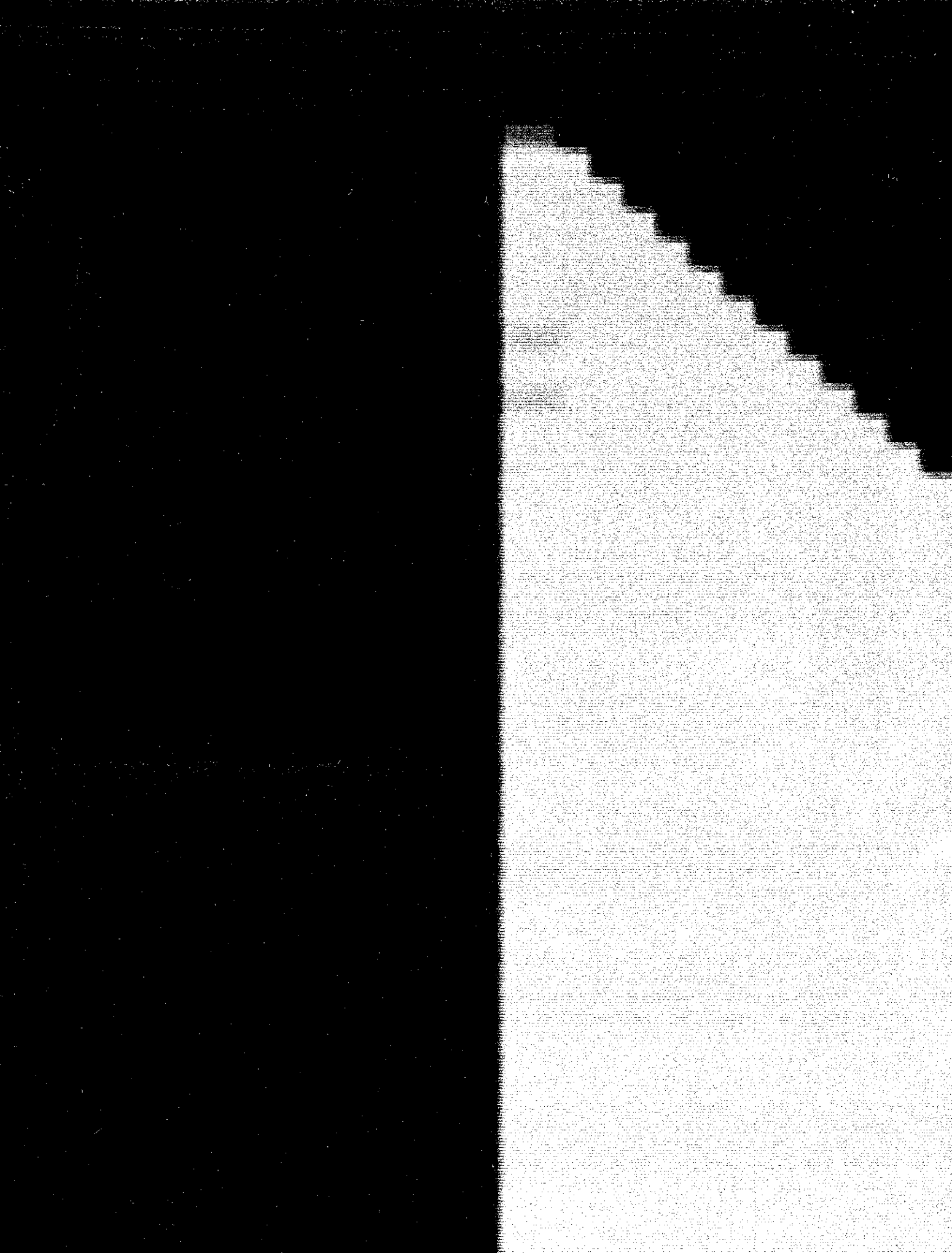


Реакции простых альдегидов и кетонов с галогенфосфинами в некоторых случаях приводят к сложным смесям продуктов; имеющиеся данные позволяют считать, что многие из этих реакций также протекают с участием циклических интермедиатов. При взаимодействии ацетона с фенилди-хлорфосфином образуется аддукт (121) (уравнение 210), имеющий структуру, аналогичную структуре промежуточного продукта в реакции окиси мезитила с галогенфосфинами. Другие простые метилкетоны реагируют аналогичным образом [164].



Для объяснения многих реакций альдегидов с монохлорфосфинами также предполагают образование циклического промежуточного продукта. Так, например, при взаимодействии дифенил-хлорфосфина с бензальдегидом с высоким выходом получается кристаллический продукт, которому приписана структура (122). Гидролиз (122) протекает как показано на схеме 211; при нагревании он может быть превращен в α -хлорфосфиноксид [165].





- зизов, А. П. Пашинкин, Г. В. Дмитриева, Л. Л. Тузова, В. К. Хайруллин, А. Н. Пудовик. — ЖОХ, 1972, 42, 1730].
164. S. Kh. Nurtidinov, R. S. Khairullin, V. S. Tsvunin, T. V. Zyкова, G. Kh. dinov, and G. Kh. Kamai, Zhur. obshchei Khim., 1970, 40, 2377; [С. Х. динов, Р. С. Хайруллин, В. С. Цивунин, Т. В. Зыкова, Г. Х. Камай. — ЖОХ, 1970, 40, 2377].
165. N. J. De'ath, J. A. Miller, and M. J. Nunn, Tetrahedron Letters, 1973, 166. F. Ramirez, M. Wowakowski, and J. F. Maracek, J. Amer. Chem. Soc., 99, 4515.

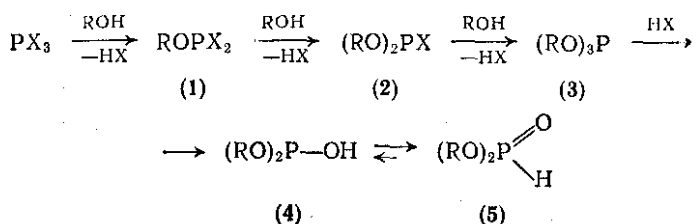
10.3. ПРОИЗВОДНЫЕ ФОСФОРИСТОЙ КИСЛОТЫ

P. C. ЭДМУНДСОН (University of Bradford)

10.3.1. ГАЛОГЕН- И АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ФОСФОРИСТОЙ КИСЛОТЫ [1—9]

При взаимодействии спиртов с трихлоридом фосфора протекает сложный ряд последовательных и параллельных реакций, в результате которых образуются алкилдихлорфосфиты (1; X = Cl), диалкилхлорфосфиты (2; X = Cl) и, наконец, в специальных условиях — триалкилфосфиты (3) (схема 1).

Трибромид фосфора ведет себя аналогично, однако и трифторид, ни триодид так не реагируют; фенолы образуют арены, аналоги соединений (1) — (3); аналогичные ряды производят тиолы и амины. Такие галоген- и азотсодержащие производные фосфористой кислоты играют важную роль как промежуточные продукты в синтезе других соединений фосфора (III) и соединений четырехкоординированного фосфора. В последние годы эти соединения с большим успехом используются в органическом синтезе.



X = Cl, Br

10.3.1.1. Синтез галогенфосфитов реакцией тригалогенида фосфора со спиртами, фенолами и их тиоаналогами

Благодаря проводившимся на протяжении многих лет исследованиям была установлена основная особенность реакций, протекающих при смешении трихлорида или трибромид фосфора со спиртами или фенолами. Результаты этих ра

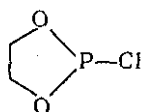
идно демонстрируют одно важное свойство трехвалентного фосфора, а именно его электрофильность.

Результат реакций тригалогенидов фосфора со спиртами определяется прежде всего природой галогена, реакционной способностью гидроксильных групп, а также наличием или отсутствием подходящего реагента для связывания выделяющегося галогеноводорода. Необходимо подчеркнуть, что старое правило (Рошенко, 1897 г.), согласно которому только первичные спирты образуют фосфорсодержащие продукты, тогда как вторичные и третичные спирты дают соответственно алкены и алкилгалогениды, не является общим. На направление реакции оказывают влияние пространственные факторы в самом гидроксильном соединении, а также порядок смешения реагентов, поскольку он влияет на состав реакционной смеси в каждый данный момент времени. В отсутствие акцептора хлористого водорода при добавлении первичных или вторичных спиртов «средней» реакционной способности к трихлориду или трибромиду фосфора протекает последовательное замещение галогена, в результате чего было образуется алкилдигалогенфосфит (1), более медленно претворяющийся в диалкилгалогенфосфит (2) (см. схему 1). На этих стадиях выделяется галогеноводород; на третьей стадии выделения галогеноводорода не происходит из-за дезалкилирования триэфира (3) в диалкилфосфит (4), которое протекает чрезвычайно быстро даже при -10°C , в результате чего выделяется триэфир в этих условиях обычно невозможно. Тринеопентилфосфит является исключением из-за его устойчивости к дезалкилированию под действием хлористого водорода вследствие пространственного влияния объемистых алкильных групп и может быть получен даже в отсутствие акцептора галогеноводорода.

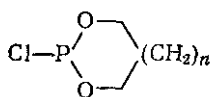
Дихлорфосфиты и хлорфосфиты — производные первичных и второй части вторичных спиртов термически устойчивы; производные спиртов бензильного типа могут разлагаться при высоких температурах. В случае третичных спиртов при отсутствии надлежащего соблюдения экспериментальных условий образуются значительные количества алкилхлоридов.

При взаимодействии необходимого количества алкандиола с трихлоридом фосфора, иногда в растворителе, с высокими температурами образуются циклические хлорфосфиты, например 2-хлор-1,3,2-диоксафосфолан (6) и 2-хлор-1,3,2-диоксафосфоринан (7; см. 1). Соединение типа (7) с наибольшим размером цикла, соответствующим пропановому к настоящему времени, имеет $n = 10$. При наличии заместителей у атомов углерода цикла появляется возможность геометрической изомерии таких циклических хлорфосфитов; изомеры были выделены, некоторые из них в стереохимически чистом виде. В большинстве случаев они отличаются конфигурацией атома фосфора; поскольку эпимеризация, по-видимому, происходит лишь в кислых условиях, то присутствие

акцептора галогеноводорода может влиять на стереоизомерный состав образующихся циклических продуктов.

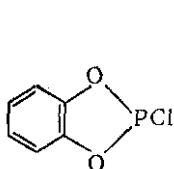


(6)

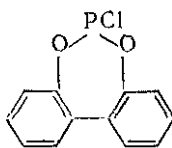


(7)

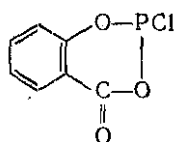
При взаимодействии с фенолами вследствие меньшей электронной плотности на атоме кислорода и устойчивости связи С(арил) — О к нуклеофильным атакам скорости представленных на схеме 1 реакций уменьшаются, что облегчает их контроль. Тем не менее выходы дихлорфосфитов и хлорфосфитов обычно ниже, в случае алкильных производных, хотя и могут быть несколько увеличены введением катализаторов — хлоридов металлов, например хлоридов магния или калия. Двухатомные фенолы соответствующей структуры дают циклические хлорфосфиты. Так, например, из пирокатехина получается 2-хлорбензодиоксафосфит (8), а из 2,2'-дигидроксифенила — 2-хлордифенбензо[с,е]-1,3,2-оксафосфин (9); эти соединения были подробно изучены шютцем в начале века. Из салициловой кислоты синтезируют 2-хлор-4Н-1,3,2-бензодиоксафосфоринанон-4 (10) [10].



(8)



(9)



(10)

При использовании PBr_3 более высокая нуклеофильность и большая растворимость бромистого водорода в фосфорорганических реагентах и продуктах затрудняют контроль приведенных на схеме 1 реакций. Лишь в сравнительно небольшом числе случаев удается выделить дибромфосфиты (1; $X = Br$) и бромфосфиты (2; $X = Br$), не загрязненные продуктами дезалкилирования, хотя бы и незначительного. Бутилдибромфосфит, например, устойчив при $100^\circ C$, однако при более высоких температурах распадается, давая бромбутан; дибутилбромфосфит разлагается уже при комнатной температуре. Однако некоторые арильные производные, в том числе бромсодержащие аналоги соединений (10), достаточно устойчивы.

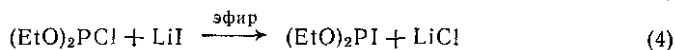
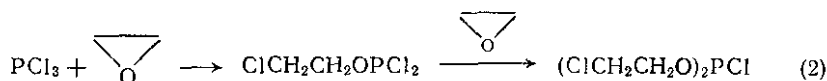
Как и следовало ожидать, иодсодержащие аналоги соединений (1) и (2) еще менее стабильны. Какие-либо прямые данные в пользу реализации схемы 1 при смешении спиртов с PI_3

утствуют, а немногие известные иодпроизводные были синтезированы другими методами.

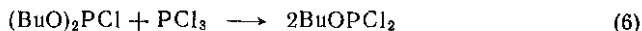
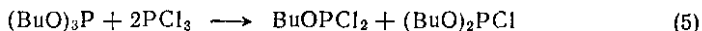
Как алифатические, так и ароматические тиолы образуют эфиры дигалоген- и галогентиофосфористых кислот, т. е. тиоаналоги соединений (1) и (2), а также (6) — (10); однако в отличие от спиртов в данном случае возможно осуществление без заметного дезалкилирования третьей стадии процесса, что непосредственно приводит к триэфирам $(RS)_3P$.

10.3.1.2. Другие пути синтеза галогенфосфитов

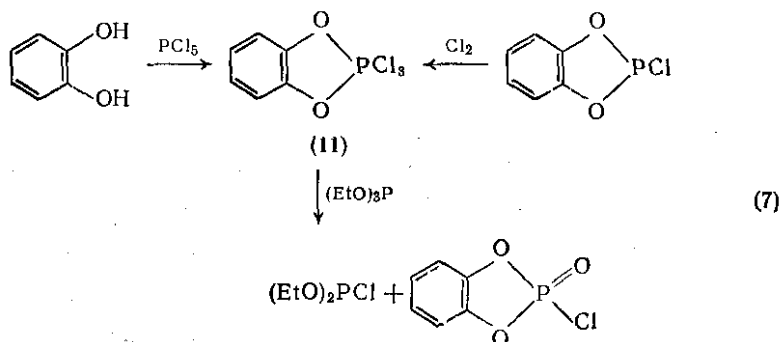
Для получения галогенпроизводных фосфористой кислоты были использованы и многие другие реакции, как в силу необходимости (в случае иодидов), так и по соображениям практического удобства, например чтобы избежать трудностей, возникающих при разделении продуктов с близкими температурами кипения. Эти методы включают алкилирование тригалогенидов фосфора эпоксидами и реакции обмена галогена (уравнения 2—4).



Реакции обмена между галогенидами фосфора и триэфирами фосфористой кислоты (уравнения 5, 6) быстро протекают при температурах перегонки.

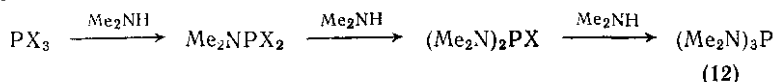


Прекрасный метод получения диэтилхлорфосфита, свободного диэтилдихлорфосфита, основан на использовании в реакции обмена пентакоординационного трихлорида (II) (схема 7) [11].



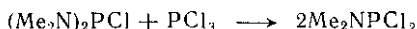
10.3.1.3. Синтез азотсодержащих производных фосфористой кислоты

Для синтеза этих соединений обычно используют реакции галогенидов фосфора с аминами [12, 13]. С точки зрения суммарной стехиометрии, реакции, протекающие при взаимодействии вторичных аминов с трихлоридом или трибромидом фосфора формально сходны с реакциями тригалогенидов фосфора с окисильными соединениями; для диметиламина эти превращения представлены на схеме 8.

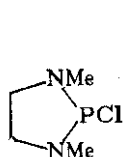


X = Cl, Br

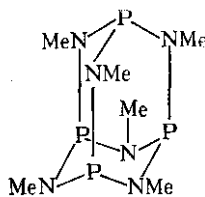
Реакция останавливается на стадии образования трис(диметиламино)фосфина (12) [14]; обратного дезаминирования, аналогичного дезалкилированию (см. схему 1), не наблюдается. На подходящих диаминоалканов или диаминоаренов образуются циклические соединения, например 1,3-диметил-2-хлор-1,3,2-диазафосфолидин (13). В отдельных случаях могут быть использованы реакции обмена, аналогичные реакциям, применяемым для получения кислородсодержащих соединений (уравнение 9).



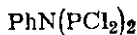
Более сложными являются реакции с участием первичных аминов. Некоторые простые алифатические амины реагируют с трихлоридом фосфора, давая амидодихлорфосфиты RNHPCl_2 , которые в зависимости от используемого амина либо разлагаются при перегонке, либо могут быть перегнаны без разложения. При использовании гидрохлоридов аминов возможно образование продуктов



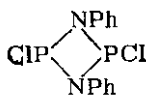
(13)



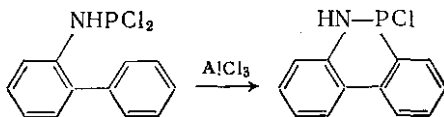
(14)



(15)



(16)



(17)

(18)

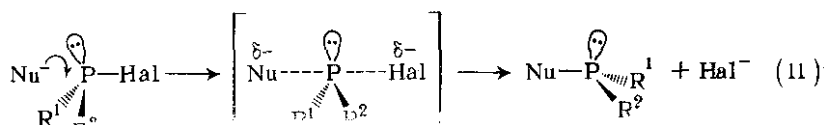
(10)

других типов. Метиламин образует необычное каркасное соединение (14); анилин, как и его гидрохлорид, дает тетрафторид (16)

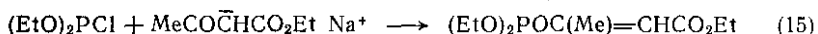
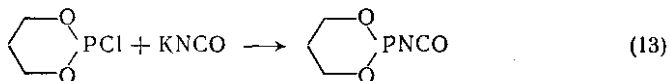
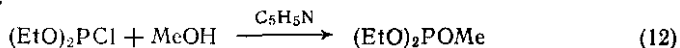
или циклическое соединение (16), которое является циклическим димером соединения $\text{PhN}=\text{PCl}$, образующегося при отщеплении HCl из ожидаемого дихлорида PhNHPCl_2 . Первоначальному продукту взаимодействия трихлорида фосфора с 2-аминобифенилом приписывается структура (17), поскольку в присутствии трихлорида алюминия протекает циклизация с образованием 2-хлор-1,2-дигидродибензо[*c,e*]-1,2-азафосфорина (18) (уравнение 10).

10.3.1.4. Свойства связи фосфор (III) — галоген

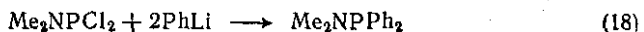
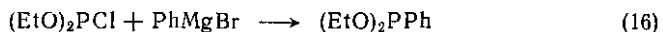
В настоящее время, по-видимому, общепринято, что механизм нуклеофильной атаки на атом фосфора и разрыва связи фосфор(III) — галоген аналогичен механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ у насыщенного атома углерода и обозначается поэтому как $\text{S}_{\text{N}}2(\text{P})$ -замещение галогена (схема 11); как уже упоминалось, в этой реакции фосфор выступает в роли электрофила.



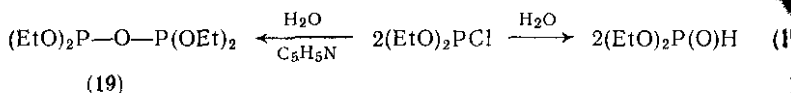
Примерами подобных реакций замещения могут служить реакции образования симметричных или смешанных эфиров (уравнение 12), изоцианато- (уравнение 13) и циано- (уравнение 14) производных, а также взаимодействие с амбидентными нуклеофилами (уравнение 15).



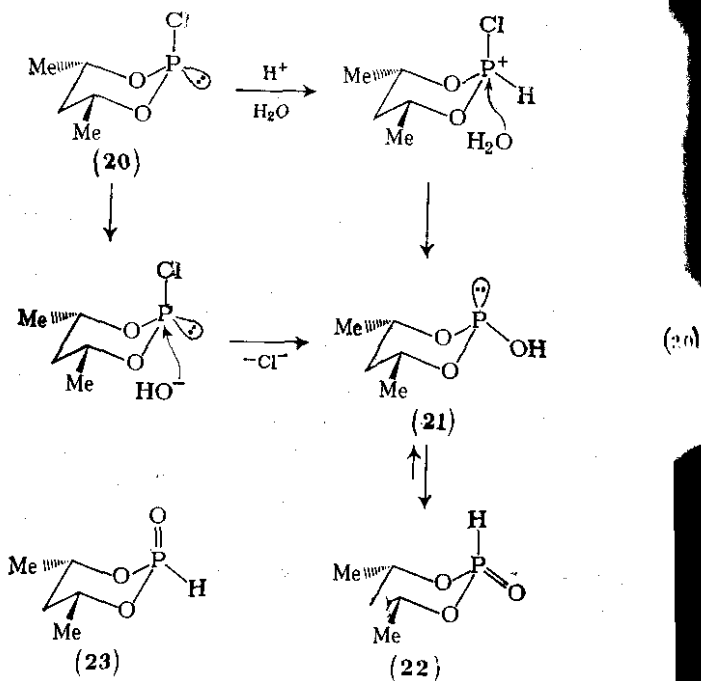
Реакции замещения галогена под действием металлоорганических реагентов (уравнения 16—18) протекают даже в лучших случаях лишь с умеренными выходами, а реакции с магниевыми и литийорганическими соединениями осложняются кроме того расщеплением связи $\text{P}-\text{O}$; даже связь $\text{P}-\text{N}$ не является в этих условиях абсолютно устойчивой [15].



Особенно важным является замещение галогена под действием воды (схема 19): эта реакция гидролиза в зависимости от соотношения реагентов приводит или к вторичным фосфитам (точнее считать эти соединения производными тетракоординированного фосфора, см. разд. 10.3.2.4)* [16], или к пирофосфитам (19), которые можно рассматривать как ангидриды вторичных фосфитов (4). При использовании вместо воды сероводорода образуются серусодержащие аналоги (4) и (19).



Сtereoхимическое направление замещения галогена в хлоридных производных фосфористой кислоты изучено на примере конфигурации



* Строго говоря, термины вторичный фосфит и диорганфосфит применимы лишь к соединениям типа $(\text{RO})_2\text{P}-\text{OH}$, содержащим трехкоординированный атом фосфора. Однако эти соединения практически полностью существуют в форме $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ с тетракоординированным атомом фосфора; соединения подобной структуры следует называть диорганфосфонатами (см. разд. 10.1.2). Тем не менее в дальнейшем соединения типа $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ в соответствии со сложившейся в отечественной литературе традицией мы будем называть диорганфосфитами или вторичными фосфитами. — Прим. перев.

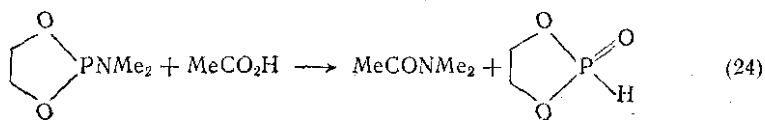
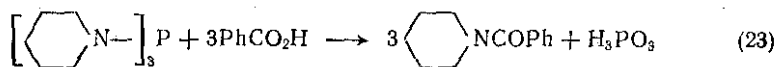
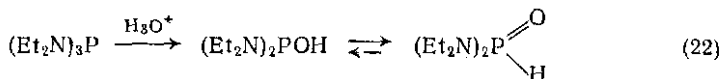
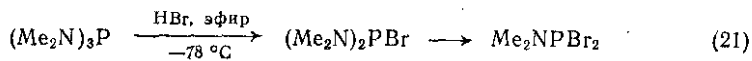
рационно стабильных 2-хлор-1,3,2-диоксафосфоринанов [17], а именно в ряду 4,6-диметилпроизводных (схема 20). Мосбо и Веркейд [18] гидролизом хлорфосфита (20) получили стереоизомерные продукты (21) \rightleftharpoons (22) и (23) в соотношении $\sim 70:30$. Эти эимерные продукты отличаются по химическим сдвигам в спектрах ЯМР ^1H и ^{31}P , константам спин-спинового взаимодействия P—H, а также по данным поглощения в ИК-области спектра, где наиболее важными характеристиками являются частоты колебания связей P=O и P—H, занимающих аксиальное или экваториальное положение.

Соединение	δ_{P} , млн $^{-1}$	J_{PH} , Гц	$\nu_{\text{P=O}}$, см $^{-1}$	$\nu_{\text{P—H}}$, см $^{-1}$
(22)	—3,1	664	1283	2406
(23)	+1,2	719	1254	2470

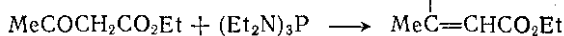
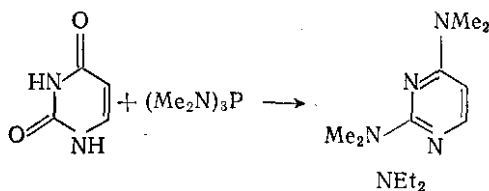
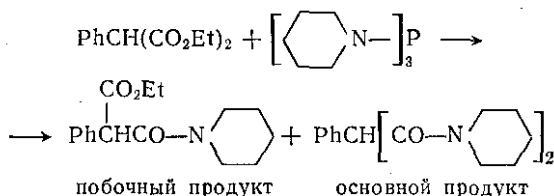
Хотя изомеры (22) и (23) могут переходить друг в друга, этот процесс является очень медленным и для установления равновесия требуется нагревание при 120°C в течение 72 ч. Считается, что образование основного продукта (22) через его таутомер, вторичный фосфит (21), согласуется с механизмом $S_N2(\text{P})$ независимо от природы частицы, атакующей фосфор.

10.3.1.5. Свойства связи фосфор(III) — азот [13, 14, 19]

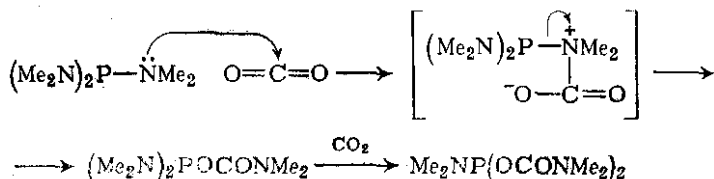
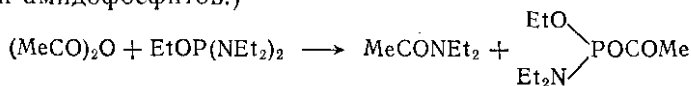
Связь фосфор(III)—азот особенно чувствительна к действию кислот: в безводных условиях под действием галогеноводородов образуются амидогалогенфосфиты, тогда как водные кислоты дают вторичные фосфиты или их аналоги (уравнения 21, 22). Взаимодействие с карбоновыми кислотами в безводных условиях приводит к амидам карбоновых кислот (уравнение 23); эту реакцию можно использовать для превращения амидов кислот фосфора(III) во вторичные фосфиты (уравнение 24) (см. также разд. 10.3.2.4).



Амидофосфиты являются, таким образом, удобными аминирющими агентами. Помимо приведенных выше реакций можно упомянуть превращение эфиров дикарбоновых кислот в амидоэфиры и диамиды (уравнение 25), а также получение енаминов из карбонильных соединений (уравнения 26, 27).

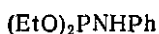


Ангидриды карбоновых кислот реагируют с амидофосфитами, давая ацилфосфиты и амиды карбоновых кислот (уравнение 26). Относительно недавно открыта реакция внедрения диоксида углерода по связи P—N (схема 29); аналогично реагирует сероуглерод. Эти реакции протекают, по-видимому, путем нуклеофильной атаки неподеленной пары электронов атома азота по атому углерода карбонильной группы. (Далее обсуждаются другие возможные реакции амидофосфитов.)

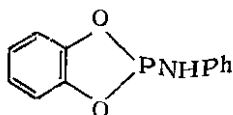


Ранние данные об образовании амидов карбоновых кислот при взаимодействии амидофосфитов с карбоновыми кислотами, например получение соответствующих анилидов из соединений (24) (25), позволили разработать метод синтеза пептидов [20]. Обработка N-фосфор(III)содержащего производного эфира аминокислоты подходящей N-защищенной аминокислотой приводит к отщеплению вторичного фосфита и образованию N-защищенного пептида.

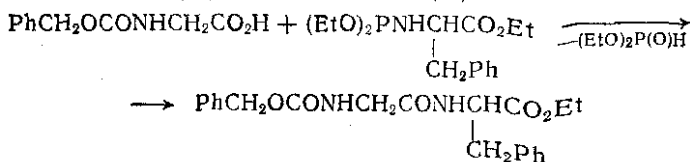
с незначительной в большинстве случаев рацемизацией (уравнение 30).



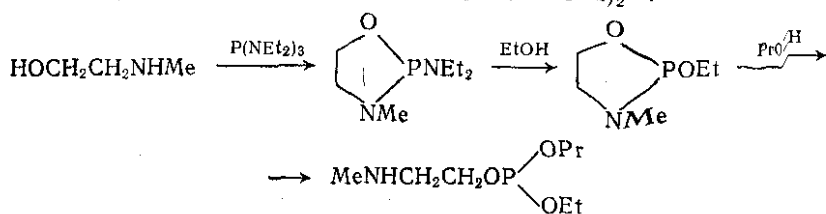
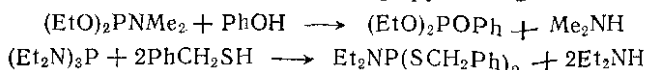
(24)



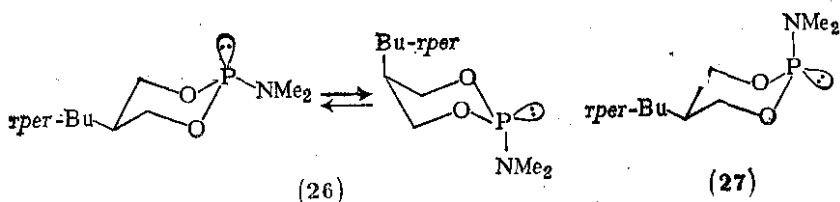
(25)



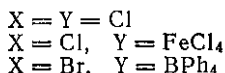
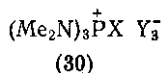
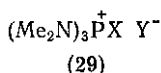
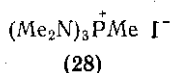
Электрофильный характер трехвалентного фосфора ярко проявляется также в возможности легкого замещения амидной функции в амидофосфитах при нагревании их со спиртами, фенолами или даже с другими аминами (уравнения 31, 32). Реакция «переаминирования» легко поддается контролю; возможность применения в синтезе хорошо иллюстрируется схемой 33.



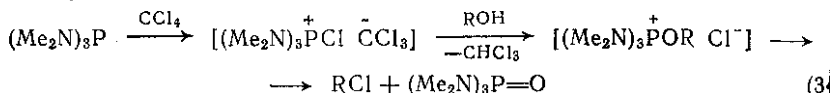
Способ образования экзоциклической связи фосфор-азот в циклических системах — из циклического хлорфосфита и амина или из диола путем «переаминирования» — может влиять на стереоизомерный состав продуктов, особенно часто на конфигурацию атома фосфора. Хотя в каждом конкретном случае имеются, вероятно, различия в предпочтительности образования одного из изомеров, преимущественная ориентация экзоциклической связи в 1,3,2-диоксафосфоринанах отличается от ориентации связи в хлорфосфитах с 2-трет-бутилпропандиолом-1,3, что приводит к транс-5-трет-бутил-2-диметиламино-1,3,2-диоксафосфоринану (δ_p 142,4 млн⁻¹, C_6D_6 , относительно 85%-ной H_3PO_4) и цис-изомеру (27) (δ_p 135,4 млн⁻¹) в соотношении 3:2, однако через три недели стояния при комнатной температуре (а в хлороформном растворе — через два дня) это соотношение возрастает до 5:1. Большая термодинамическая стабильность транс-изомера, по-видимому, обусловлена ослаблением вицинального взаимодействия элементарных пар фосфора и азота по сравнению с цис-изомером.



До сих пор мы рассматривали электрофильные свойства трехвалентного фосфора. Однако в большинстве реакций соединений фосфора (III) отчетливо проявляется его нуклеофильный характер, причем особенно ярко, если фосфор связан с азотом, и менее значительно — в кислородных соединениях, вследствие чего, например, амидофосфиты присоединяют кислород и серу более энергично, нежели триэфиры фосфористой кислоты. Амиды проявляют также более высокую по сравнению с триэфирами реакционную способность по отношению к алкилгалогенидам, образуя при этом псевдофосфониевые соли (28), и к галогенам, давая галогенфосфониевые соли (29) и (30) [22]. Более высокая стабильность азотсодержащих солей обусловлена, вероятно, отсутствием сколько-нибудь значительной движущей силы для их распада, поскольку энергии связи $P=N$ значительно ниже энергии связи $P=O$.

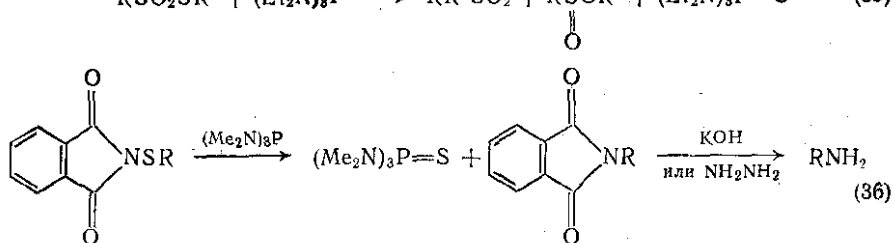
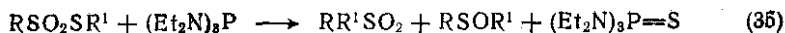


Считается, что промежуточные продукты, аналогичные по структуре приведенным выше галогенсодержащим солям, образуются при взаимодействии гексаметилтриамидофосфита с полигалогенированными алканами; при обработке таких смесей спиртами OH образуются алкилгалогениды RCl (схема 34) [23].

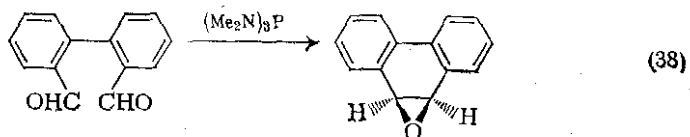
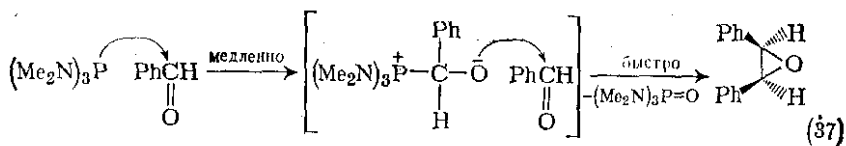
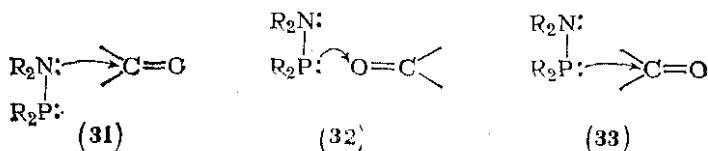


Вследствие повышенной легкости окисления амидов кислот фосфора (III) по сравнению с триэфирами фосфористой кислоты, эти амиды привлекают к себе все возрастающее внимание как реагенты для отрыва кислорода или серы из молекул различных соединений, см., например, уравнение 35) [24, 25]. Недавно гексаметилтриамидофосфит был использован в новой реакции превращения тиоэфилов в первичные амины с тем же числом углеродных атомов (схема 36).

Вследствие наличия неподеленных электронных пар на соседних атомах в амидах кислот фосфора (III) возникает чрезвычайно интересный вопрос об относительной доступности этих неподеленных



ных пар для электрофильных реагентов. Можно различать три типа реакций между такими амидами и карбонильными соединениями [26]: примеры реакций первого типа [(31)], в которых участвует неподеленная пара азота, уже приводились выше (см. уравнения 23—29). Реакции второго типа [(32)] протекают с участием неподеленной пары электронов фосфора; такой тип нуклеофильной атаки обнаружен в реакциях образования пентакоординационных спироциклических молекул из циклических амидофосфитов и 1,2-дикарбонильных соединений, таких, как диацетил или бензил, хотя наличие связи P—N в случае других типов амидных реагентов может ингибировать процесс циклизации. Последний вариант [(33)] также включает атаку неподеленной пары атома фосфора; этот тип реакции реализуется, например, при медленном присоединении гексаалкилтриамидофосфита к ароматическим альдегидам, приводящем к эпоксидам (уравнения 37, 38) [27].



10.3.2. ЭФИРЫ ФОСФОРИСТОЙ КИСЛОТЫ [1—8, 10]

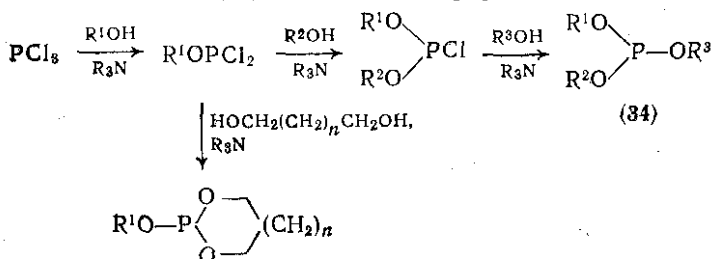
Как видно из изложенного выше, многие реакции соединений фосфора(III), содержащих связи P—N, могут быть объяснены с точки зрения электрофильности атома фосфора несмотря на

наличие легко доступной неподеленной электронной пары. Эта характерная особенность атома фосфора иллюстрируется далее на примере реакций синтеза эфиров фосфористой кислоты.

10.3.2.1. Электрофильность фосфора в синтезе триэфиров фосфористой кислоты

Прямая этерификация фосфористой кислоты является во всех отношениях малоприменимой реакцией для получения триэфиров фосфористой кислоты; более удобные методы синтеза этих соединений основаны на использовании галогенсодержащих полупродуктов или амидов кислот фосфора (III).

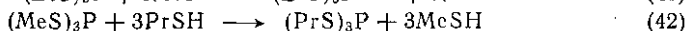
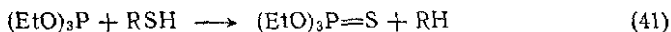
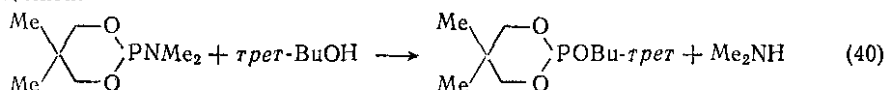
При проведении реакции спиртов с трихлоридом или трибромидом фосфора в присутствии органических оснований (пиридина, триэтиламина или *N,N*-диалкиланилины), служащих акцепторами выделяющегося галогеноводорода, конечным продуктом является триэфир (3) (см. схему 1). В принципе этот путь пригоден для получения ациклических асимметрических эфиров (34) (схема 39), однако большая часть известных асимметрических триэфиров имеет циклическую структуру с атомом фосфора в цикле.



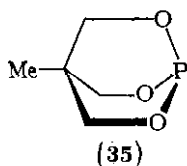
Некоторые особенности триэфиров фосфористой кислоты (см. разд. 10.3.1.1) могут осложнять их синтез. Так, например, многие триэфиры, полученные из спиртов бензильного типа, термически нестабильны, особенно в присутствии нуклеофильных примесей. Выбор органического основания также может иметь некоторое значение. Так, три-*трет*-бутилфосфит, как сообщалось, образуется при взаимодействии *трет*-бутилового спирта с трихлоридом фосфора в присутствии *N,N*-диметиланилина, но не в присутствии пиридина, а при использовании триэтиламина получается ди-*трет*-бутилфосфит. Галоген- и нитрофенолы могут давать с хорошими выходами триэфиры и в отсутствие органического основания.

Очень удобный метод получения триэфиров фосфористой кислоты основан на термодинамически контролируемой равновесной реакции между триэфиром, чаще всего триэтил- или трифенилфосфитом, и необходимым количеством спирта или фенола; подобные процессы катализируются следовыми количествами оснований, например этоксида или феноксида натрия, или кислот, например фосфорной. Гексаалкилтриамидофосфиты и другие амиды фос-

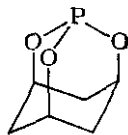
ристой кислоты также могут использоваться в этой реакции (см. разд. 10.3.1.5). Эта реакция особенно удобна для получения эфиров, чувствительных к действию кислот, например для получения *трет*-бутиловых эфиров (уравнение 40). Необходимо отметить, что, поскольку триэфиры фосфористой кислоты элиминируют серу из тиолов, давая эфиры тиофосфорной кислоты и углеводороды (уравнение 41), реакция перэтерификации между фосфитами и тиолами невозможна, хотя перэтерификация эфиров тритиофосфористой кислоты тиолами осуществляется легко (уравнение 42). Следует также отметить, что некоторые спирты бензильного типа, например 2-гидроксibenзильный спирт (салигенин), не вступают в нормальную реакцию перэтерификации, а образуют циклические фосфонаты со связью фосфор—углерод в составе пятичленного цикла.



Реакции перэтерификации триэфиров и триамидов фосфористой кислоты применяют для получения жестких каркасных триэфиров из триолов. Так, 2,2-ди(гидроксиметил)пропанол и *цис*-глицит образуют соответственно 2,6,7-триокса-1-фосфабицикло-[2.2.2] октан (35) и 2,8,9-триокса-1-фосфаадамантан (36). Оба соединения используют в синтезе моноциклических эфиров тетракоординированного фосфора заданной конфигурации.



(35)

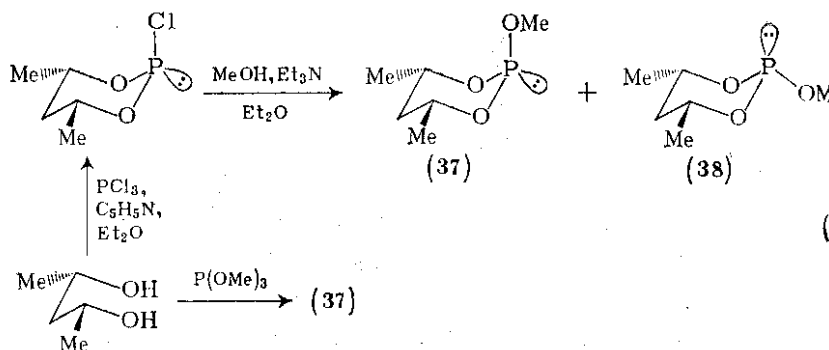


(36)

Эти методы могут быть использованы также для получения моноциклических эфиров (см. схему 39). При увеличении длины углеводородной цепи в диоле выход циклических продуктов заметно снижается, тогда как выход полимера возрастает. Эйерс и Райдон [28], например, показали, что в реакции перэтерификации трифенилфосфита алкандиолами-1,ω выход моноциклического фенилфосфита уменьшается от 60 до 0% при увеличении числа метиленовых групп в молекуле диола от 2 до 6.

Присутствие в цикле расположенных подходящим образом заместителей приводит к появлению геометрической изомерии у пяти- и шестичленных циклических эфиров [29]. Чистые изомерные циклические эфиры были впервые выделены в 1967 г. Акнесом [30] с использованием метода ГЖХ. С тех пор конфигурация многих подобных эфиров, а также соответствующих фосфатов и

тиофосфатов явилась предметом ряда исследований с применением методов спектроскопии ЯМР ^1H , ^{31}P и ^{13}C , ИК-спектроскопии, измерения дипольных моментов и дифракционных методов. Целью этих работ было, отчасти, получение модельных соединений с известной устойчивой конфигурацией атома фосфора для использования при изучении механизмов реакций. Обычно нет необходимости разделять смесь изомеров; соотношение изомеров как в исходных соединениях, так и в продуктах может быть достаточно надежно установлено, особенно с помощью спектроскопии ЯМР ^{31}P . Типичными являются работы Бодкина и Симпсона [31], исследовавших 4-метил-1,3,2-диоксафосфоринаны, Бентруда и Харгиса [32], посвященная 5-трет-бутил-1,3,2-диоксафосфоринану, а также работа Моси и Веркейда [33], изучавших 4,6-диметильные аналоги, полученные из мезо-пентандиола-2,4 (схема 43).



Поскольку реакция переэтерификации является равновесной, контролируется термодинамически, тогда как алкоголиз хлорфосфитов представляет собой кинетически контролируемый процесс, следует ожидать различий в стереоизомерном составе продуктов в этих двух случаях, что и наблюдается в действительности. Принято считать, что обычно термодинамически более стабильный хлорфосфит дает менее стабильный метилфосфит, который в водных условиях в присутствии следов кислоты эпимеризует в более устойчивый триэфир; в примере, показанном на схеме, эта эпимеризация протекает в направлении (38) → (37). Кинетически контролируемая реакция хлорфосфита приводит к смеси (37) ($\delta_{\text{P}} = -129$ млн $^{-1}$) и (38) ($\delta_{\text{P}} = -133$ млн $^{-1}$) в соотношении, которое сильно изменяется от опыта к опыту, однако обычно составляет $\sim 1:3$.

10.3.2.2. Электрофильность фосфора в реакциях триэфиров фосфористой кислоты

Помимо реакций замещения галогена в галогенидах трехвалентного фосфора и процессов переэтерификации, соединения фосфора(III) вступают в некоторые интересные с синтетической точки

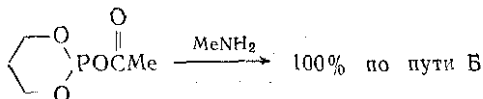
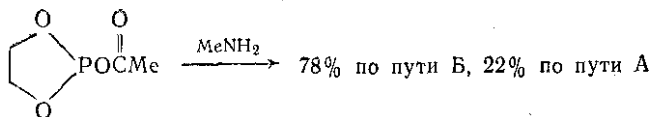
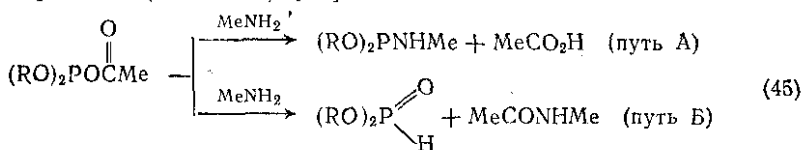
зрения реакции, в которых проявляется его электрофильный характер.

Реакции триэфиров фосфористой кислоты с магниевыми или литийорганическими соединениями приводят к фосфонитам и фосфинитам (эфирам кислот трехвалентного фосфора с одной и двумя связями фосфор—углерод соответственно) и, в конечном счете, к третичным фосфинам. Иногда, используя обратный порядок прибавления реагентов, удается остановить реакцию на промежуточных стадиях, однако выходы эфиров редко бывают высокими (уравнение 44) [15].

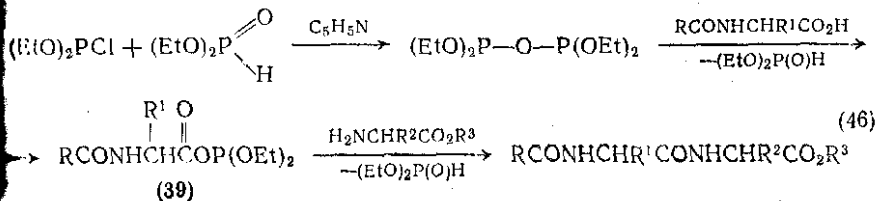


Гидролиз триэфиров фосфористой кислоты в кислых (быстрый) или основных (более медленный) условиях приводит к вторичным фосфитам. Триметилфосфит быстро гидролизуетеся водой, тогда как другие простые триалкилфосфиты устойчивы к действию воды даже при 100 °С. Для получения вторичных фосфитов имеются более эффективные методы (см. разд. 10.3.2.4).

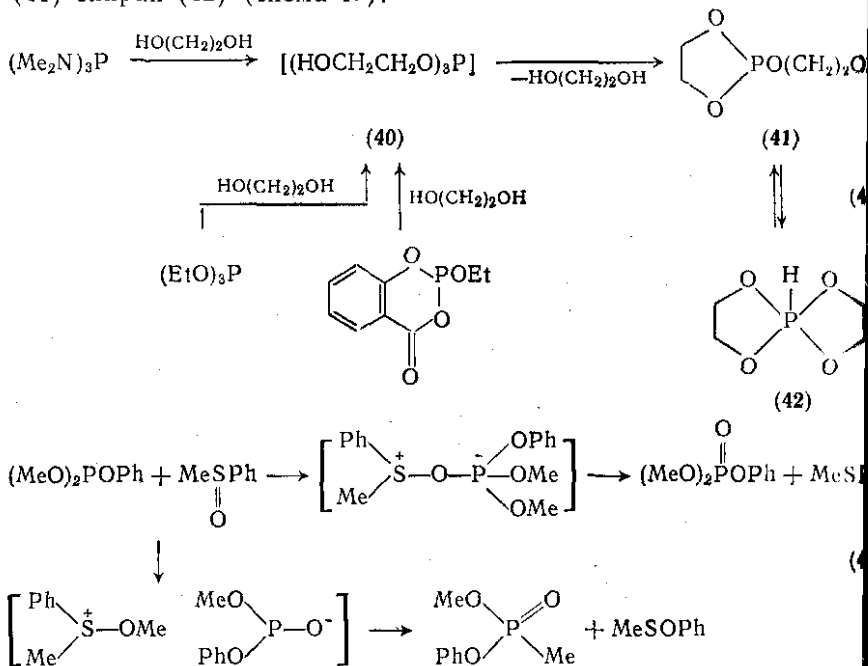
Ацилфосфиты, являющиеся смешанными ангидридами карбоновых и диорганосфористых кислот, обладают двумя потенциальными электрофильными центрами — атомом фосфора и карбонильным атомом углерода, которые могут конкурировать в реакциях с нуклеофилами (схема 45) [34].



Ацилфосфиты типа (39) были получены *in situ* из пиррофосфита и N-защитенной аминокислоты в одной из реакций получения пептидов (схема 46) [20].



Электрофильность фосфора(III) отчасти является причиной неустойчивости эфиров типа трис(2-гидроксиэтил)фосфита (40) который вследствие «внутримолекулярной переэтерификации» а при температурах выше -20°C за счет двойной циклизации превращается в находящийся в равновесии с моноциклическим эфиром (41) спира́н (42) (схема 47).



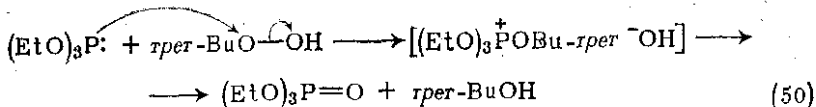
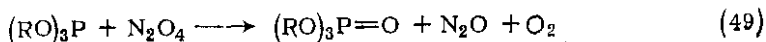
Электрофильностью фосфора(III) можно объяснить также протекание используемых в синтезе реакций деоксигенирования, в частности, гетероциклических N-оксидов и сульфоксидов (схема 48 [35]); другие примеры реакций деоксигенирования можно найти в обзорах [24, 25]. При деоксигенировании сульфоксидов в некоторых случаях может протекать перегруппировка фосфита в результате алкилирования внутри ионной пары сульфоний-фосфит (схема 48).

10.3.2.3. Нуклеофильность фосфора в реакциях триэфиров фосфористой кислоты

Нуклеофильный характер атома фосфора, причиной которого является сравнительная доступность неподеленной электронной пары, а также тенденция атома фосфора к расширению своей валентной оболочки, проявляется в большинстве реакций триэфиров фосфористой кислоты. Последняя тенденция особенно сильна при образовании фосфорильной группы $\text{P}=\text{O}$, и та легкость, с которой фосфиты окисляются в соответствующие фосфаты или перегруппи-

овываются в фосфонаты (см. разд. 10.5.4) лежит в основе значительной части химии органических соединений фосфора (III).

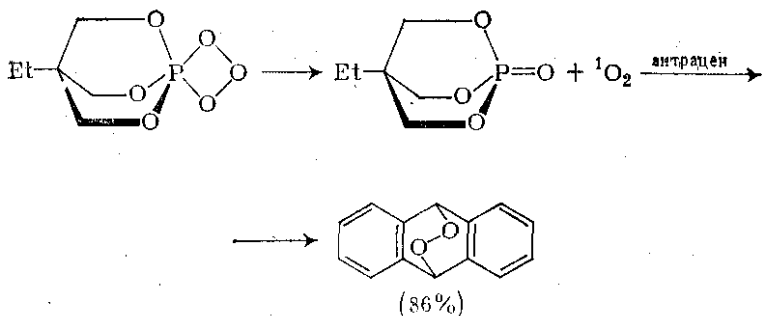
Все триэфиры фосфористой кислоты в большей или меньшей степени окисляются кислородом воздуха. Этот процесс обычно является осложняющим, а не полезным обстоятельством, поскольку делает необходимым очистку фосфитов перед их использованием; синтезе эфиров кислот фосфора (V) эта реакция применяется редко. В то же время реакции фосфитов с пероксидом водорода, органическими пероксидами (*трет*-бутилгидропероксид и дибензоилпероксид), а также с другими реагентами, например N_2O_4 , оксидом ртути (II), активным диоксидом марганца, перманганатом калия, тетраацетатом свинца, иодной кислоты (упомянутые реагенты далеко не исчерпывают список окислителей) имеют огромное значение, однако успешное использование этих реакций зависит от точного соблюдения условий эксперимента и от устойчивости фосфита и соответствующего фосфата в водных средах, необходимых для применения этих реагентов [24, 25]. Показано, что N_2O_4 , удобный из-за легкости его обнаружения в органических растворителях, и *трет*-бутилгидропероксид (см. уравнения 49, 50) стереоспецифично окисляют циклические фосфиты, давая продукты с сохранением конфигурации у атома фосфора.



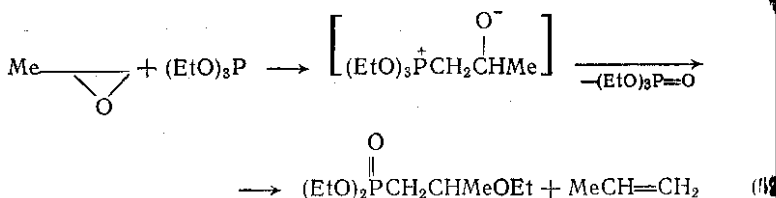
Реакции окисления с участием *трет*-бутилгидропероксида и дибензоилпероксида несомненно имеют ионную природу, тогда как окисление углеводов, например дикумила и 2,2,4,4-тетраметилпентана в реакциях с ди- α -кумилпероксидом и ди-*трет*-бутилпероксидом, соответственно, ясно указывает на гомолитическую природу последних процессов [36—42].

Фосфиты легко взаимодействуют с озоном; при этом, очевидно, образуется промежуточный комплекс (1:1) фосфит — озон. Трифенилфосфит, трициклический фосфит (36), а также этильный аналог соединения (35) дают с озоном аддукты, периоды полураспада которых при 10°C составляют соответственно 0,5, 25 и 76 мин; все три аддукта разлагаются с образованием соответствующего фосфата и синглетного кислорода, что позволяет использовать их для генерирования синглетного кислорода (уравнение 51).

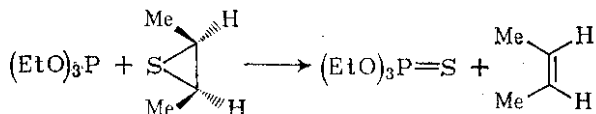
Нуклеофильный характер фосфора в триалкилфосфитах выражается столь ярко, как в случае фосфинов. Оба класса соединений окисляются кислородом этерооксидов, хотя в обоих случаях и не специфично, что указывает на атаку фосфора по атомам углерода и кислорода, однако реакции с фосфитами требуют, как



правило, более жестких условий, а из промежуточного бетаина может образоваться не только алкен, но и фосфонат (схема 51).

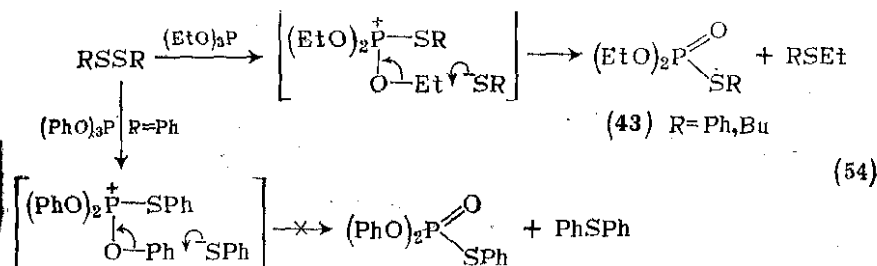


Результат реакций триэфиров фосфористой кислоты с многими обсуждавшимися выше кислородсодержащими соединениями может отличаться от результатов реакций с их сернистыми аналогами. В некоторых случаях это обусловлено очевидными различиями в механизмах реакций, однако иногда причиной может быть потенциальная конкуренция при распаде амбидентного интермедиата, когда образование фосфорильного продукта, как правило, предпочтительнее образования продукта с тиофосфорильной группой. Десульфуризация тиранов соединениями фосфора (III) впервые описана в 1949 г. Отрыв серы под действием триэтилфосфита протекает стереоспецифично (на 97%) и приводит к алкену, конфигурация которого идентична конфигурации исходного соединения, вследствие чего вполне вероятным представляется объяснение, основанное на прямой атаке фосфора по атому серы (уравнение 53); механизм этой реакции резко отличается от механизма деоксигенирования эпоксидов (см. уравнение 52).

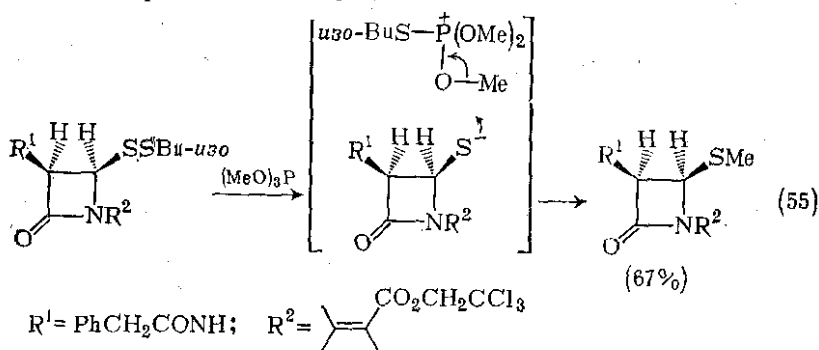


Дифенил- и дибутилдисульфиды взаимодействуют с триэтилфосфитом, давая S-бутил и S-фенилтиофосфаты (43), поскольку нуклеофильная атака тиолат-аниона направлена на углеродный атом, связанный с более электроотрицательным атомом кислорода, а не с атомом серы. Дифенилдисульфид и трифенилфосфит, од

не реагируют между собой из-за невозможности нуклеофильной атаки тиофенолят-аниона по ароматическому центру (схема 54).

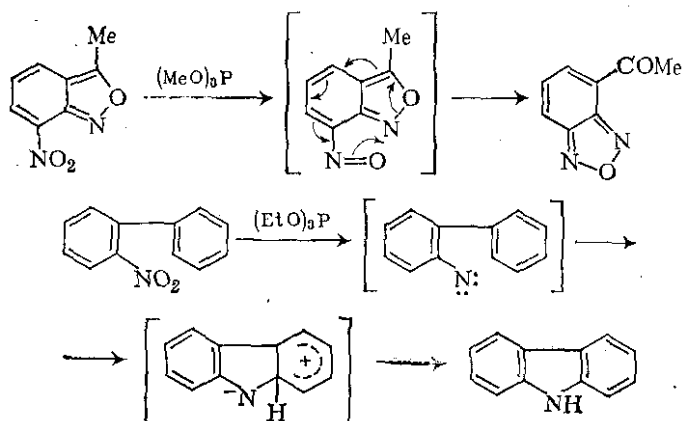
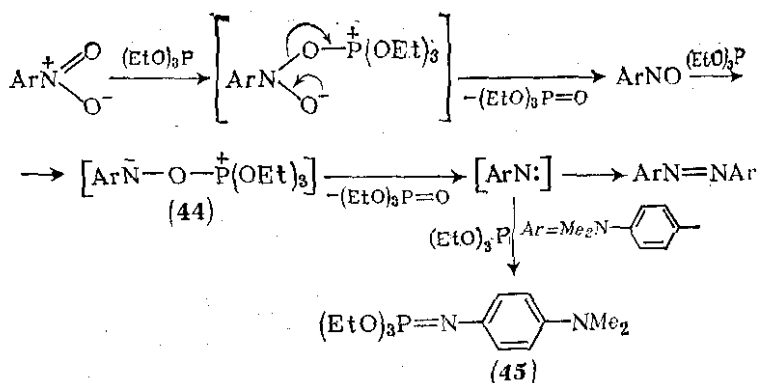


Интересное применение реакций десульфуризации описано Бартоном и сотр., использовавшими ее в синтезе азетидинонов из пенициллинов (схема 55) [44]; другие примеры подобных реакций описаны в обзорах Кадогана [24, 25].



На способности фосфитов к деоксигенированию основаны также реакции синтеза ароматических гетероциклических соединений из ароматических нитропроизводных и триэтилфосфита. Этот подход был развит на основе первоначальных данных об образовании азоксибензола из нитробензола и трифенилфосфина или триэтилфосфита. Веским доводом в пользу промежуточного образования нитрена служит обнаружение фосфинимина (45) в продуктах реакции 4-диметиламинонитрозобензола (схема 56). Вскоре было обнаружено, что ароматические нитросоединения реагируют аналогичным образом, откуда следует, что нитрозопроизводные образуются в данном случае как промежуточные продукты; особенно яркий пример, демонстрирующий это, приведен на схеме 57.

Позднее было отмечено важное значение предшественника нитрена (44) (см. схему 56), однако независимо от природы промежуточного продукта или продуктов, образующихся в дальнейших реакциях, по меньшей мере из одного из них в результате реакции с ароматическим кольцом образуется азотсодержащий цикл. Одним из первых примеров реакций такого типа было образование в мягких условиях карбазола из 2-нитробифенила (схема 58).

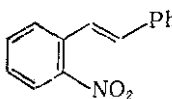
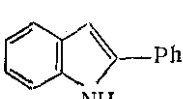
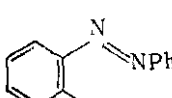
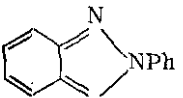
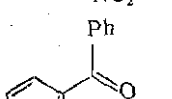
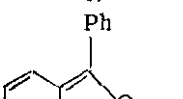
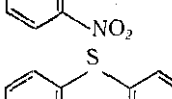
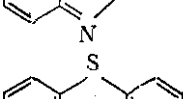
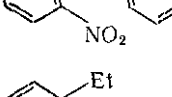
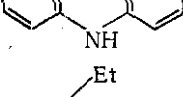


В обзоре Кадогана [45] рассмотрена область применения реакций восстановительной циклизации ароматических нитросоединений под действием триалкилфосфитов, в особенности триэтилфосфита. Этим методом можно получать следующие классы соединений: а) пятичленные азотсодержащие циклические системы — карболины, карболины, индолы, индазолы, триазолы, имидазолы, фуразаны и их бензологи; б) шестичленные азотсодержащие гетероциклы — хинолины, феназины, фенотиазины и в) семичленные циклические соединения, образующиеся путем внутримолекулярной перегруппировки реакционноспособных промежуточных продуктов. Примеры получения этих гетероциклических соединений приведены в табл. 10.3.1.

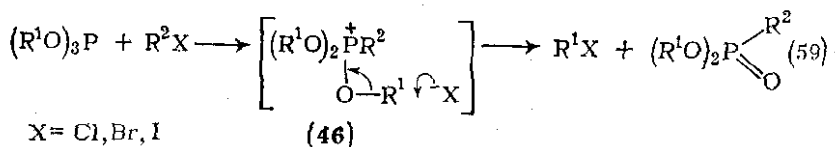
Нуклеофильная атака атома фосфора(III) на атом углерода облегчается в тех случаях, когда атом углерода несет атом галогена, входит в состав карбонильной группы или образует сопряженную с ней связь или кратную связь, активированную каким-либо иным образом.

Бимолекулярная реакция триэфиров фосфористой кислоты «алкилирующими агентами» (уравнение 59) приводит к продуктам

Таблица 10.3.1. Получение азотсодержащих гетероциклов из ароматических нитросоединений и триэтилфосфита

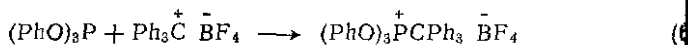
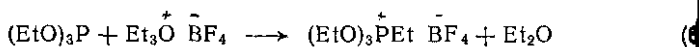
Исходное соединение	Продукт реакции
	
	
	
	
	

которые в общих чертах могут быть охарактеризованы как «псевдофосфониевые соли». Возможность протекания этой реакции (см. уравнение 59), известной как реакция Арбузова — Михаэлиса

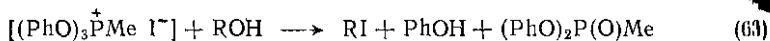
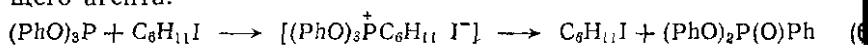


ограничена природой групп R^1 и R^2 , а также нуклеофильностью лиона X^- [46]. Другие аспекты общности и механизма этой реакции подробнее будут обсуждаться в разд. 10.5.4—10.5.6; здесь же мы рассмотрим лишь образование промежуточного продукта (46). Первичные алифатические галогениды, бензил- и аллилгалогениды, как и ацилгалогениды (фосген и оксалилхлорид реагируют по другому пути), легко взаимодействуют с фосфитами, тогда как вторичные алифатические и особенно третичные алифатические галогениды и аралкилгалогениды склонны в этих условиях к элиминиро-

ванию галогеноводорода с образованием алкенов; триарилметилгалогениды, однако, реагируют нормально. Винил- и арилгалогениды при обычных условиях термического иницирования в реакцию не вступают, хотя могут реагировать при фотохимическом иницировании. Соли, образующиеся из триалкилфосфитов, например (46) обычно неустойчивы, особенно если в качестве X выступает галоген; движущей силой разложения таких солей является образование очень устойчивой фосфорильной группы. Соли, получающиеся из триарилфосфитов, более стабильны из-за затрудненности ароматического нуклеофильного замещения на второй стадии реакции (см. уравнение 59). Анионная группа X⁻ может быть представлена Cl⁻, Br⁻ или I⁻ (но не F⁻), анионом сульфокислоты; в этих случаях соли обычно нестабильны. Если нуклеофильности аниона недостаточно для осуществления второй стадии, соли типа (46) могут быть выделены; типичным примером являются тетрафторбораты, получение которых приведено в уравнениях 60 и 61.

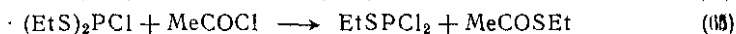
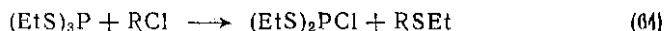


Термолиз соли, полученной из трифенилфосфита и циклогексилйодида, приводит при 200°C к циклогексилйодиду и дифенилфосфонату (уравнение 62); другие алкилтрифеноксифосфонатные соли применяются, особенно в случае пространственно затрудненных спиртов, как реагенты для получения алкилхлоридов, -бромидов и -йодидов (уравнение 63) [47]. Описано использование метилтрифеноксифосфониййодида в качестве дегидратирующего агента.



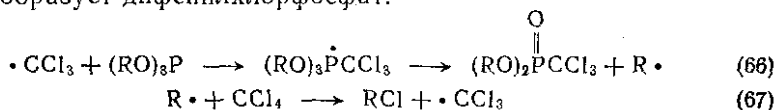
Строение так называемых псевдофосфониевых солей является предметом дискуссии. Тетрафторбораты (см. уравнения 60, 61) в ацетонитриле ведут себя как электролиты типа 1:1, тогда как соли, полученные из гипохлоритов, могут наряду с ионной формой содержать находящиеся в равновесии с ней истинные пентакоординатные тетраалкоксисоединения.

По отношению к эфирам тиофосфористой кислоты алкилгалогениды ведут себя иным образом. Триэтилтретиофосфит реагирует с алкилхлоридами при 150°C по типу реакций замещения; аналогично ведут себя ацилхлориды. Такое направление реакции обусловлено, очевидно, более быстрым образованием сульфониевой соли, нежели фосфониевой (уравнения 64, 65).

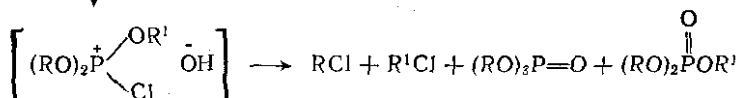
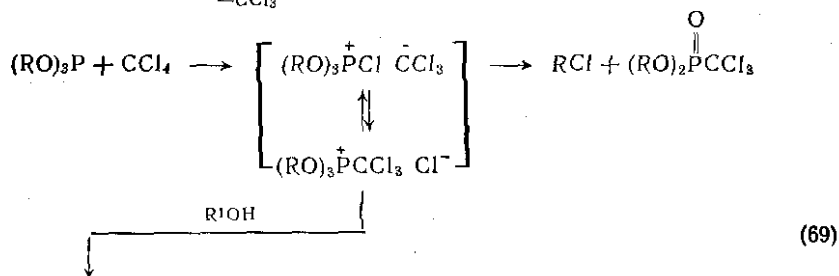
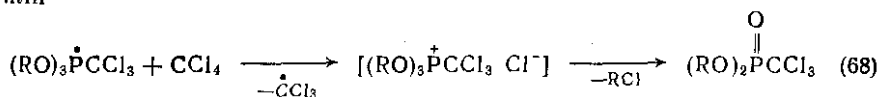


Как хлороформ, так и тетрахлорметан взаимодействуют с триэтилфосфитом в условиях протекания свободнорадикальных реак-

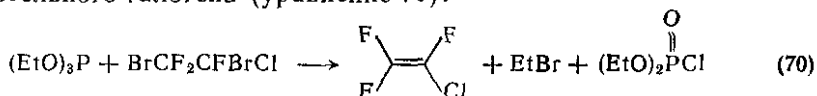
ций (уравнения 66—68). Однако в отличие от хлороформа, который не реагирует по ионному механизму, тетрахлорметан вступает в ионные реакции активнее многих других галогеналканов, выступая, вероятно, в качестве источника положительно заряженного галогена (схема 69) [48]. Разнообразие продуктов, образующихся в рассматриваемой реакции при проведении ее в присутствии спирта, указывает на возможное существование равновесия между близкородственными ионными парами. На общее направление реакции может, однако, влиять электронная плотность на атоме фосфора; так, диэтилфенилфосфит реагирует с тетрахлорметаном, давая этилфенилтрихлорметилфосфонат, тогда как дифенилметилфосфит образует дифенилхлорфосфат.



или

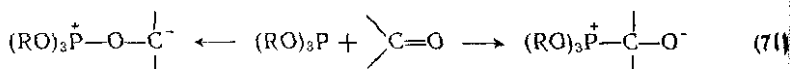


Тетрабромметан реагирует с фосфитами гораздо более энергично, чем тетрахлорметан. Из трифенилфосфита при этом образуется дифенилбромфосфат и бромоформ, однако в случае триалкилфосфитов выделить фосфорсодержащие галогенпроизводные нелегко. Другие полигалогенированные соединения могут претерпевать дегалогенирование, по-видимому, за счет освобождения положительного галогена (уравнение 70).

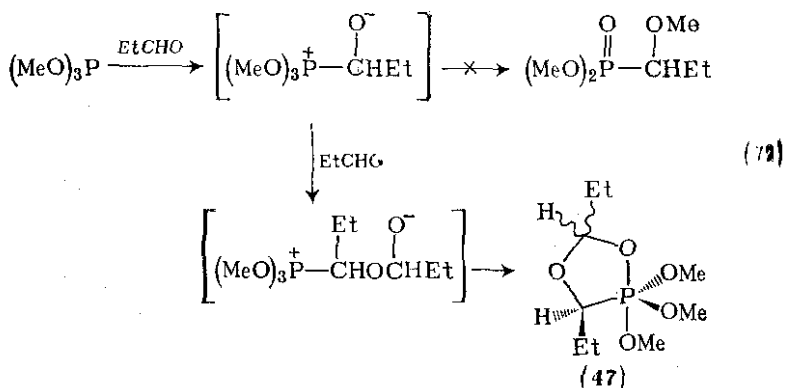


Можно представить два возможных направления взаимодействия триэфиров фосфористой кислоты с альдегидами или кетонами: по атому углерода или атому кислорода карбонильной группы

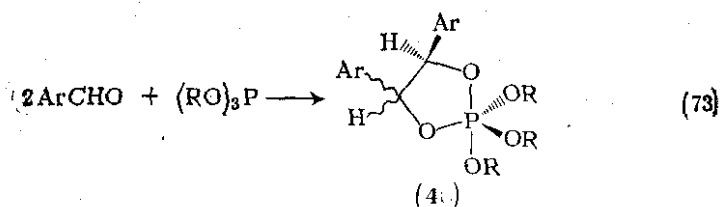
(схема 71); на практике, однако, чрезвычайно трудно различить эти две возможности. Направление реакции зависит, по-видимому, от природы карбонильного соединения и в некоторой степени может определяться возможностью делокализации электронов в переходном состоянии или промежуточном продукте реакции. Нейтральные фосфиты не являются достаточно сильными нуклеофилами, чтобы образовывать стабильные аддукты состава 1:1 (аналогичные обсуждавшимся выше псевдофосфониевым солям) с соединениями с несопряженной карбонильной группой, поскольку стабилизация аддуктов в результате делокализации заряда в данном случае невозможна [49—51].



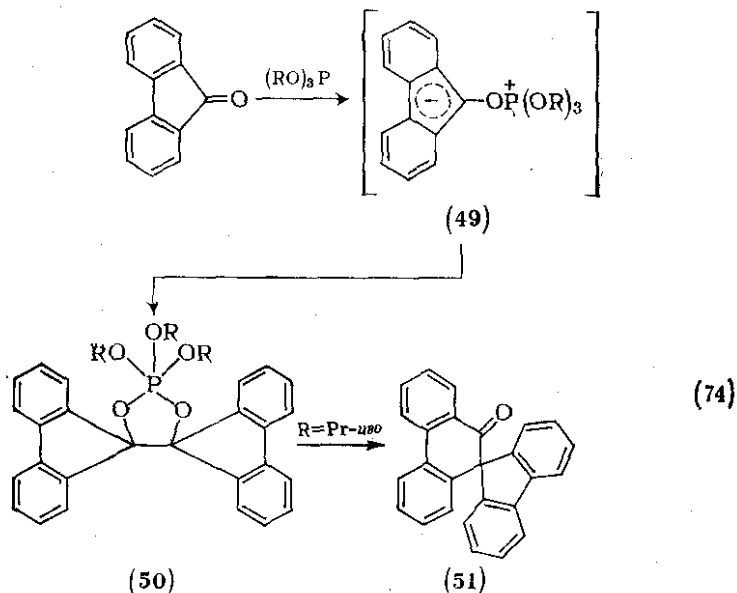
В реакции триметилфосфита с пропионовым альдегидом фосфор атакует карбонильный атом углерода (схема 72), и хотя возможна стабилизация аддукта 1:1 путем внутримолекулярного дезалкилирования, это направление не реализуется; вместо этого реакция протекает дальше и стереоселективно приводит к аддукту 1, который стабилизируется путем циклизации в тетраалкоксифосфоран (47) (схема 72).



С бензальдегидом триалкилфосфиты, по-видимому, не реагируют, однако при наличии в молекуле ароматического альдегида электроноакцепторных заместителей в орто- или пара-положении (заместители в мета-положении не оказывают влияния) происходит реакция, в результате которой образуется смесь стереоизомерных аддуктов 1:2, которым приписана структура 2,2,2-триалкоксифосфоранов (48) (схема 73). Эта интересная реакция представляет собой новый подход к созданию углерод-углеродной связи и может найти широкое применение, поскольку образующиеся продукты способны реагировать далее с потерей фосфора; так, например, аддукт (48) разлагается в кипящем этаноле, давая стильбеноксоны (ср. уравнения 37 и 38).

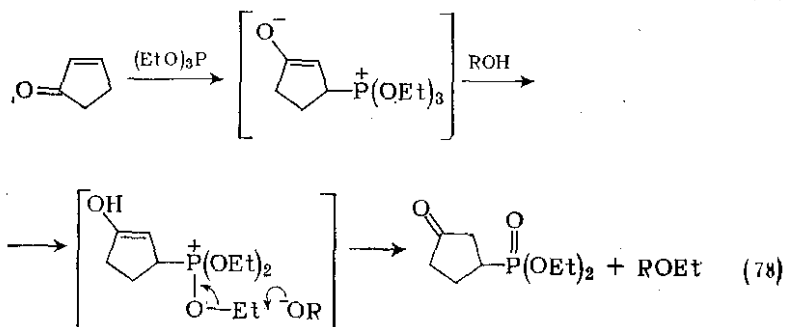
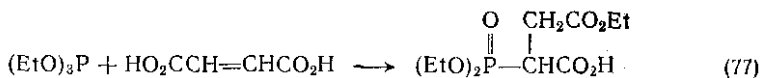
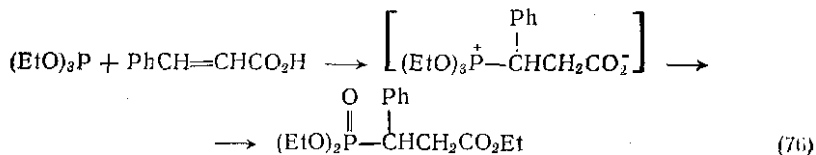
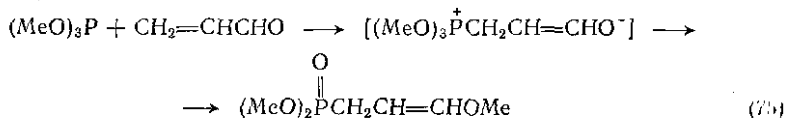


Простые алифатические и алициклические кетоны, типичными представителями которых являются ацетон и циклогексанон, не взаимодействуют с кипящими триалкилфосфитами, однако при нагревании бензофенона с триизопропилфосфитом при 170°C в течение 72 ч образуются триизопропилфосфат, пропен и диизопропил-(дифенилметил)фосфонат. Реакция с участием флуоренона (схема 74) обычно приводится в качестве доказательства возможности атаки фосфора по карбонильному атому кислорода, а не по атому углерода. Первоначальный продукт (49) реагирует далее с флуореноном, давая пентаоксифосфоран (50); в кипящем триизопропилфосфите аддукт состава 1:2 (50) претерпевает перегруппировку типа пинаколиновой, что приводит к кетону (51).

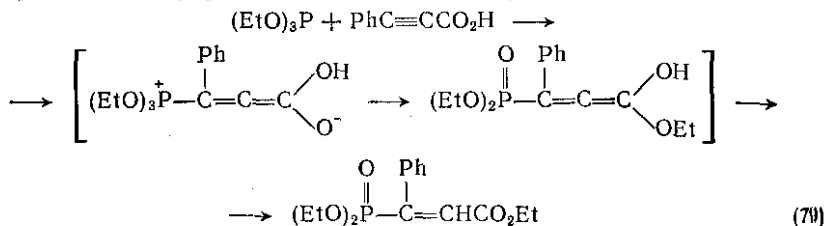


Широко изучено влияние сопряжения на реакции триэфиров фосфористой кислоты с алифатическими и ароматическими карбонильными соединениями. Многие реакции, как было показано, приводят к фосфонатам; приведенные ниже примеры (уравнения 75—77) дополняют способы получения фосфонатов, обсуждающиеся в разд. 10.5.4. Необходимо отметить, что выходы фосфонатов

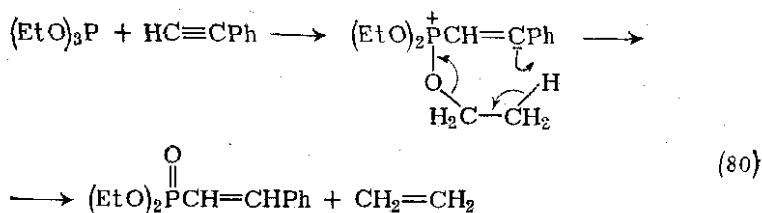
могут быть относительно низкими из-за возможности альтернативных путей разложения промежуточного продукта; в тех случаях, когда внутримолекулярное дезалкилирование затруднено вследствие неблагоприятной геометрии молекулы, для завершения реакции может быть необходимым добавление протонного растворителя (схема 78).



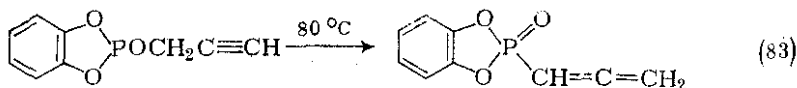
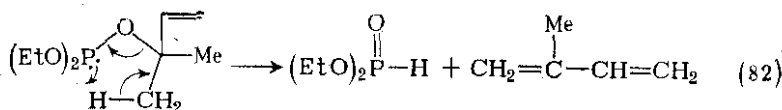
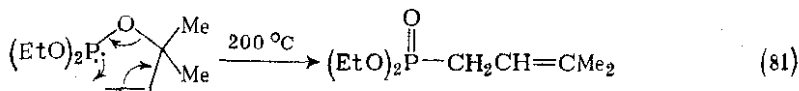
Реакции с участием ацетиленовых соединений в большинстве своем протекают аналогично, однако могут сопровождаться элиминированием внутри алкильной группы (уравнения 79, 80).



Простые триалкилфосфиты относительно устойчивы к нагреванию при умеренных температурах. Триметилфосфит при 200°C количественно изомеризуется в диметилметилфосфонат; процесс катализируется, вероятно, следами соединений тетракоординированного фосфора, возможно фосфатом, образующимся при о

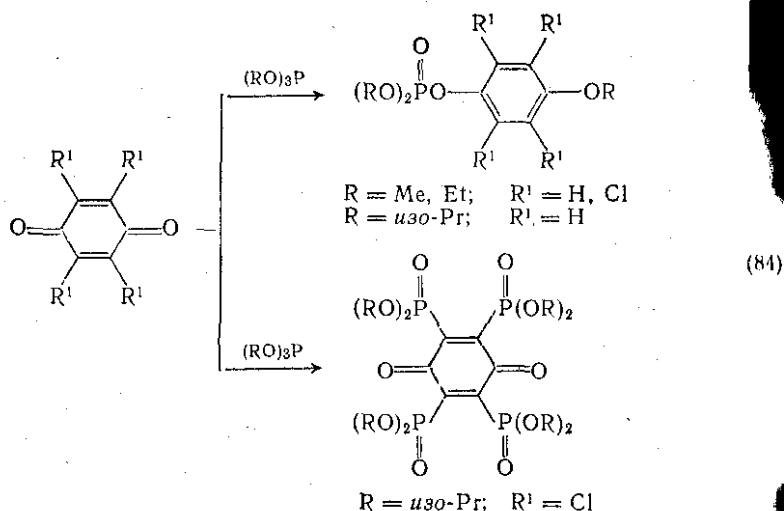


лении, или диметилфосфитом, появляющимся в результате гидролиза. Для изомеризации триэтилфосфита в диэтилэтилфосфонат требуется температура выше 300°C; триизопропилфосфит при сильном нагревании разлагается с образованием вторичного фосфита, тогда как триаллиловый эфир полимеризуется. Пропиниловые и аллиловые эфиры, однако, легко перегруппировываются при температурах ниже температуры перегонки, хотя этот процесс может сопровождаться элиминированием внутри алкильной группы (уравнения 81—83).

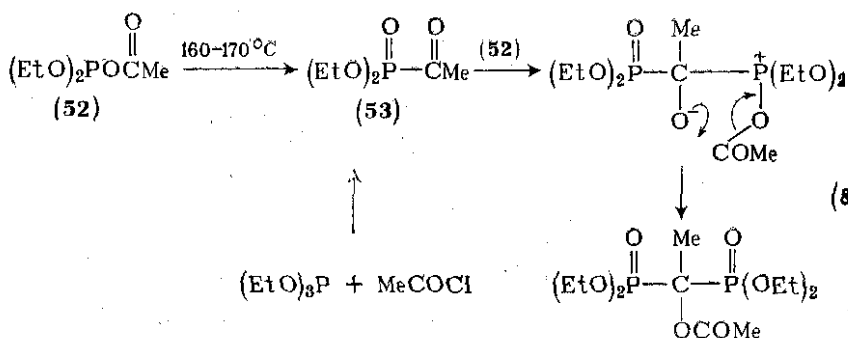


Различия в нуклеофильности фосфитов и фосфинов отчетливо проявляются в реакциях с *n*-бензохиноном и его галогенпроизводными: в то время как трифенилфосфин реагирует, очевидно, по атому углерода карбонильной группы, реакции триметил- или триэтилфосфита протекают по карбонильному атому кислорода с последующей миграцией алкильной группы (схема 84). Для объяснения аномального поведения триизопропилфосфита в реакции с тетрахлорбензохиноном предположили, что промежуточный продукт нормальной реакции по кислороду, слишком стабилен для осуществления дальнейшего дезалкилирования, поэтому реакция протекает по атомам углерода, несущим галоген (схема 84).

Внутримолекулярная термическая перегруппировка ацилфосфитов, например перегруппировка диэтилацетилфосфита (52) в диэтилацетилфосфонат (53), является, в известном смысле, связующим звеном между уже обсуждавшейся внутримолекулярной перегруппировкой аллиловых эфиров и нуклеофильной атакой трехкоординированного фосфора на атом углерода карбониль-

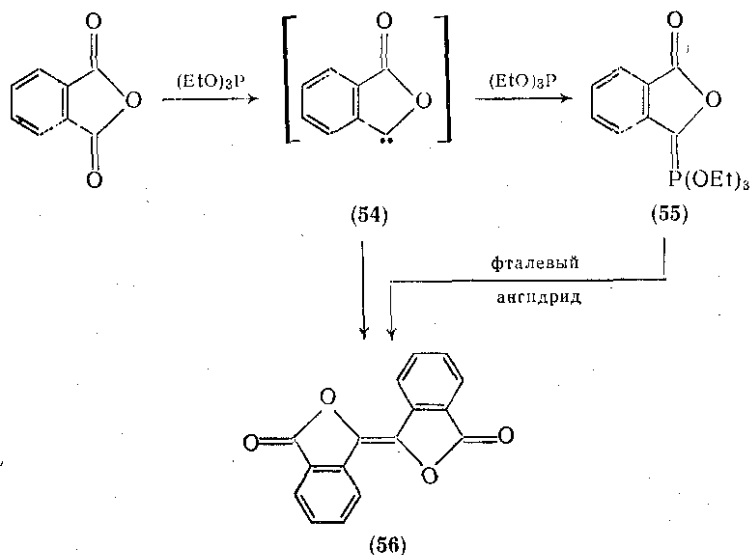


ной группы. В приведенном примере протекает также дальнейшая реакция ацилфосфита с изомерным фосфонатом (схема 85).

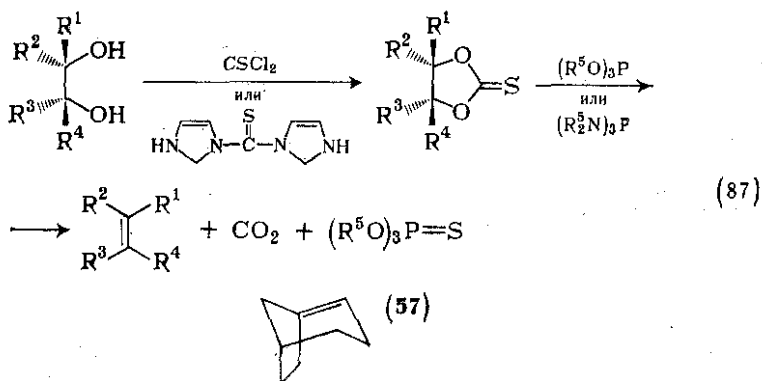


В течение долгого времени считалось, что реакция деоксигенирования фталевого ангидрида в кипящем триэтилфосфите, приводящая к *транс*-3,3'-бифталидидилену (56), протекает как димеризация карбена (54), образующегося путем первоначальной атаки фосфита по карбонильному атому кислорода; в настоящее время, однако, образование (56) рассматривается как результат реакции Виттига промежуточного ильда (55) с фталевым ангидридом (схема 86).

Обработка 1,3-диоксолантионов-2 (циклических тионкарбонатов) триалкилфосфитами приводит к потере серы; в результате реакции стереоспецифично образуется алкен, имеющий конфигурацию исходного тионкарбоната. В качестве двух возможных путей реакции рассматриваются синхронный отрыв диоксида углерода тиофосфорильного соединения или же образование карбена. Э

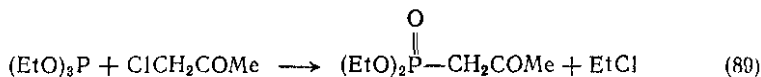
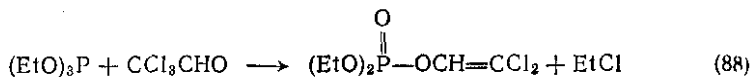


реакция была применена Кори и сотр. [52] для превращения вицинальных диолов в алкены (схема 87). Большим успехом было использование этой реакции для получения не подчиняющегося правилу Бредта неустойчивого углеводорода (57), который, однако, может быть зафиксирован в виде аддукта с 1,3-дифенил-изобензофураном, а также синтез *транс*-циклооктена (см. также разд. 10.3.3),



Чрезвычайно интересная ситуация возникает при активации карбонильной группы расположенными по соседству атомами галогена. В 1952 г. Перков, чье имя сейчас ассоциируется с этой реакцией, показал, что α -галогенированные альдегиды, кетоны и сложные эфиры при действии на них триалкилфосфитов могут давать наряду с ожидаемыми кетофосфонатами или даже вместо

них ненасыщенные эфиры фосфорной кислоты (енолфосфаты) (уравнения 88 и 89). Соотношение обоих продуктов зависит от природы карбонильного соединения и в особенности от природы



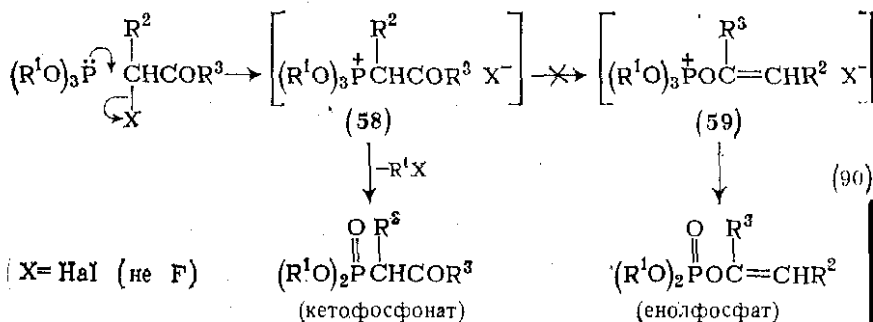
галогена, а также от условий проведения реакции (см. табл. 10.3.2) [53].

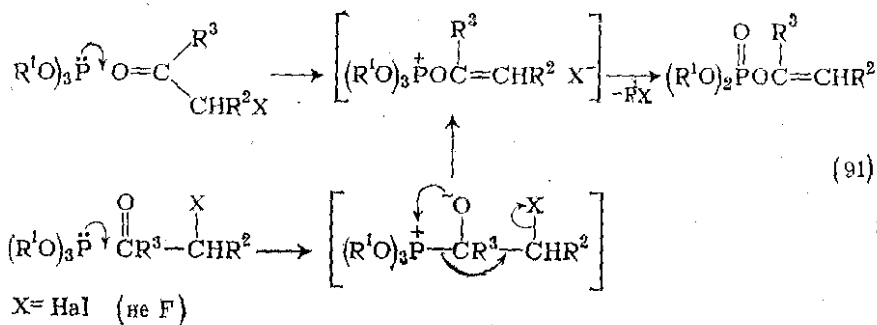
Образование оксофосфоната включает атаку фосфита по атому углерода, несущему галоген, и разложение «нормальной» фосфониевой соли (58), однако до сих пор не получено никаких данных, подтверждающих возможность изомеризации (58) в соли.

Таблица 10.3.2. Влияние природы галогена и температуры на соотношение продуктов реакции триэтилфосфита с галогенкетонами

Галогенкетон	Оксофосфонат : енолфосфат		Литература
	при 130–150 °C	при комнатной температуре (в эфире)	
ClCH_2COMe	12:88	—	[53a]
BrCH_2COMe	80:20	20:80	[53a]
ICH_2COMe	—	90:10	[53a]
ClCH_2COPh	0:100	—	[53б]
BrCH_2COPh	85:15	64:36	[53б]
ICH_2COPh	—	76:24	[53б]

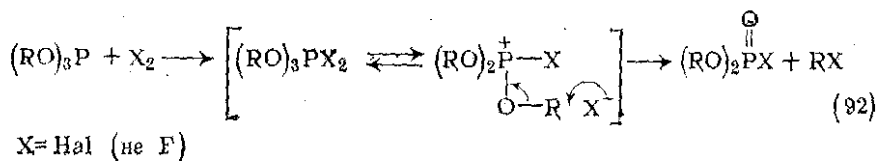
(59), которая могла бы быть предшественником енолфосфата (схема 90). Имеющиеся данные о поведении фосфитов в реакциях с карбонильными соединениями позволяют предсказать два различных направления реакции: атаку по атому углерода или по атому кислорода карбонильной группы (схема 91).



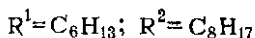
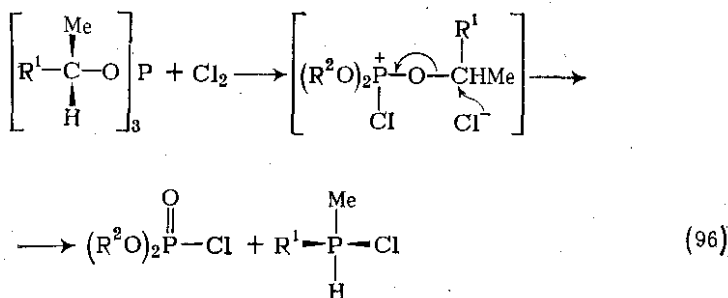
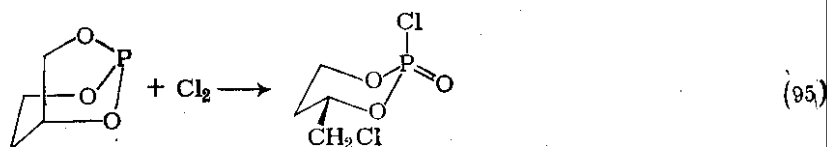
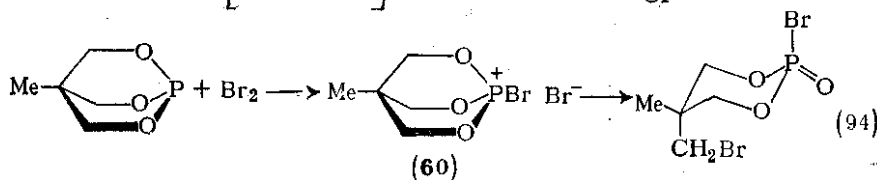
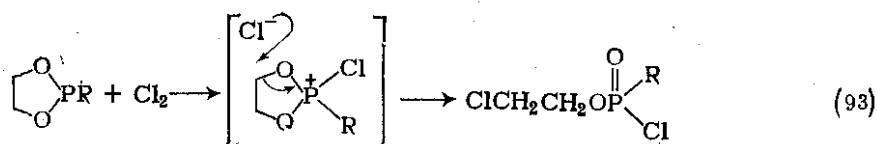


Несмотря на большое количество данных в пользу существования тетраалкоксифосфониевых солей, данные кинетических исследований не подтвердили их образования за счет непосредственной атаки фосфита по карбонильному кислороду, как первоначально полагали Спезиал и Смит при изучении реакции фосфинов с тригалогенацетидами. Отсутствие доказательств изомеризации С-фосфониевой соли в О-соль (см. схему 91) исключает, по-видимому, также реакцию по атому углерода карбонильной группы. Подробнее механизм реакции Перкова будет рассмотрен позднее.

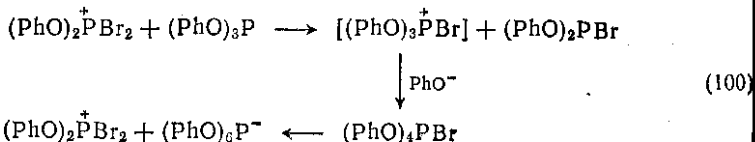
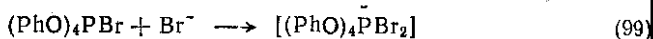
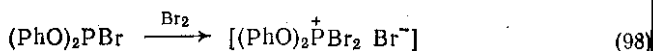
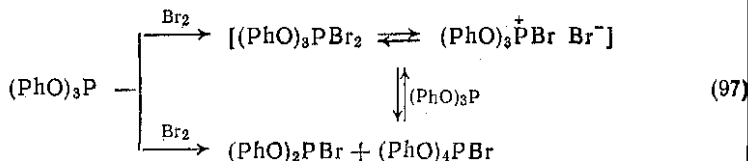
Дезалкилирование триалкилфосфитов свободными галогенами протекает тем быстрее, чем эффективнее осуществляется подача электронов на атом фосфора и чем выше электроположительность галогена; в результате этого реакция может идти достаточно быстро даже при температурах ниже 0°C. Обычно считают, что этот процесс протекает через галогентриалкоксифосфониевую соль, для образования которой необходим «положительный» галоген, однако имеются серьезные доводы в пользу участия в реакции истинных пентакоординатных интермедиатов; вполне вероятно, однако, что обе эти промежуточные частицы находятся в равновесии (уравнение 92).



В зависимости от размера цикла и степени его замещенности циклические фосфиты при взаимодействии с галогенами могут претерпевать раскрытие цикла, причем, как было показано, реакция протекает стереоспецифично с обращением конфигурации алкильного атома углерода, что согласуется с механизмом $\text{S}_{\text{N}}2$ (уравнения 93—96). Заслуживает внимания выделение промежуточного продукта (60) в одной из таких реакций галогенирования [54].

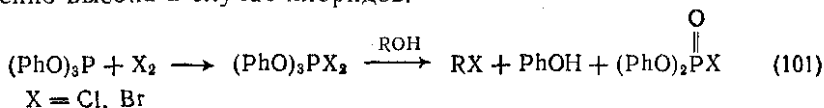


Были выделены также аддукты галогенов с триарилфосфитами (Ноак, 1883 г.), хотя вначале не вполне ясно представляли сложность подобных систем. В настоящее время известно, что



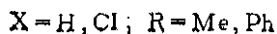
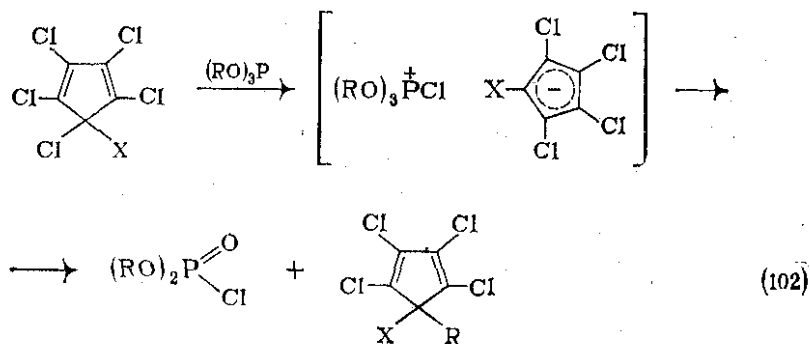
первоначально образующиеся аддукты далее реагируют с фосфитами, причем различные равновесия устанавливаются столь быстро, что природа выделяемых продуктов определяется в основном их растворимостью и стабильностью, а не скоростью их образования (уравнения 97—100) [55].

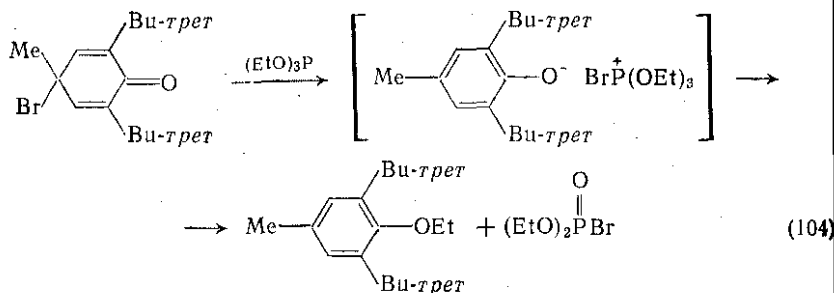
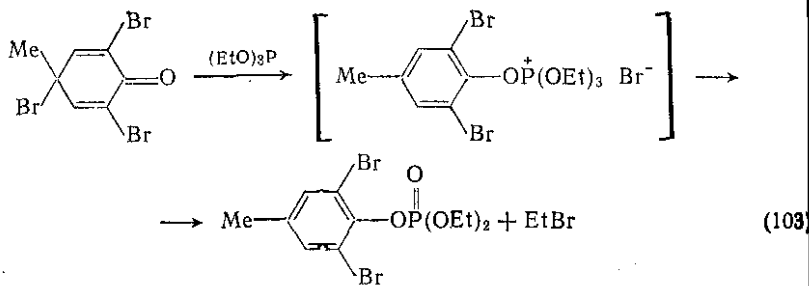
В соответствующих условиях такие аддукты с галогенами ведут себя как алкоксифосфониевые соли, образующиеся из алкилгалогенидов, и при действии насыщенных или ненасыщенных спиртов могут давать алкилгалогениды. Эти аддукты можно получать *in situ* путем прибавления галогена к смеси трифенилфосфита и спирта (уравнение 101) [56, 57]; реакция сопровождается обращением конфигурации группы R, причем степень инверсии особенно высока в случае хлоридов.



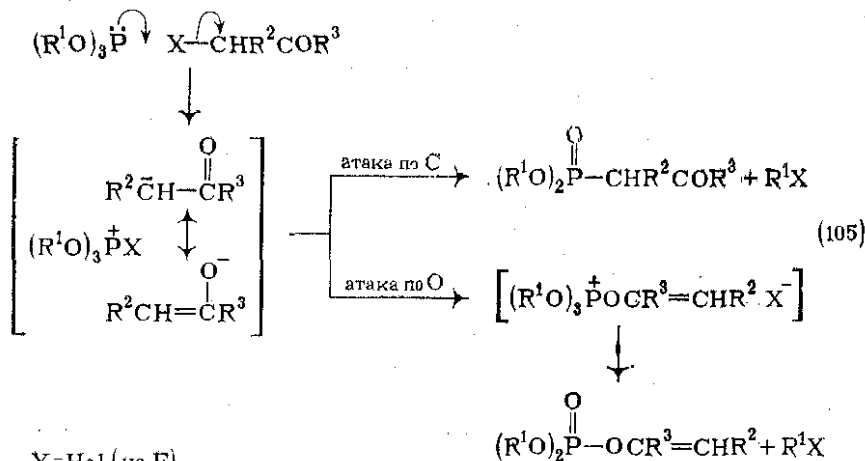
Взаимодействие диарилалкилфосфитов с иодом с высокими выходами приводит к алкилиодидам, и хотя иодфосфаты (см. уравнение 101) выделены не были, на их образование указывает получение О,О-диариламинофосфатов при добавлении в реакционную смесь соответствующих аминов. Известно много других примеров, в которых дегалогенирование под действием триалкилфосфитов начинается с взаимодействия с «положительным» галогеном в результате нуклеофильной атаки на галоген, в том числе реакции с полигалогенциклопентадиенами (уравнение 102) и бромциклогексадиенонами (уравнения 103, 104).

Рассмотрев взаимодействие эфиров кислот фосфора(III) с «положительным» галогеном, можно возвратиться к обсуждению возможных типов атаки этих эфиров на галогенированные карбонильные соединения (реакция Перкова). В этом случае (схема 105) взаимодействие с «положительным» галогеном должно было бы приводить к ионной паре, содержащей амбидентный енолят-анион.





Попытки зафиксировать образование этого иона были, однако, неудачны. Введение протонного растворителя, что, как можно было ожидать, привело бы к получению дегалогенированного карбонильного соединения, не влияло на результат реакции: α -хлор- и α -бромкетоны в спиртовом растворе с высокими выходами давали соответствующие енолфосфаты; это полностью противоположно результату реакций трифенилфосфина с теми же галогенсодержащими соединениями.



X=Hал (не F)

Предположение о том, что механизм зависит от природы конкретного карбонильного соединения, маловероятно. Любой ме-

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1-\text{C}=\text{O} \\
 | \\
 \text{CH}_2\text{X}
 \end{array}
 \xrightarrow{(\text{R}^2\text{O})_3\text{P}}
 \begin{array}{c}
 \text{R}^1-\text{C}=\text{O} \\
 | \\
 \text{CH}_2-\text{P}^+(\text{OR}^2)_3 \\
 \text{X}^-
 \end{array}
 \xrightarrow{-\text{R}^2\text{X}}
 \begin{array}{c}
 \text{R}^1-\text{C}=\text{O} \\
 | \\
 \text{CH}_2-\text{P}(\text{OR}^2)_2 \\
 || \\
 \text{O}
 \end{array}
 \begin{array}{l}
 \text{продукт реакции} \\
 \text{Михаэлиса-Арбузова}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1-\text{C}^+-\text{O}-\text{P}(\text{OR}^2)_2 \\
 | \\
 \text{X}^-
 \end{array}
 \xrightarrow{-\text{R}^2\text{X}}
 \begin{array}{c}
 \text{R}^1-\text{C}^+-\text{O}-\text{P}(\text{OR}^2)_2 \\
 | \\
 \text{R}^2\text{O}-\text{O}^-
 \end{array}
 \begin{array}{l}
 \text{продукт реакции} \\
 \text{Михаэлиса-Арбузова}
 \end{array}$$

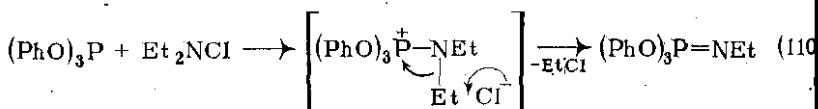
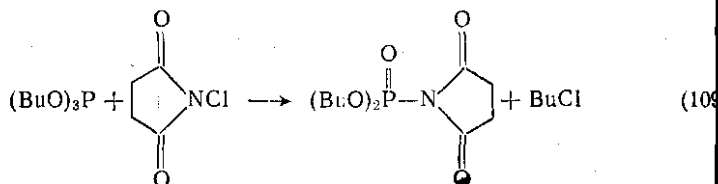
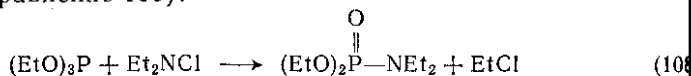
$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1-\text{C}^+-\text{O}-\text{P}(\text{OR}^2)_2 \\
 | \\
 \text{R}^2\text{O}-\text{O}^-
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{X-Hal (не F)}}
 \begin{array}{c}
 \text{R}^1-\text{C}=\text{O} \\
 | \\
 \text{O}-\text{P}(\text{OR}^2)_2 \\
 || \\
 \text{R}^2\text{O}
 \end{array}
 \begin{array}{l}
 \text{продукт реакции} \\
 \text{Перкова}
 \end{array}$$

(106)

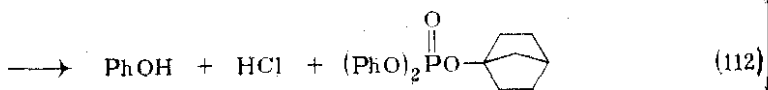
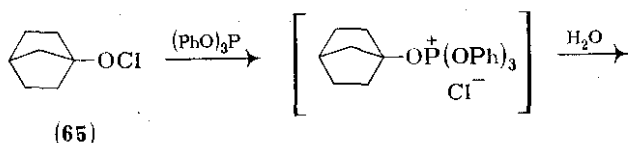
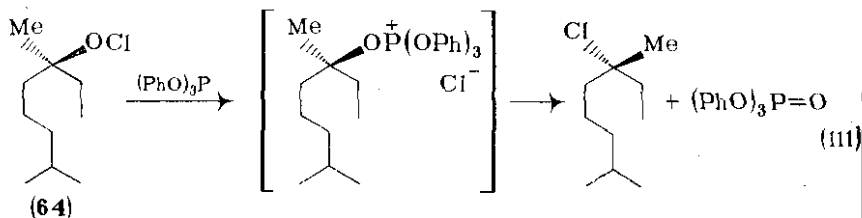
$$\begin{aligned} (\text{EtO})_3\text{P} + \text{Br}_2\text{C}(\text{CONH}_2)_2 &\longrightarrow [(\text{EtO})_3\text{P}^+\text{Br} \text{Br}\overset{\cdot}{\text{C}}(\text{CONH}_2)_2] \xrightarrow{\text{ROH}} \\ &\longrightarrow \text{EtBr} + (\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{R} + \text{BrCH}(\text{CONH}_2)_2 \end{aligned} \quad (107)$$

705

этом образуют амидофосфаты (уравнения 108, 109). Однако промежуточные «фосфониевые» комплексы из триарилфосфитов, как и можно было предположить, более устойчивы к нуклеофильной атаке галогена и не распадаются нормальным образом, в результате чего становится возможным протекание необычного дезалкилирования (уравнение 110).

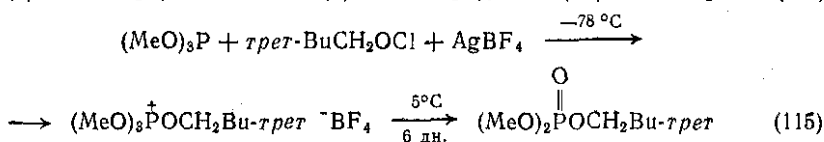
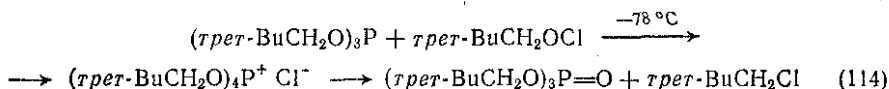
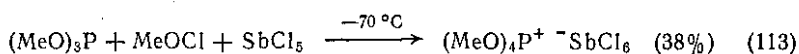


Если в рассмотренных реакциях направление атаки вполне однозначно, то в случае реакций с О-галогенпроизводными сделать выбор между атакой фосфита по галогену или кислороду может быть очень сложно, хотя независимо от этого общая реакция протекает как окисление фосфита в фосфат с образованием алкилгалогенида. В ранних работах на основании поведения в реакциях с трифенилфосфитом тетрагидролиналилгипохлорита (64) и бициклического гипохлорита (65) был предложен механизм $\text{S}_\text{N}2$. В случае гипохлорита (64) распад предполагаемого фосфониевого интермедиата приводит к хлориду с обращенной конфигурацией (уравнение 111), тогда как в случае (65) нор-

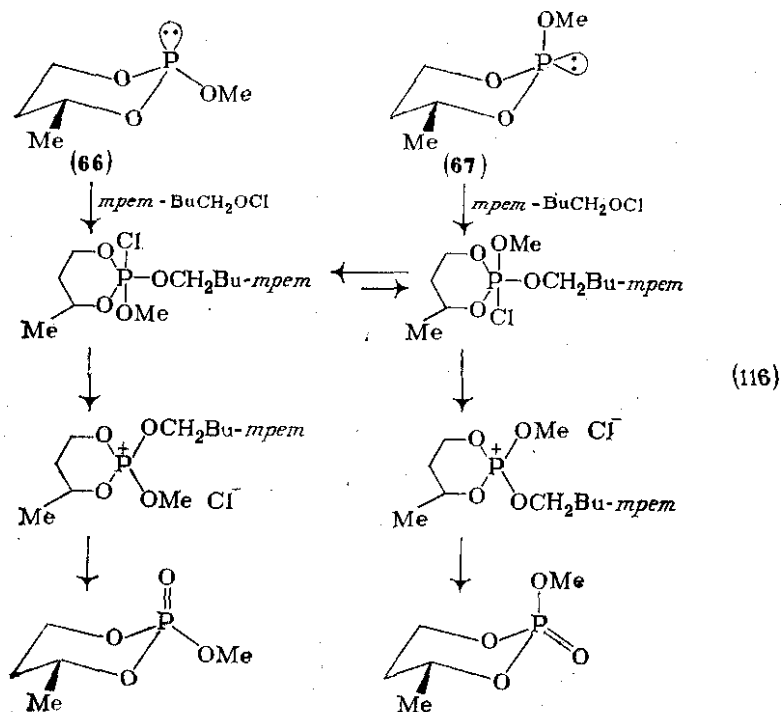


мальный распад промежуточного продукта невозможен из-за жесткой геометрии молекулы, поэтому реакция идет по другому направлению (уравнение 112) [59].

Три- и тетраалкоксифосфониевые соли с малонуклеофильными тетрафторборат- и гексафторантимонат-анионами были выделены и оказались вполне устойчивыми; их разложение приводит в конечном счете к эфирам фосфорной кислоты (уравнения 113—115).

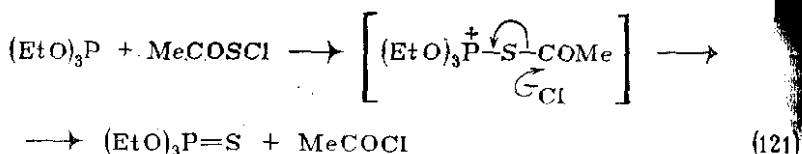
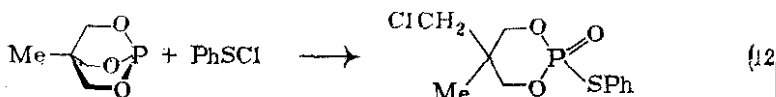
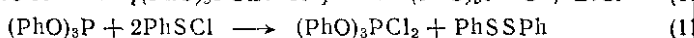
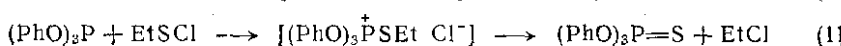
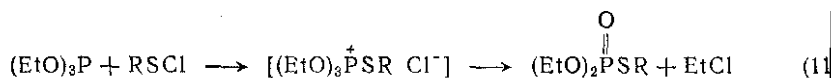


Финлей и Денни [60] исследовали взаимодействие стереоизомерных метилфосфитов (66) и (67) с неопентилгипохлоритом (схема 116); один изомер (неизвестной конфигурации) образует в этих условиях фосфат практически стереоспецифично, в то время

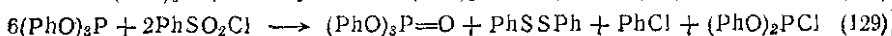
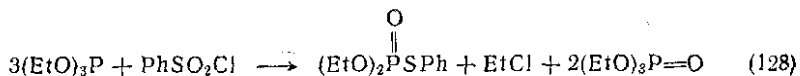
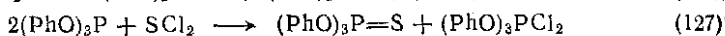
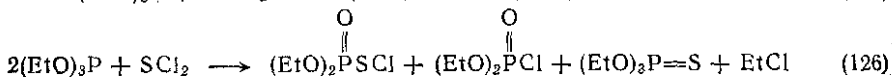
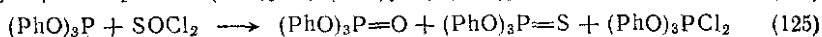
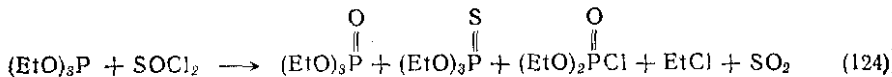
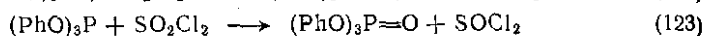
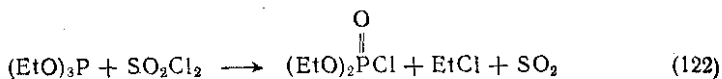


ик второй изомер (также с неизвестной геометрией) приводит к смеси стереоизомерных фосфатов. На основании этих данных считают, что наряду со стереоизомерными тетраалкоксифосфониевыми солями важнейшую роль в этой реакции играют ионные пентакоординационные интермедиаты, поскольку только при их участии оба конечных продукта могут быть получены из одного исходного эфира.

Триэфиры фосфористой кислоты, по-видимому, прямо реагируют с сульфенилхлоридами — сернистыми аналогами гипохлоритов. Очевидное различие в поведении трифенил- и триэтилфосфитов в этих реакциях обусловлено затрудненностью нуклеофильного замещения у арильного атома углерода; в таких случаях, как и в случае ацетилсульфенилхлорида, наблюдается относительно редкий разрыв связи C(алиф.)—S (уравнения 117—121)



Примеры реакций трифенил- и триэтилфосфитов с другими хлоридами серы представлены ниже (уравнения 122—129); неко-



торые из этих реакций могут протекать в гомолитических условиях, однако и здесь следует отметить различия в поведении этих двух фосфитов.

10.3.2.4. Вторичные фосфиты * [61—66]

Вторичные фосфиты (диорганфосфиты, диалкилводородфосфонаты) заслуживают отдельного рассмотрения благодаря той важнейшей роли, которую соединения этого класса играют в синтезе фосфорорганических соединений.

Согласно имеющимся данным, для этого класса производных существует истинное таутомерное равновесие между три- и тетракоординационными формами, причем оно сильно смещено в сторону последней, так что содержание фосфитной формы не превышает $10^{-4}\%$ **. Спектроскопические данные полностью соответствуют структуре с фосфорильной группой. В ИК-спектрах вторичных фосфитов имеются полосы поглощения в области $2380—2450\text{ см}^{-1}$ ($\nu_{\text{P-H}}$) и $1260—1300\text{ см}^{-1}$ ($\nu_{\text{P=O}}$); полосы поглощения, которые можно было бы отнести к связи P-OH , отсутствуют. В спектрах ЯМР константы спин-спинового взаимодействия фосфор — протон составляют $490—760\text{ Гц}$, а химические сдвиги сигналов фосфора имеют значения от -13 до $+4\text{ млн}^{-1}$, что близко к таковым для фосфорной кислоты; во всех случаях точное значение указанных параметров зависит от природы связанных с фосфором групп и от конформации связей фосфора, когда он является частью циклической системы.

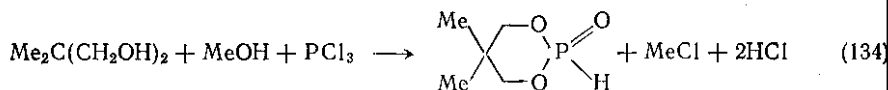
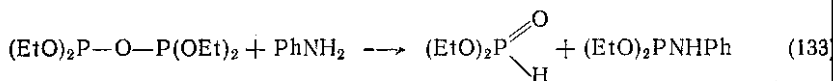
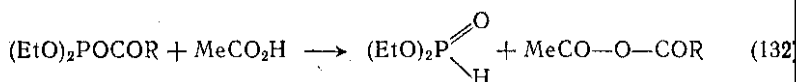
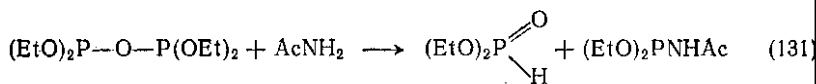
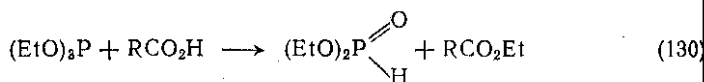
Основные свойства вторичных фосфитов проявляются в их способности растворять и связывать галогеноводороды, а кислотные — в способности реагировать с электроположительными металлами или гидридами этих металлов с выделением водорода и в образовании металлических производных при взаимодействии с алкоксидами металлов. Данные ИК- и ПМР-спектроскопии свидетельствуют об отсутствии фосфорильной группы в таких производных, что согласуется с наличием связи металл—кислород, однако заметная растворимость этих соединений во многих неполярных органических растворителях указывает на то, что эта связь является в значительной мере ковалентной.

Вторичные фосфиты получают различными методами: а) гидролизом триэфиров фосфористой кислоты, который, однако, используется редко [67]; б) гидролизом хлорфосфитов (ср. схему 20); в) взаимодействием диэтилфосфита с другими спиртами (перэтерификация); этот метод удобен для получения циклических соединений [68]; г) с помощью различных реакций, дающих

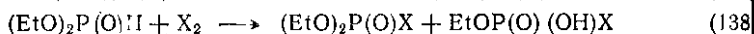
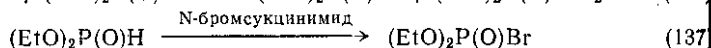
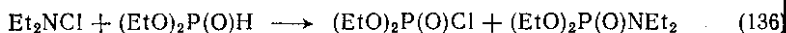
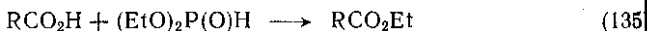
* См. примечание на с. 676.

** Единственным надежно установленным исключением из этого правила, примененного ко всем соединениям фосфора(III) подобного типа, является бис-(трифторметил)фосфинистая кислота $(\text{CF}_3)_2\text{POH}$, которая практически полностью существует в трехкоординационной форме.

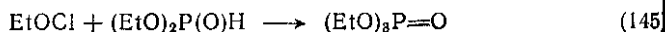
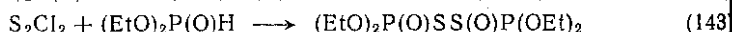
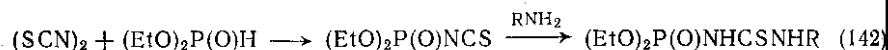
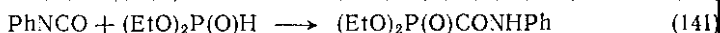
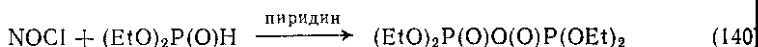
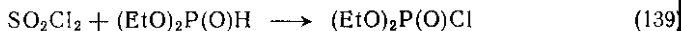
вторичный фосфит в качестве одного из продуктов (уравнения 130—133); первая из этих реакций может служить также иллюстрацией алкилирующей способности триалкилфосфитов [69]. Наконец, они могут быть получены дезалкилированием эфиров фосфористой кислоты галогеноводородами, в особенности HBr и HI. Отщепление первой алкильной группы протекает быстрее, чем второй; скорость дезалкилирования, однако, зависит также от природы алкильной группы: она очень высока для *трет*-бутильной группы и очень низка в случае 2,2,2-трихлорэтильного заместителя. Модификация этой реакции приведена в уравнении 134.

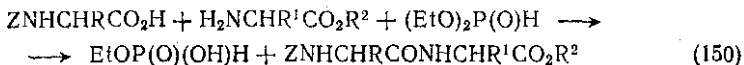
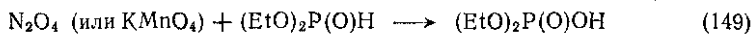
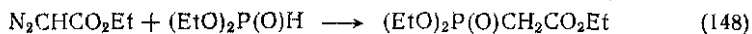
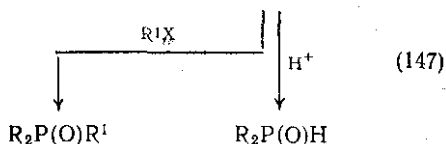
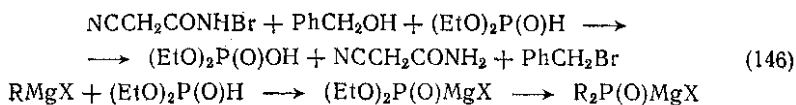


Многие наиболее важные реакции вторичных фосфитов приведены ниже (уравнения 135—150). Многие другие реакции, в том числе каталитическое присоединение по кратным углерод-углеродным связям, рассматриваются в разд. 10.5.4, а реакции родственных соединений — в разд. 10.5.5 и 10.5.6.



X = Cl или Br

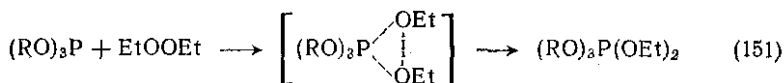
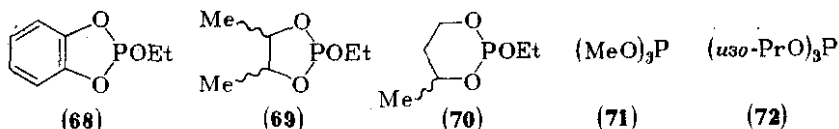




10.3.2.5. Сравнительная реакционная способность ациклических и циклических эфиров и других производных фосфористой кислоты

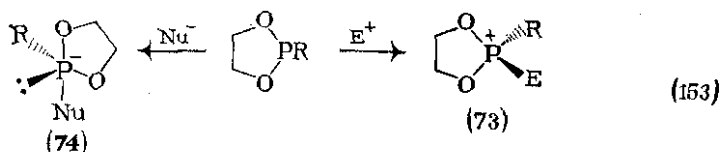
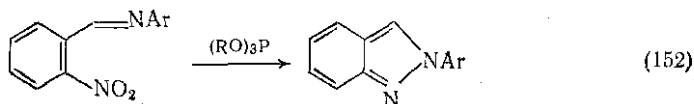
Циклические и ациклические эфиры кислот трехкоординированного фосфора различаются по своей реакционной способности. Однако это продемонстрировано лишь на относительно небольшом числе реакций. Это различие в реакционной способности иллюстрируется следующими примерами.

Относительные скорости реакций эфиров (68) — (72) с этилиодидом (в ацетонитриле) возрастают в ряду (69) < (70) < (72); (72) реагирует в 10 раз быстрее, чем (69) [70]; относительные скорости реакций тех же эфиров с диэтилпероксидом (в отсутствие растворителя) возрастают в ряду (70) < (72) ≈ (71) ≈ (69) < (68) примерно в той же степени [71]. Налицо, таким образом, противоположность между реакцией замещения галогена и образования триалкоксифосфониевой соли, в которой эфир выступает в роли типичного нуклеофила, и реакцией, которая не зависит от нуклеофильности, но зависит от доступности неподеленной электронной пары фосфора (уравнение 151), и в которой, можно сказать, проявляется бифильный характер фосфора.



В качестве второго примера можно рассмотреть реакционную способность эфиров фосфористой кислоты в реакции восстановительной циклизации 2-нитроарилальдиминов в 2-арилиндазолы

(уравнение 152) [172]. При 91,5°C относительные скорости реакций триэтилфосфита и 2-этоксип-1,3,2-диоксафосфолана относятся как 7:1; такое соотношение, по-видимому, типично для реакций, в которых трехвалентный фосфор выступает в качестве нуклеофила. Другие значения k_a/k_u для «аналогичных» ациклических (k_a) и циклических (k_u) соединений составляют 3—10 (реакция с алкилгалогенидами), 100 (реакция с ацилгалогенидами), 30 (реакция с изоцианатами) и 6 (катализируемый кислотами гидролиз); другие примеры рассмотрены Хадсоном и Брауном [73].

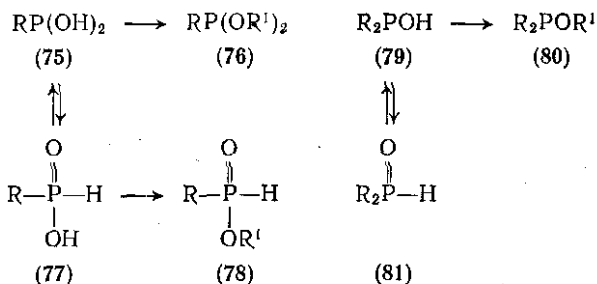


Взаимодействие циклического эфира с электрофилом E^+ (схема 153) приводит к увеличению на $\sim 9^\circ$ валентного угла, образованного атомом фосфора и атомами кислорода цикла, что увеличивает напряжение в цикле; следовательно, можно предсказать, что циклический эфир будет менее реакционноспособным по отношению к электрофилу E^+ , чем его ациклический «аналог»; это предсказание согласуется с уже рассмотренными примерами. Наоборот, можно считать, что взаимодействие того же эфира с нуклеофилом Nu^- приводит к (74), имеющему менее напряженный цикл, что вызывает повышение реакционной способности по сравнению с ациклическим эфиром. Одной из трудностей, очень часто возникающей при интерпретации имеющихся данных, является невозможность определения точной конфигурации фосфора в промежуточных продуктах типа (74), которая может в значительной степени зависеть от природы присоединенных к фосфору групп. Следствием этого, по-видимому, являются значительные колебания соотношений скоростей в различных реакциях; типичные значения k_u/k_a составляют: 10—15 (щелочной гидролиз ароматических эфиров), 3000 (щелочной гидролиз метилфосфитов) и ~ 1150 (реакция амидофосфитов с бензальдегидом).

10.3.3. ФОСФОНИСТАЯ И ФОСФИНИСТАЯ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ [6а, 74—76]

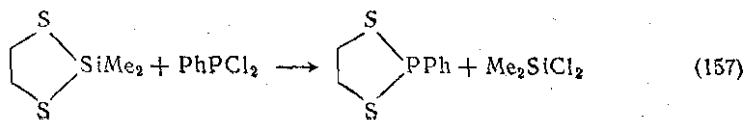
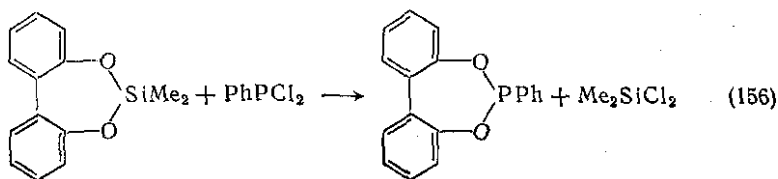
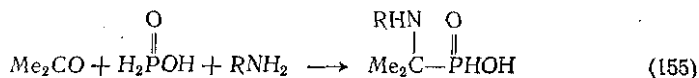
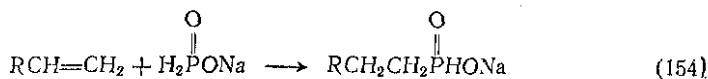
Производные фосфонистой и фосфинистой кислот представляют собой соединения фосфора(III), имеющие соответственно одну или две связи фосфор—углерод. Родоначальные кислоты (75) (79) находятся в таутомерном равновесии с тетракоординационными

ными формами (77) и, соответственно, (81) (ср. вторичные фосфиты). Фосфонистые кислоты занимают промежуточное положение между сполна окисленными фосфоновыми кислотами (см. разд. 10.5.4) и первичными фосфинами и могут давать два ряда производных, например эфиры (76) и (78). Аналогично, фосфинистые кислоты являются промежуточными соединениями между фосфиновыми кислотами (см. разд. 10.5.5) и вторичными фосфинами; их таутомерные формы (81) фактически представляют собой вторичные фосфиноксиды.

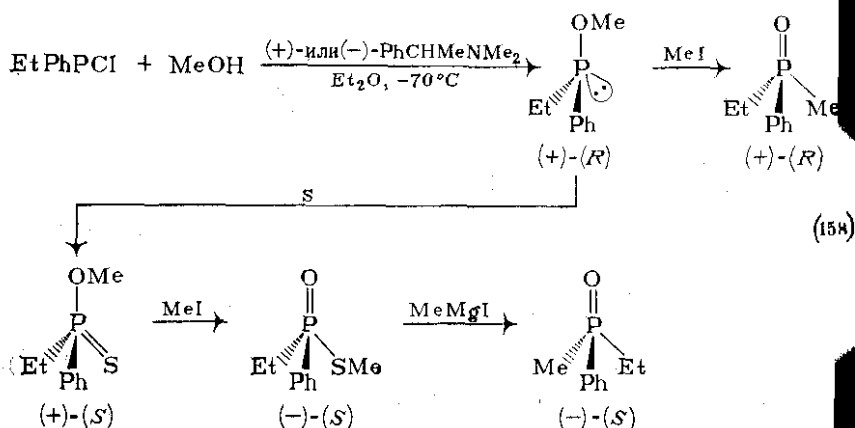


Для получения указанных выше типов соединений используют различные методы, однако лишь немногие из них являются общими и достаточно надежными; даже рассмотренные ранее реакции эфиров с металлоорганическими соединениями не дают удовлетворительных результатов, однако такие методы иногда могут быть единственно пригодными.

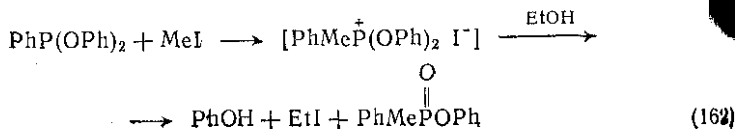
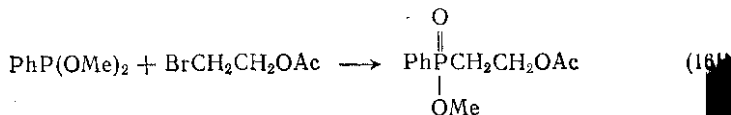
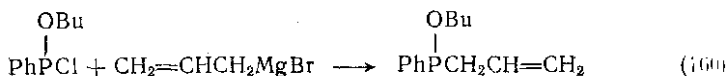
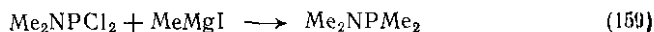
Для получения производных фосфонистых и фосфинистых кислот наиболее широко применяют три общих метода: а) инициируемое пероксидами или облучением присоединение гипофосфористой кислоты или ее солей к алкенам [77] (ср. реакции присоединения вторичных фосфитов) и реакции с карбонильными соеди-

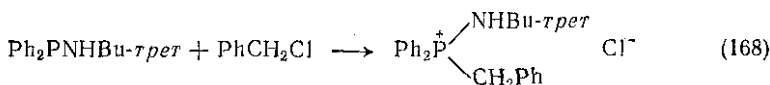
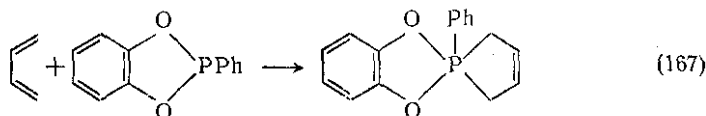
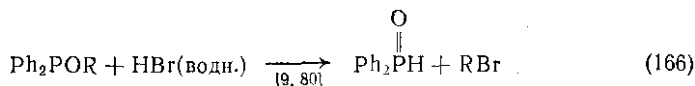
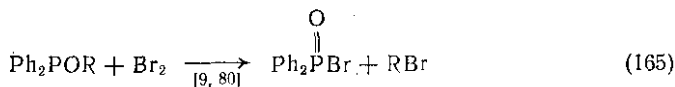
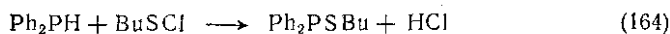
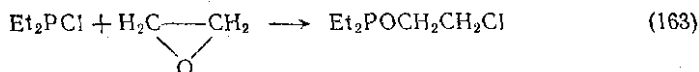


Недавно описан асимметрический синтез оптически активных эфиров фосфинистой кислоты (схема 158); оптическая чистота продукта составила около 10% [79]. Отнесение конфигурации соединений фосфора(III) сделано на основании их превращения в соответствующие фосфиноксиды или -сульфиды с известной конфигурацией. Гидролиз хлорангидридов кислот можно проводить водой или сильно разбавленной щелочью; явным исключением является трихлорметилдихлорфосфин, дающий при обработке водой хлороформ и фосфористую кислоту.

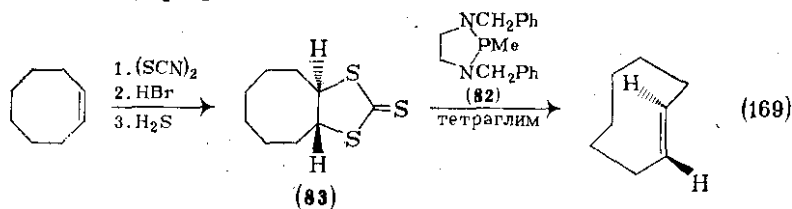


Ниже приведены примеры реакций, указывающих на близкое сходство химии фосфонистых и фосфинистых кислот и их производных и химии фосфористой кислоты и ее производных (уравнения 159—168).





Интересно сравнить реакционную способность производных фосфонистых и фосфинистых кислот с реакционной способностью производных фосфористой кислоты. Вообще говоря, следует ожидать, что по нуклеофильным свойствам эти соединения будут занимать промежуточное положение между фосфинами и производными фосфористой кислоты; такая общая последовательность изменения реакционной способности действительно наблюдалась по отношению к алкилгалогенидам в реакции Арбузова [81] и при восстановительной циклизации 2-нитроаренов. Иллюстрацией высокой реакционной способности диамидофосфонитов может служить реакция (схема 169), в которой диамид (82) использовался в качестве акцептора серы, отщепляющейся из промежуточного соединения (83) при превращении *цис*-циклооктена в его *транс*-изомер (реакция протекает при 30°C и приводит к продукту 96%-ной чистоты) [82].



ЛИТЕРАТУРА

1. R. F. Hudson, 'Structure and Mechanism in Organo-Phosphorus Chemistry', Academic, London, 1965, chapter 2, 4, 5, and 6; [Р. Хадсон. Структура и механизм реакций фосфорорганических соединений. Пер. с англ. М., Мир, 1967, гл. 2, 4, 5, 6].

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Авенациолид** 89
Адамантан, 2,8,9-триокса-1-фосфа- 683
Адамантанкарбоновые кислоты 20, 81
Адипиновая кислота 92, 99
 2,5-диэтил- 81
 диэфир 98, 201
1,3-Азафосфол 609
1,2-Азафосфорин, дибензо- 675
Азелаиновая кислота 99
Азепины 131, 264, 409, 417
Азетидины 245, 421, 512, 689
Азидокислоты 250, 261
Азиридины
 получение 264, 561, 634
 реакции 487, 553
Азодикарбоновая кислота 278, 301
Азокислоты 273
Азулен, производные 130
Аймалицин 206
Айнхорна реакция 468
Аконитовая кислота 183
Акриловая кислота 42, 664
 2-ацетиламино- 251
 нитрил 625, 664
 3-фенил- 42
 эфиры 332, 336, 339, 625
Акролен 142
 α -Аланин 241, 244
 β -Аланин 254, 255
Алкоголиз 305 сл., 310 сл., 339, 354
Алкоксикарбонилирование 324 сл.
Алкоксикарбоновые кислоты 156,
 170 сл., 179, 190
Аллильная перегруппировка 313
Аллильное окисление 313, 314
Аллофановая кислота, производные
 562
Альдоновые кислоты 174
Амидовые кислоты 393
Амиды 388 сл.
 ацетали 373 сл.
 основность 438 сл.
 получение 17, 23, 46 сл., 94, 351 сл.,
 389 сл., 632
 реакции 21 сл., 78, 79, 450 сл.
 спектры 426 сл., 431 сл.
 структура 425 сл.
 фотохимия 451, 490
Аминокислоты 159, 233 сл.
 получение 237 сл., 278
 реакции 242 сл., 299
 физ. свойства 234
Аминооксикислоты 261
Аммиак, основность 616, 617
Антраниловая кислота 180, 257
Арбузова — Михаэлиса реакция 50,
 607, 691, 705
Арида — Эйстерта реакция 38, 321,
 322
Аспарагиновая кислота 457
Аспирин 156, 179
Ацетамид 454, 464, 484
 N-алкилпроизводные
 ассоциация 449
 основность 440 сл.
 получение 403, 409
 реакции 413, 454, 467, 484
 спектры 435, 438, 448
 структура 428, 429, 443, 444
Ацетанилиды 440, 441, 456
Ацетилендикарбоновая кислота 99,
 129 сл., 168, 626
Ацетогидроксамовая кислота 500
Ацетоуксусная кислота 229
 амид 411
 эфиры
 кислотность 221
 получение 349
 реакции 23, 204, 206, 223, 229
 таутомерия 221, 222
Ацетуровая кислота см. Глицин,
 N-ацетил-
Ацидоллиз эфиров 305 сл., 339
Ацилали 590
Ацилангидриды см. Карбоновые кис-
 лоты, производные
Ацилирующие агенты для спиртов
 294 сл.
Ацилоиновая реакция 115, 360
Ацилпероксиды (Диацилпероксиды)
 580, 590 сл.
Байера — Виллигера реакция 13, 165,
 314 сл., 587
Барбье — Виланда реакция 351
Бекмана
 перегруппировка 17, 153, 401 сл.,
 415 сл.
 фрагментация 17, 402
Бензиловая перегруппировка 160, 168
Бензогидроксамовая кислота 497, 501,
 503, 505
 4-нитро- 501
Бензоиновая конденсация 655
Бензойная кислота
 кислотность 42, 100
 реакции 62, 183, 293
 физ. свойства 42
Бензойная кислота (производные)
 амиды
 основность 440, 441
 получение 405, 420
 реакции 457, 474, 480

1981

70

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

1975, II, 1975,

N-Гидроксиминокислоты 261, 278
 Гидроксиниминокислоты 262, 278, 279
 Гидроксикарбоновые кислоты
 кислотность 182
 получение 61, 66, 87, 150, 157 сл.
 реакции 141, 183
 спектры 182
 физ. свойства 182
 Гидроксимовые кислоты 502
 Гипофосфористая кислота 713
 Гиппуровая кислота см. Глицин,
 N-бензоил-
 Гликолевая кислота 332
 Глюконовая кислота 175
 фенил- 147
 Глицериды 288, 362
 Глицин 234, 235, 237, 242
 N-ацетил- 246
 N-бензоил- 181, 246
 N,N-диметил-, эфир 197
 N-метил- см. Саркозин
 N-ментил-, гидразид 519
 N,N,N-триметил- 246
 α-фенил- 244
 эфиры 197, 253
 Глутаминовая кислота 241, 253
 Глутаровая кислота 87 сл., 95, 99,
 339
 ангидрид 100, 102
 имид 79, 495, 496
 Глюкоза 174, 175
 Глюконовая кислота 174
 Глюкуроновая кислота 175
 Гомокубан, производные 81, 202
 Гомофталева кислота, производные
 85, 94
 Гофмана — Лефлера реакция 57
 Гофмана перегруппировка 55, 56, 476,
 488
 Гуанидины 575
 Гуареши имиды 423

 Дакина — Веста реакция 247
 Дакина окисление 315
 Дарзана реакция 151, 177, 348
 Дебнера реакция 23
 Делоншампа постулат 452
 Депсидоны 289
 Депсиды 183, 289
 1,3,2-Диазафосфоланы 674
 1,2-Диазины 170, 518, 653
 1,4-Диазины 242, 245
 Диазокарбоновые кислоты 159, 262
 эфиры 266 сл.
 1,2-Диазолы 30, 273, 274, 518
 1,3-Диазолы см. Имидазолы
 Диазоуксусная кислота, эфиры 32
 Диацилпероксиды 580, 581, 592
 Дигалловая кислота 183

Диенон-фенольная перегруппировка
 154
 Динимиды 522, 523
 Дикарбоновые кислоты
 получение 16, 78 сл., 128, 168 сл.,
 175
 реакции 20, 101 сл.
 Дикмана конденсация 86, 106 сл., 201,
 349
 Дильса — Альдера реакция 111, 126
 сл., 274
 ретро-реакция 103
 Динактин 290
 1,3-Диоксаны 190
 1,3,2-Диоксафосфеины 672
 1,3,2-Диоксафосфоланы 671, 672, 712
 1,3,2-Диоксафосфоринаны 599, 671,
 672, 677, 679, 684
 1,2-Диоксоланы 330
 1,3-Диоксоланы 176, 189, 366, 369,
 698
 Диплоинин 289
 N,N'-Дисулфинимид 515
 1,3-Дитианы 29, 196, 321
 Дифеновая-2,2 кислота 90, 100
 Дициклогексилкарбодимид 48, 49
 Додекановая кислота
 2-бром-2-метил- 138
 2-метил- 138

 Енолов эфиры 16, 25, 309, 317, 344 сл.

 Жасмон, производные 83, 169, 215
 Жирара реактив 519

 Зайцева расщепление 54
 Защита групп
 амино- 249 сл., 263, 540 сл., 548,
 549
 гидрокси- 340, 366, 375
 карбокси- 63 сл., 125, 340, 341
 сложноэфирной 355
 Зеаралон 300
 производные 298, 300

 Изатоевый ангидрид 257
 Изоимиды 421
 Изоксазолы 150, 272
 Изолейцин 235, 236
 Изомасляная кислота см. Пропано-
 вая кислота, 2-метил-
 Изомочевины 573—575
 О-ацил- 48, 49
 Изофталева кислота 100
 Изохинолины 481
 Имидазолы 51, 245, 457, 654, 690
 N-ациклпроизводные
 получение 49, 299, 459
 реакции 49, 299, 300, 456, 459,
 460, 513, 539
 Бензо- 458

Бензойная кислота (производные)

- амиды
 - спектры 436, 438
 - амино- 180, 257
 - бром- 145, 441
 - 2-гидроксн- см. Салициловая кислота
 - 4-гидроксн- 180, 191
 - дигидроксн- 156, 180
 - 3,5-динитро- 440
 - иод- 145
 - 4-метоксн- 440
 - нитро- 257, 440, 441
 - 2-сульфо- 180
 - 3,4,5-тригидроксн- 156, 180
 - 2,4,6-тринизопропил- 294
 - 2,4,6-триметил- 338
 - трифторметил- 137
 - 2,4,6-трихлор- 44
 - 4-фенил- 153
 - фтор- 145
 - хлор- 145, 440
 - эфиры 332, 334, 336, 362
- Берча восстановление 485, 486
- Бетаины 246
- Биксин 88
- Биурет 467
- Бифенилкарбоновые кислоты 90, 100
- Бифталидиден 698
- Бишлера — Напиральского реакция 481
- Бодру реакция 415
- Бодру — Чичибабина реакция 372
- Бородина — Хундликера реакция 54, 55
- Брауна реакция 480, 481
- Брефельдин 634
- Бензол
 - дьюаровский 112
 - «пурпурный» 11
- Бутандиовая кислота см. Янтарная кислота
- гидроксн- см. Яблочная кислота
 - 2,3-дигидроксн- см. Винная кислота
- Бутановая кислота 42, 335, 420
- амид 440
 - 4-амино- 256
 - бром- 142, 145
 - гидразид 517
 - 2,4-дигидроксн- см. Пантовая кислота
 - иод- 145
 - лактам 44
 - лактон 142, 255, 444
 - нитро- 147
 - 4,4,4-трифтор- 137
 - фтор- 145
 - хлор- 142, 145, 392
 - эфиры 138
- Бутен-2-овая кислота 31, 42
- бром- 35, 217

- Бутен-3-овая кислота 31
- Бутин-2-овая кислота 42
- γ-Бутиролактон 142, 255, 444

Валериановая кислота см. Пентановая кислота

- Ванилин 180
- Вермикулин 216, 301
- Верноловая кислота 156
- Вильгеродта — Киндлера метод 317
- Вильгеродта реакция 16, 181, 396
- Вильсмеера комплексы 479, 486
- Вильсмеера — Хаака реакция 479
- Вильямсона синтез 365
- Винные кислоты 156, 168, 169, 175, 447
- Витамины
 - A 164
 - B 22, 257
- Виттига реакция 33, 87, 173, 653 сл.
- Вольфа перегруппировка 105, 321, 322
- Воля — Циглера реакция 496

- Габриэля синтез 494
- Галлера — Бауэра реакция 16, 395
- Галловая кислота 289
- Галлотонин 184
- Галогенкарбоновые кислоты
 - получение 56, 57, 121, 137 сл., 242 сл.
 - реакции 66, 146 сл., 159
- Гексадексановая кислота 306, 332
- 3-хлор- 15
- Гексановая кислота 42, 57, 161
- ε-амино- 255
- 5-оксо- 220, 221, 229
- 2-фтор- 148
- Гелля — Фольгарда — Зелинского реакция 138
- Гемимеллитовая кислота 130
- Геминальное алкилирование 321
- Гептановая кислота
 - 6-оксо- 221, 229
 - 2-фтор- 148
- Гептафульвен 130
- Гидаитонны 237, 251
- Гидразиды
 - кислотность 516
 - получение 65, 422, 510 сл.
 - реакции 413, 517 сл.
 - спектры 515
 - структура 509, 514, 515
- Гидразин, получение 576
- Гидразинкарбоновая кислота 577
- Гидразинокислоты 249, 250, 261
- Гидроксамовые кислоты
 - получение 422, 458, 499, 500
 - реакции 413, 466, 504 сл., 554
 - спектры 501, 502
 - структура 497, 500, 501, 515

Имидовые кислоты 431
Имиды 418 сл.
получение 104, 389, 390, 393, 418 сл.
реакции 451, 492 сл.
спектры 446
структура 444 сл.
Иминолы 431
Индазолы 690, 711
Индолкарбоновая-2 кислота, эфир 120
Индолы 226, 459, 479, 690
Итаконовая кислота 167

Кальб-Гросса окисление 522
Камптотедин 347
Камфора, производные 309, 613
Канаденсолид 168
изо- 168
Канницаро реакция 12
Каприловая кислота см. Октановая
кислота
Капролактамы 255 сл., 424, 443, 444
Капроновая кислота см. Гексановая
кислота

Карбазаты 273
Карбазолы 210, 689, 690
Карбаматы
получение 540, 544, 548, 556 сл.
реакции 557 сл.
структура 537
физ. свойства 538
Карбаминовая кислота 556, 562
Карбамоилазиды 87, 164
Карбамоилгалогениды 407, 408, 563,
564

Карбациловая кислота 556
N-Карбоксиангидриды 408, 554
Карболины 690
Карбонаты 537 сл.
Карбонилбромид 548
Карбонилдимидазол 49, 539
Карбонилдифторид (Карбонилфто-
рид) 479, 481, 548, 555
Карбонилфторхлорид 548, 555
Карбонилхлорид см. Фосген

Карбоновые кислоты
ассоциация 43, 44
двухосновные см. Дикарбоновые
кислоты
декарбоксилирование 53, 147
защитные группы 63 сл., 125, 340,
341
кислотность 41 сл., 99, 100, 145, 182
меченые 38 сл.
поликарбоновые см. Поликарбоновые
кислоты
получение 11 сл., 78 сл., 137 сл.,
157 сл.
реакции 46 сл., 101 сл., 138, 146 сл.,
183 сл.
спектры 145, 146

Карбоновые кислоты
структура 42, 43
хиральность 40, 41
Карбоновые кислоты (производные)
азидо- см. Азидокислоты
азиды 55, 56
амиды см. Амиды
амино- см. Аминокислоты
ангидриды 21, 48, 58 сл., 101 сл.,
632
галоген- см. Галогенкарбоновые
кислоты
галогенангидриды 21, 47 сл., 52,
58 сл.
гидроксн- см. Гидроксикарбоновые
кислоты
кето- см. Оксокарбоновые кислоты
нитро- см. Нитрокислоты
нитрозо- см. Нитрозокислоты
оксо- см. Оксокарбоновые кислоты
эпокси- см. Эпоксикарбоновые кис-
лоты
эфиры см. Эфиры сложные
Карнофиллен 325
Каротиноиды 87, 164
Карпино реакция 523
Киллани метод 174
Клу — Лутца — Иргенсона правило
237
Кляйзена конденсация 83, 106, 201 сл.,
323, 348 сл.
Кневенегеля реакция 33
Кнорра синтез 278
Кобальтоцен 16
Колхицин 127
Кольбе окисление 53, 111 сл., 148
Кольбе — Шмитта реакция 179
Кори — Зеебаха реактив 195
Кориномиколовая кислота 158
Коричная кислота 42
2-ацетиламино- 251
2-нитро- 147
3-(4-хлорфенил)- 138
Коррины 415
Кортизон 117
Кортикостерон 91
Кофермент А 206
Коха — Хаафа реакция 19
Кребса цикл 156
Крононовая кислота см. Бутен-2-овая
кислота
Кроцетин 302
Круге расщепление 590
Кубан, производные 81, 202, 611
Кумалевая кислота 187
Кумарин 152, 187
Кумаринкарбоновая-3 кислота 120, 124
Кумариновая кислота 187
Кумаровая кислота 187
Курциуса реакция 55, 56, 396, 403

Лактамы

основность 440 сл.
получение 389 сл., 402, 404, 409,
413 сл., 491, 496
реакции 424, 451 сл., 484
спектры 428, 433, 436, 447
структура 445
фотохимия 491

Лактиды 184

Лактимы 463

Лактолы 115

Лактоны

получение 15, 300
α- 329, 330
β- 61, 166, 184, 186, 293, 298, 308,
330, 370
γ- 16, 61, 62, 158, 165 сл., 174,
184, 186, 209, 293, 310, 323, 331
δ- 62, 159, 165 сл., 174, 186, 331
ε- 115, 186
реакции 165, 356, 358, 359, 394
спектры 334, 337

Лассена перегруппировка 506 сл.

Лейкса ангидриды 408, 554

Лизин, гидроксн- 235

Лимонная кислота 156, 161, 170, 185

Линалоол 171, 295

Люминол 515

МакЛафферти перегруппировка 57, 337

МакФейдина — Стивенса реакция 523

Малеиновая кислота 99, 126, 169, 175

ангидрид 78, 96
получение 100, 102
реакции 126 сл., 512

гидразид 518

дифтор- 144

имид 419, 421, 447, 448

полуамид 457

фтор- 144

Малоновая кислота 80, 98, 99, 120 сл.

гидроксн- см. Тартроновая кислота

дибром-, диамид 705

диэтиловый диэфир

получение 94

реакции 23, 83 сл., 122 сл., 345

физ. свойства 332

диэтиловый эфир (производные) 23,

122 сл.

диазо- 267

изопропилиден- 307

нитрил 94

Манниха реакция 110, 207

Масляная кислота см. Бутановая
кислота

Мевалолактон 59, 317

Мевалоновая кислота 156, 171

Меервейна — Пондорфа — Верлея

восстановление 158

Меервейна реакция 205

Мезоксалева кислота 267

Метанамин 617

N,N-диметил- 616, 617

N-метил- 617

Метановая кислота см. Муравьиная
кислота

Метиловый красный 257

Метилмицин, производное 300

Миколовая кислота 168

Миנדальная кислота, эфир 200

Миристиновая кислота 306

Михаэля реакция 88 сл., 165, 239, 281

Молочная кислота, эфир 200, 306

Мочевина 537, 565

производные 117, 538, 565 сл.

Муравьиная кислота 42 сл., 291, 297,
581

азидо-, эфиры 262 сл.

амид

ассоциация 441 сл.

получение 392, 395, 397

реакции 411, 413

структура 426

фотохимия 466, 467

амид, N-производные 429, 435

N,N-диметил- 428, 449, 375, 479

N-фенил- 463, 465

бром-, эфиры 548

иод-, эфиры 548

фтор-, эфиры 544, 545, 548, 553

хлор- 262

эфиры 262, 268, 298, 543 сл., 551

хлортио-, эфиры 547

циано-, эфиры 548

Мускон 215

Мыла 44, 45

Найлон 256, 483

Нафталиндикарбоновая-1,8 кислота
100

Непетовая кислота 325

Нефростеариновая кислота 167

Никотиновая кислота, 6-гидроксн- 188

Нингидрин 243, 246

Нитрозокислоты 262, 276 сл.

Нитрокислоты 262, 279 сл.

Норборнадиен 264

Норборнадиендикарбоновая-2,3 кис-
лота 102

Норктран, 7,7-дихлор- 149

Оксадиазолы 522, 554, 555

1,3-Оксазины 29

Оксазиридины 406, 513, 585

Оксазолы

бензо- 458

гидрированные

получение 189, 245, 247, 408, 487,
554

реакции 58, 176, 237, 310

Оксалилхлорид 116 сл.
Оксираны 156
 получение 177, 190, 583 сл.
 реакции 26, 190, 552, 584
Оксокарбоновые кислоты
 кислотность 220, 221
 получение 26, 82, 86, 106, 119, 125,
 188, 195 сл., 201 сл., 207 сл.,
 217 сл.
 реакции 26, 198 сл., 204 сл., 209 сл.,
 215 сл., 220 сл.
Октадекадиен-9,12-овая кислота 174
 9,10-дигидроксид- 185
Октадекановая кислота 44, 57, 332
Октадецен-9-овая кислота
 12-гидроксид- см. Рацинолевая кис-
 лота
 12,13-эпокси- см. Верноловая кисло-
 та
Октановая кислота 57, 332
 тетрагидроксид- 174
Омыление 290, 337
Ортоамиды 373 сл.
Ортокислоты 364
Ортон перегруппировка 476, 488, 492
Ортоэфир 312, 364 сл.

Пальмитиновая кислота см. Гексаде-
кановая кислота
Пантовая кислота 156
Пантогеновая кислота 157
Парабановая кислота 117
Параконовые кислоты 83, 169
Паратнон 616
Пенициллановая кислота, 6-амино- 63
Пенициллины 54, 255
Пентановая кислота 42
 2-амино-3-метил- см. Изолейцин
 3,5-дигидроксид-3-метил- см. Мева-
 лоновая кислота
 5-нитро- 280
 2-оксо- 226
 4-оксо- 213, 221, 229
 2,2,4-триметил- 396
Пентеновые кислоты 340
 5-бром-3-метил- 171
Перистилан 220
Перкина реакция 33
Перкова реакция 699 сл., 703 сл.
Пероксиды ацилов (Диацилпероксиды)
 580, 590 сл.
Пероксикарбаматы 580, 587
Пероксикарбамининовые кислоты 580
Пероксикарбонаты 580
Пероксикислоты 13, 105, 165, 314 сл.,
 580 сл.
 эфиры 112, 580, 587 сл.
Пероксиугольные кислоты 580, 582
Пероксиэфиры 112, 580, 587 сл.

Пикриновая кислота 191
Пимелиновая кислота 99
 производные 86, 106
Пинен 217
Пиннера синтез 364, 399 сл.
Пипеколовая кислота 245
Пиперидиновая кислота 175
Пиразины 242, 245
Пиразолы см. 1,2-Диазолы
Пираны 275, 653
Пиренофорин 301
Пиретрины 290
Пиридазины 170, 518, 653
Пиридины 51, 52, 152, 479
Пировиноградная кислота 197, 221,
 244, 251
 эфиры 96, 200
Пирофосфиты 676
Пирролы
 получение 131, 153, 278, 284, 653
 реакции 153, 413, 479
Поликарбоновые кислоты 77 сл.,
 101 сл., 128
Полифосфины 636—638
Превос реакция 171
Пробковая кислота 99, 201
 2-этил- 81
Прогестерон, производные 117, 216,
 323
Пролин 245—247
 гидроксид- 235
 3-метил- 235, 236
Пропановая кислота 42
 амид 409, 420, 440, 443
 бром- 145
 гидразид 517
 гидроксифенил- 181
 2,2-диметил- 42, 43
 иод- 145
 2-метил- 42, 89
 амид 405, 412
 гидразид 517
 эфиры 81
 нитро- 281
 3,3,3-трифтор- 145
 2,2,3-трифтор-3-хлор- 144
 2-хлор- 145, 146
 3-хлор- 42, 43, 144 сл.
 эфиры 35, 332, 334, 335
Пропантрикарбоновая-1,2,3, 2-гидр-
 оксид- см. Лимонная кислота
Пропаргидовая кислота см. Пропино-
 вая кислота
Пропеллан, производное 95
Пропен-2-овая кислота см. Акриловая
 кислота
 3-фенил- см. Коричная кислота
Пропиновая кислота 42
 фенил- 42
Пропиолактон 394

Пропионовая кислота см. Пропановая кислота
Простатландины 54, 156, 172 сл., 358
Протолихестериновая кислота 167, 169

Птеридины 152
Пчелиной матки вещество 220

Раймера — Тимана реакция 180
Резорциловые кислоты 179, 180
Рсппе реакция 19
Реформатского реакция 32, 115, 149 сл., 163 сл., 177
Риттера реакция 196, 398, 403, 415
Рициполевая кислота 156, 161, 178
Ротенон 116
Рузманна пурпурный 243

Салициловая кислота 156
получение 179, 180
реакции 183, 191, 293, 672

Саркозин 245, 247
Себаценовая кислота 81, 83
Семикарбазиды 521, 575
Серин 252

N-ацетил-, эфир 251
Сигматропные перегруппировки 323
Сорбиновая кислота 175
Спартенн 164
Стайлса реагент 202
Стеариновая кислота см. Октадекановая кислота

Стрептолидин 236
Сукцинимид 419
основность 449
получение 78, 79, 422
реакции 254
спектры 448
структура 444, 445

Сукцинимид (производные) 515
N-бром- 495, 496

Тартроновая кислота 168
Танины 289

Терфталевая кислота 98, 100, 332
Тестостерон, производные 117
Тетразолы 521

Тиазолы 131, 245, 654
Тираны 688
Тиогликолевая кислота 308
Тиофены

получение 131, 153, 168, 653
реакции 27, 153, 168

o-Толуиловая кислота 332

Трансаминирование 244

Треонин 235, 242

Триазолы 58, 690

Триптофан 284

Тропилия производные 272

Труксильная кислота 113

Тубаевая кислота 116

Туйон 213

Угольная кислота 537

производные 537 сл.

Уксусная кислота 42 сл., 148, 294, 581

азидо- 266

аллил- 363

амид см. Ацетамид

ангидрид 100

трифтор- 153

бензил- 227

бром- 39, 145, 151

бромфенил- 147

гидразид 517

α-гидроксиминио- 278

диазо-, эфиры 267, 268, 270, 273

дибром- 143

динитро- 280

ди(фтор)хлор- 149

дихлор- 42, 148, 540

иод- 145

нитро- 282, 283

сульфо- 298, 309

трифтор- 152

кислотность 581

реакции 148, 297, 298, 367

спектры 334, 441

трихлор- 42, 146, 441

фенил-

кислотность 42, 441, 468

получение 79, 317

реакции 79, 412, 464, 465

физ. свойства 42, 332

фенокси- 441

фтор- 145

хлор- 42, 145, 146, 332

циано- 345, 346, 423

эфиры 332 сл., 362

Ундецен-10-овая кислота, 2-иод- 139

Урацилы 572

Уретаны 556

Уроновые кислоты 175

Фаворского перегруппировка 16, 319 сл.

Фазового переноса катализ 93, 225, 654

Феназины 690

Фенантрахинон 90, 96

Фенилаланин 243

Фенол, 2,4,6-тринитро- 191

Фенолфталеин 105

Фенотиазины 690

Феромон хлопковой совки 219

Ферроценофан 108

Флавоны 121

Флуоренон 695

Флуорескамин 243

Флурам 243

Фосген 477, 521, 550 сл.
Фосфаты 598, 600
Фосфетаны 599, 622, 651 сл., 658,
659
Фосфиды металлов 604 сл.
Фосфин 600, 612, 616, 617
Фосфин (производные, см. также
Фосфины)

бензиддихлор- 656
бензилфенилэтил- 603
бром- 658
бутилдихлор- 656
диамино-трет-бутил- 660
ди(бензил)фенил- 603
дибром- 658
ди(бром)фенил- 663, 664
диметил- 617
диметилхлор- 660
дифенил- 609
дифенилхлор- 604, 614, 657, 660,
662, 665
дифенилциклопентадиенил- 604
ди(хлор)этил- 637, 654
ментилдифенил- 614
метил- 617
метилдихлор- 661 сл.
метилфенилхлор- 656
трибром- 670 сл.
трибутил- 603, 618
триметил- 600, 604, 607
(триметилсилил)дифенил- 605
трипропил- 619
трифенил-
получение 604
реакции 276, 626 сл., 631, 635,
639, 641, 697
спектры 600, 619
токсичность 616
трихлор- 600, 604, 611, 657, 670,
671, 674, 675
трициклогексил- 625
трициклопропил- 604
триэтил- 619
фенил- 609
фенилдихлор- 611
фенилдиэтил- 609, 657, 663 сл.
Фосфинаты 599
Фосфинидены 638
Фосфинистые кислоты 598, 685, 712
эфиры см. Фосфиниты
Фосфиниты 598, 657, 658, 712 сл.
Фосфиновые кислоты 599
эфиры см. Фосфинаты
Фосфиноксид 598
бензилметилфенил- 609
диметил- 660
метил(α -метилбензил)фенил- 606
трифенил- 600, 619
трихлор- 600
Фосфинсульфиды 615, 633

Фосфины 598, 602 сл.
галоген- 655 сл.
основность 616 сл.
поли- 636—638
получение 602 сл.
реакции 623 сл.
структура 621 сл.
физ. свойства 616
Фосфираны 614
Фосфит(ы) 600, 604, 670 сл.
амидо- 600, 674, 678 сл.
ацетилдиэтил- 697
бромдибутил- 672
вторичные 709—711
гексаметилтриамино- 600, 631, 674,
680
дибутил- 682
ди(фтор)пропил- 673
ди(хлор)бутил- 673
ди(хлор)этил- 675
диэтил- 709
ноддиэтил- 673
триаллил- 697
трибутил- 682, 706
триметил- 600, 604, 685, 694, 697 сл.
тринеопентил- 671
трипропил- 695, 697
трис(гидроксизтил)- 684
трифенил- 604, 682, 687, 692, 693,
702 сл., 708
триэтил- 682, 689 сл., 692, 696 сл.,
705 сл., 712
фенилдиэтил- 693
хлордибутил- 673
хлорди(β -хлорэтил)- 673
хлордиэтил- 675
Фосфолы 652
гидрированные 599, 658, 663, 664
Фосфонаты 598, 693
Фосфониистые кислоты 598, 685
эфиры см. Фосфониты
Фосфониты 657, 658, 712 сл.
Фосфония соли 50
получение 638, 701
псевдо- 691, 692
реакции 642, 707
Фосфоновые кислоты 599
эфиры см. Фосфонаты
Фосфора
оксихлорид 477 сл., 486, 496
пентагалогениды 477 сл., 484, 496,
508, 522
Фосфораны 33, 87, 96, 494, 631
Фосфоринаны 599
Фосфористая кислота 598
тио- 692
эфиры см. Фосфиты
Фосфорная кислота 598
эфиры см. Фосфаты
Фриделя — Крафта реакция 657

Фриса перегруппировка 363, 364, 497
Фталева кислота 98 сл.
ангидрид 100, 102, 106, 393, 512
имид см. Фталимид
3-метил- 100
полуамид 457
эфир 332, 333
Фталенины 106
Фталимид 419
основность 449
получение 423
реакции 257, 493, 495, 496
спектры 446—448
Фульвен, гидроксид- 106
Фульвоплюмеирин 116
Фумаровая кислота 99, 126, 169, 175, 625
фторпроизводные 144
Фуразаны 690
Фуранеол 115
Фураны
получение 131, 153, 272, 653
реакции 153, 171, 479
Хагеманна эфир 215
Хадсона правило 515
Хинолины 131, 690
Хлопковой совки феромон 219
Холестандиовая-2,3 кислота 102
Хризен, производное 108
Цефалоспоровая кислота, 7-амино- 63
Цефалоспорины 66, 255, 298
Цианамиды 565
Циангидринный синтез 160
Циановая кислота 557, 566
Циклобутандикарбоновая-1,3 кислота, 2,4-дифенил- 113
Циклогексанонкарбоновая кислота
1-метил- 20
хлор- 140
Циннолины 118
Цистеин, производные 252
Чапмена реакция 406, 462
Шестакова реакция 352, 513
Шмидта реакция 55, 56, 403, 404, 415 сл.
Шоттена — Баумана реакция 246, 392

Штолле — Бекера синтез 118
Штреккера
деградация 243
синтез 237

Щавелевая кислота 98, 99, 115, 291
дихлорангидрид см. Оксалилхлорид
эфир
реакции 86, 119, 120, 160, 349, 350, 362
структура 332
физ. свойства 332
Щавелевоуксусная кислота 228

Эквиленин 350
Эметин 358
Эпоксикарбоновые кислоты 177, 190
Эпоксисоединения см. Оксираны
Эритромичин 290
Этан, 1,2-бис(фосфино)- 615
Этановая кислота см. Уксусная кислота
Этерификация 290 сл.
Эфиры сложные
аминали 373 сл.
кислотность 100
получение 26 сл., 46 сл., 63 сл., 78, 86, 87, 106, 290 сл., 544
реакции 21, 22, 44, 56, 114, 337
спектры 46, 98, 334
структура 331, 332
Эшенмозера реакция 215

Яблочная кислота 156, 161, 169, 187
Янтарная кислота 98, 99
ангидрид
получение 102, 422
реакции 104, 393, 512
спектры 100
дибром- 129, 175
2,2-дифтор- 144
имид см. Сукцинимид
трифтор- 144
трифторхлор- 144
фенил- 94
фтор- 141
эфир
получение 97, 113
реакции 86, 97, 113
спектры 98
физ. свойства 332