Б-922

К. БЮЛЕР Д. ПИРСОН

ОРГАНИЧЕСКИЕ СИНТЕЗЫ

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ

SURVEY OF ORGANIC SYNTHESES

CALVIN A. BUEHLER

University of Tennessee

DONALD E. PEARSON

Vanderbilt University

Wiley-Interscience
A division of John Wiley and Sons, Inc.
New York·London·Sydney·Toronto
1970

К. БЮЛЕР, Д. ПИРСОН

ОРГАНИЧЕСКИЕ СИНТЕЗЫ

ЧАСТЬ 1

Перевод с английского

доктора хим. наук профессора

А. Ф. ПЛАТЭ

и канд. хим. наук

М. П. ТЕТЕРИНОЙ

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»

МОСКВА 1973

Центральная научная библиотека

УДК 547.07
Б-922

Книгу следует рассматривать как очень удачное дополнение к пятитомному изданию Л. Физера и М. Физер «Реагенты для органического синтеза» («Мир», 1970—1971), на которое авторы часто ссылаются. В ней описаны главные методы синтеза основных классов органических соединений, причем авторы исключили старые и ставшие привычными методики, заменив их новыми и мало распространенными, но эффективными.

Книга предназначена для всех органиков-экспериментаторов — работников научно-исследовательских и заводских лабораторий, которым она позволит сэкономить десятки тысяч часов, затрачиваемых на подбор литературы для осуществления иногда простых синтезов; ею будут широко пользоваться также преподаватели, аспиранты и студенты химических вузов. В русском переводе выходит в двух частях.

Редакция литературы по химии

© Перевод на русский язык, «Мир», 1973.

4100607

Центральная научная
БИБЛИОТЕКА
Академии наук Киргизской ССР

Б 0253—072
041(01)—73

ПРЕДИСЛОВИЕ

Книга К. Бюлера и Д. Пирсона посвящена методам синтеза углеводородов и их функциональных производных, содержащих углерод, водород, кислород, азот и галогены. Она включает двадцать глав, из названий которых можно было бы сделать ошибочное заключение, что синтезы соединений ряда других классов и даже целые разделы органической химии в книге вообще не рассматриваются. На самом же деле в книге приведено большое число синтезов таких соединений, которые формально не должны были бы рассматриваться ни в одной из имеющихся глав. Это обусловлено тем, что в каждой главе описывается введение в органическое соединение определенной функции, образование одной функции из другой, и поэтому содержащийся в книге материал значительно шире, чем это отражено в названиях соответствующих глав.

Поскольку авторы поставили своей целью в одной книге дать описание главных методов синтеза основных классов органических соединений с приведением конкретных методик, естественно, что наиболее трудной задачей был рациональный отбор материала. К тому же авторы старались включить новые и еще не нашедшие широкого распространения методики, если, по их мнению, такие методики перспективны. С другой стороны, в книгу не включались ставшие привычными методики, если взамен их появились новые, дающие лучшие результаты. Наряду с этим тщательно учтены многочисленные опубликованные за последние годы усовершенствования классических методик. Необходимо также отметить, что в описанных синтезах наряду с широко распространенными и известными реагентами и растворителями используются и такие, которые еще недавно были редкими и труднодоступными, если только их применение дает желаемый эффект.

Все главы построены по единому плану, что облегчает пользование материалом.

Каждая глава разделена на разделы, которые посвящены использованию важнейших типов реакций для получения соединений с данной функциональной группой, таких, как окисление, восстановление, сольволиз, электрофильное и нуклеофильное присоединение по кратным связям и т. п. Внутри раздела имеются подразделы, при-

чем в основе классификации лежит тип соединений, которые служат исходными веществами для синтеза. В каждой главе дано теоретическое рассмотрение данной реакции, границ ее применимости; кроме того, обсуждаются возможные побочные реакции. В заключение приводятся конкретные примеры синтезов, описанные более или менее подробно.

Как при теоретическом рассмотрении, так и при описании конкретных методик приводятся ссылки на литературу. Всего в книге цитируется более 5000 работ. В основном приводятся ссылки на оригинальные работы, хотя много ссылок на обзоры, опубликованные в периодической печати, в виде монографий или в многотомных изданиях типа серии «Органические реакции». Авторы часто ссылаются на «Синтезы органических препаратов» и на «Реагенты для органического синтеза» Л. Физера и М. Физер. Уместно отметить, что настоящая книга и изданный недавно пятитомник «Реагенты для органического синтеза» («Мир», 1970—1971 гг.) преследуют одну и ту же цель: дать информацию для возможно более быстрого и успешного осуществления на практике синтеза определенного органического соединения.

Систематизированный в предлагаемой книге большой материал, изложенный с современных позиций, даст возможность химикам сэкономить много времени и сил, которые обычно приходится затрачивать на подбор литературы при осуществлении даже сравнительно простых синтезов.

А. Платэ

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРОВ

В данной книге, предназначенной для студентов старших курсов, аспирантов и химиков-исследователей, мы сделали попытку свести воедино главные методы синтеза основных типов органических соединений. Мы рассматриваем главным образом углеводороды и их производные с функциональными группами, содержащими углерод, водород, кислород, азот или галогены. Часто вопрос о том, что включать и что не включать в книгу, решить было трудно. Мы рассматриваем и некоторые не совсем обычные методы, учитывая, что при более тщательном их изучении они могут оказаться важными и эффективными.

Книга состоит из 20 глав, в каждой из которых рассмотрено по одной представляющей интерес функциональной группе. Главная задача книги — показать, каким образом одна функциональная группа создается из другой функциональной группы. Метод классификации, которого следовало придерживаться в пределах каждой главы, поставил перед нами ряд проблем. Идеальной классификацией была бы такая, которая позволила бы рассматривать какую-нибудь реакцию только в одном месте. Однако осуществить это оказалось невозможным ввиду разносторонней природы некоторых органических реакций и ввиду того, что многие группы, представляющие интерес, полифункциональны. Поэтому расчленение каждой главы часто произвольное. Каждая глава состоит из следующих типичных разделов:

(а) окисление или восстановление с учетом степени окисления*

(б) сольволиз или обменные реакции, при которых степень окисле-

* Различные степени окисления и типы отвечающих им соединений следующие: (а) низшая степень окисления, соответствующая углеводородам: алканы, металлоорганические соединения и алкилбораны; (б) степень окисления, отвечающая спиртам: галогениды, алкены, амины, простые эфиры, тиолы и сульфиды; (в) степень окисления, соответствующая карбонильным соединениям: альдегиды, кетоны, *гем*-дигалогениды, винилгалогениды, виниловые эфиры кислот, ацетилены, аллены, диолефины, имины, ацетали, кетали, эпокиси (окиси), α-галогензамещенные простые эфиры и тиокарбонильные соединения; (г) степень окисления, соответствующая кислотам: галогенангидриды, ангидриды кислот, сложные эфиры, амиды, соли карбоновых кислот, тригалогенметильные соединения, нитрилы, ортоэфиры и алкокси- или хлорацетилены; (д) высшая степень окисления, соответствующая двуокиси углерода: производные угольной кислоты, тетрагалогениды углерода и ортоугольные эфиры.

ния не изменяется; (в) электрофильные реакции, при которых происходит присоединение (или замещение) каких-либо электроноакцепторных частиц к ненасыщенной связи; (г) нуклеофильные реакции, при которых почти всегда карбанион присоединяется к ненасыщенной связи; (д) циклоприсоединение и (е) свободнорадикальные реакции. С помощью перекрестных ссылок повторение сведено к минимуму.

Каждая реакция рассматривается по определенному плану. Во-первых, дается общее уравнение реакции. Во-вторых, приводится обсуждение реакции, причем основное внимание уделяется специфике и границам ее применимости. В-третьих, иногда дается немного теории, чтобы не только объяснить путь, по которому протекает реакция, но и для того, чтобы объяснить границы ее применимости и пути образования побочных продуктов. В-четвертых, приводятся примеры, из которых одни изложены достаточно подробно и их можно непосредственно использовать в лаборатории, а другие иллюстрируют второстепенные разновидности, которые не обязательно ранее обсуждались.

Приводится много литературных ссылок, причем особый интерес представляют обзоры различных методов синтеза. Помимо ссылок на оригинальные работы (до 1968 г. включительно и некоторые работы за 1969 г.), пожалуй, наиболее широко используются следующие источники:

1. *Theiheimer W.*, «Synthetic Methods of Organic Chemistry», Vols. 1—21, S. Barger, New York, 1946—1967.
2. *Wagner R. B., Zook H. D.*, Synthetic Organic Chemistry, John Wiley and Sons, New York, 1953.
3. Синтезы органических препаратов, сб. 1—12 (ИЛ, М., 1949—1964); Org. Syn., Coll. Vol. IV (1963); Org. Syn., 42—48 (1962—1968).
4. Органические реакции, сб. 1—10 (ИЛ, М., 1948—1963); сб. 11—14 (изд-во «Мир», М., 1964—1967); Org. Reactions, Vol. XV—XVII (1967—1969).

Была сделана попытка (хотя и представлявшая трудность ввиду той скорости, с которой развивается эта область) включить результаты исследований последних лет.

При написании мы старались выбрать наиболее совершенные методики синтеза и избежать ошибок при описании подробностей проведения синтеза.

Мы будем благодарны за любые замечания, касающиеся этой книги.

К. Бюлер
Д. Пирсон

Февраль 1970
Ноксвиль, шт. Теннеси
Нэшвиль, шт. Теннеси

Глава 1

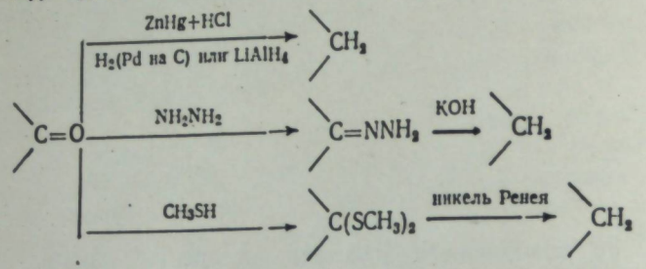
АЛКАНЫ, ЦИКЛОАЛКАНЫ И АРЕНЫ

Чтобы по возможности избежать повторений, алканы, циклоалканы и арены рассмотрены в одной главе. Простая с первого взгляда, она, однако, оказалась своего рода ящиком Пандоры для методов синтеза. Наиболее эффективны свободнорадикальные методы (разд. Ж), активно развивающиеся в настоящее время. Казалось бы, что углеводороды, находящиеся в наиболее низкой степени окисления по сравнению с другими классами органических соединений, лучше всего получать восстановлением (разд. А). Действительно, это важные методы, но наиболее многочисленны методики реакции Фриделя — Крафтса (разд. Г), что не удивительно, если учесть потенциальные возможности использования карбоний-ионов. В этой главе очень мало сказано об углеводородах нефти или других природных углеводородах. Меньше сказано и о процессах полимеризации, приводящих к получению не только полиэтилена и аналогичных ему полимеров, но и более низкомолекулярных углеводородов (в результате теломеризации). Авторы все же надеются, что большинство общих методов включено в главу. В каждом разделе обращается внимание на лучший или простейший метод синтеза и на его современный вариант, который дает лучший выход. Эти варианты обычно учитывают все то, что происходит или может произойти при данной реакции, облегчая выбор реакционной среды или техники эксперимента, и даже такой, казалось бы, простой вопрос, как порядок прибавления реагентов.

Почти все типы классических методов синтеза углеводородов усовершенствованы. Превращение фенолов в арены, которое в свое время было одним из самых трудных синтезов, теперь можно осуществить различными способами (разд. А.2). Найдены новые реагенты для восстановления галогенидов всех типов (разд. А.3), а также олефинов (разд. А.5) в углеводороды. Синтезы типа реакции Вюрца приобрели новое значение в связи с использованием такого реагента, как литийдиалкилмедь $LiCuR_2$ (разд. Б.2). И естественно, что моно- и бициклические углеводороды с малыми и большими кольцами уже не являются соединениями, о которых можно было только мечтать: теперь их можно легко получить методами, описанными в разд. Ж и З и других разделах.

А. ВОССТАНОВЛЕНИЕ

1. ИЗ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ



Альдегиды и кетоны можно непосредственно восстановить в углеводороды с помощью амальгамы цинка в соляной кислоте (Клемменсен), водородом в присутствии катализатора, например палладия на угле или никеля Ренея, или гидридом металла, например алюмогидридом лития. Можно использовать и косвенные методы. При восстановлении по Кижнеру — Вольфу карбонильные соединения сначала превращают в соответствующий гидразон, который при действии щелочи дает углеводород. Из кетонов можно также получить тиокетали, которые под действием никеля Ренея в этаноле дают углеводород.

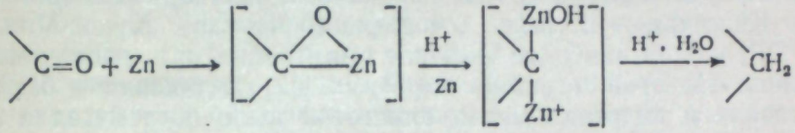
Из прямых методов, по-видимому, наиболее широкое применение получил метод Клемменсена [1]. Хотя он был использован для синтеза углеводородов исходя из большого числа альдегидов и кетонов, однако наилучшие результаты были получены при применении этого метода к кетонам, особенно алифатически-алициклического и алифатически-ароматического типов. Методика заключается в кипячении с обратным холодильником карбонильного соединения с большим избытком амальгамированного цинка и соляной кислоты без добавления или с добавлением такого смешивающегося с реакционной средой растворителя, как этанол, уксусная кислота или диоксан, или с таким несмешивающимся растворителем, как толуол. Выходы бывают различными; во многих случаях они вполне удовлетворительны. В качестве побочных продуктов были обнаружены олефины, пинаконы и следы карбинолов. Гомогенная среда благоприятствует образованию пинаконов. Добавление уксусной кислоты к ацетофенону и восстановителю, применяемому в реакции Клемменсена, снижает выход этилбензола с 80 до 27% и приводит к повышению выхода пинакона. Уменьшение концентрации минеральной кислоты благоприятствует образованию олефинов; например, понижение концентрации с 20 до 3% увеличивает выход стирола с 2 до 26% [2].

Применять толуол предложил Мартин [3], что привело к повышению выхода γ-фенилмасляной кислоты из γ-кетокислоты с 72—78 до 90%. Усовершенствована также методика приготовления цинка

и изучено влияние скорости перемешивания [4]. В случае кетонов с фенольной функцией наилучшим растворителем является разбавленный этанол (пример 6.1) [5, 6].

Некоторые кетоны, особенно производные полициклических углеводородов, можно с удовлетворительными результатами восстанавливать цинком в растворе едкого натра со следами сульфата меди [7].

Механизм реакции Клемменсена сложный и еще не вполне выяснен; во всяком случае, промежуточным соединением является аддукт с цинком [8]

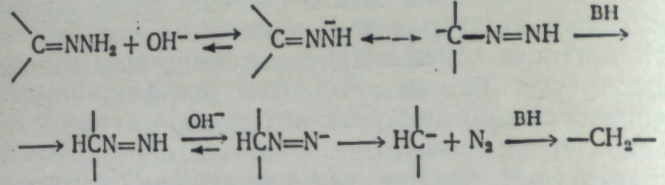


Вторым прямым методом восстановления карбонильных соединений до углеводородов является каталитическое гидрирование. Однако по этому методу можно восстанавливать лишь те карбонильные соединения, из которых в качестве промежуточных продуктов образуются бензиловые спирты (или другие спирты, склонные к гидрогенолизу). С такими катализаторами, как палладий [9—11] или никель Ренея [12], удовлетворительные выходы углеводородов были получены в мягких условиях. Гидрогенизация в указанных условиях по сравнению с восстановлением по Клемменсену обладает тем преимуществом, что такие структурные элементы, как лактамное кольцо или даже некоторые карбонильные группы, при этом не затрагиваются [12].

Последний метод прямого восстановления карбонильных соединений заключается в использовании гидридов металлов. Хотя такие восстановители обычно приводят к спиртам, однако при большем времени реакции [13] или в присутствии хлористого алюминия [14, 15] получаются углеводороды. С алюмогидридом лития и хлористым алюминием, взятыми в эквимолекулярных количествах, в эфире при 35 °С диарил- и алкиларилкетоны восстанавливаются обычно с хорошими выходами до соответствующих углеводородов [15]. Преимуществами этой методики являются ее простота и возможность легкого получения чистых препаратов. Были высказаны предположения о механизме такого восстановления [13, 14].

Из косвенных методов восстановления наиболее широко используют метод Кижнера — Вольфа (обзор [16]). Этот метод хорошо дополняет способ восстановления по Клемменсену. Его можно применять в случае таких соединений, как пирролы, которые не чувствительны к действию щелочей, но чувствительны к кислой среде, используемой при восстановлении по Клемменсену. Восстановление по Кижнеру — Вольфу идет более успешно, чем восстановление по методу Клемменсена и в случае более высокомолекулярных соединений. При этом нет необходимости выделять промежуточный гид-

разон, а современный вариант этого метода позволяет работать при атмосферном давлении. Хотя известно, что восстановление по Кижнеру — Вольфу можно проводить и при комнатной температуре в диметилсульфоксиде [17], позднее было показано, что в этом растворителе реакцию лучше проводить при несколько более высокой температуре и обязательно добавлять к смеси протонный растворитель [18]. При использовании *трет*-бутилата калия в кипящем толуоле можно работать при более низких температурах [19], однако в случае кетоэфиров триэтаноламин является более удовлетворительным растворителем, чем гликолевый растворитель [20]. Реакция Кижнера — Вольфа, модифицированная Хуанг-Минлоном [21, 22], нашла наиболее широкое применение при восстановлении кетонов. По этой методике карбонильное соединение в безводном гидразине и гидроокись или алкоголят щелочного металла нагревают в высококипящем полярном растворителе, например в этиленгликоле или диэтиленгликоле, таким образом, чтобы влага по возможности не попадала в систему или удалялась из нее. Механизм реакции заключается в разложении аниона гидразона [18]

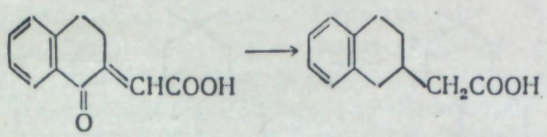


Если имеется только гидразон (и следы едкого кали), то для восстановления используется, по-видимому, водород гидразона через ряд источников анионов и протонов (пример **б.4**). В других примерах, чтобы облегчить разложение, к едкому кали добавляют платину, окись серебра и кусочки пористой тарелки [23], но необходимость таких добавок не была доказана. Наиболее важной побочной реакцией является образование азина; в случае алициклических кетонов иногда происходит также ароматизация и миграция алкильной группы [23].

Интересно, что семикарбазоны при действии на них щелочи [24] или гидразина и щелочи [25] по реакции Кижнера — Вольфа также могут быть восстановлены до углеводородов.

По последнему косвенному методу восстанавливались карбонильные соединения, чувствительные к действию кислот и оснований или соединения, которые по иным причинам не восстанавливаются обычными методами. Согласно этой методике, тиоацеталь или тиокеталь получают действием алкилтиоспирта или алкандитиола с последующим обессериванием с помощью насыщенного водородом никеля Ренея [26] (пример **б.7**) или гидразина и щелочи [27].

а) Получение 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-уксусной кислоты. Смесь 10 г 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтилиден-2-уксусной кислоты, 67 г свежеамальгамированного цинка, 80 мл конц. HCl, 23 мл воды и 100 мл толуола кипятят 24 ч с обратным холодильником при перемешивании. Из смеси по обычным методикам с применением



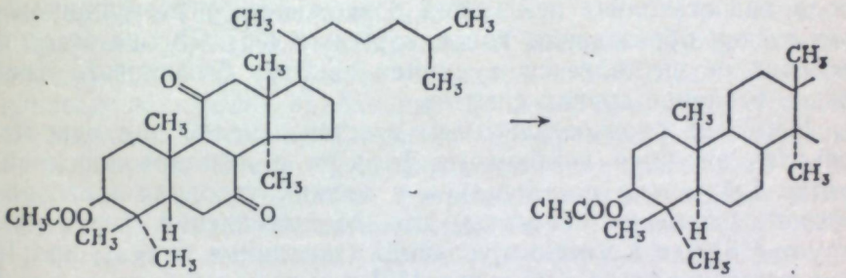
обесцвечивания активированным углем выделяют 7,58 г (81%) кислоты, т. пл. 83,5—86,0 °С. Чистая кислота имеет т. пл. 88,3—88,8 °С [28].

б) Другие примеры. *1) о-н-Гептилфенол* (81—86% кипячением *о*-гептаноилфенола и амальгамированной цинковой ваты в смеси HCl, воды и этилового спирта в течение не менее 8 ч) [5].

2) β-Бензил-γ-бутиролактон (98% из β-бензоил-γ-бутиролактона гидрированием в метаноле в присутствии хлористого палладия при 3,5 кгс/см² в течение 2 ч) [11].

3) Дифенилметан (92% из бензофенона, алюмогидрида лития и хлористого алюминия в эфире) [15].

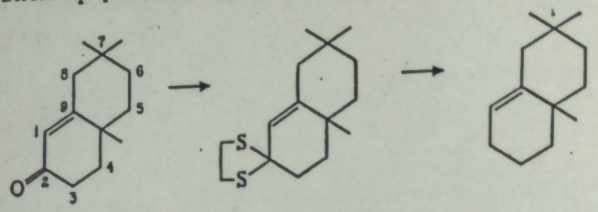
4) Ланостанилацетат (69% из 7,11-дикетоланостанилацетата восстановлением гидразином и натрием в диэтиленгликоле в отсутствие влаги при 180 °С) [22].



5) н-Гексилбензол. Гидразон капрофенона (137 г) и 2 г порошкообразного едкого кали осторожно нагревают на голом пламени горелки до начала выделения азота. (Если смесь перегреть, то азот будет выделяться чересчур бурно, но реакцию все же можно контролировать, поместив колбу в лед.) После того как выделение азота закончится, углеводород отгоняют в вакууме водоструйного насоса. Дистиллят промывают разбавленной кислотой, сушат и вновь перегоняют (82%), т. кип. 70 °С/2 мм, $n_D^{19.3}$ 1,4860 [29].

6) 1,2-Ди-9-антрилэтан (60% из 9-антральдегида и алюмогидрида лития в кипящем тетрагидрофуране; это — аномальный случай восстановления) [30].

7) 7,7,10-Триметил-$\Delta^{1(9)}$-окталин (суммарный выход 74% из 7,7,10-триметил-$\Delta^{1(9)}$-окталона-2 путем превращения его в тиокеталь действием эфирата трехфтористого бора и этандитиола при 0 °С,



а затем в углеводород, используя никель Ренея W-2 и абсолютный этанол при кипячении в течение 14 ч) [26].

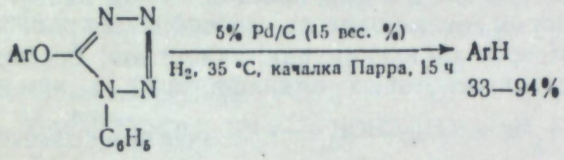
2. ИЗ СПИРТОВ ИЛИ ФЕНОЛОВ

$$(R)ArOH \xrightarrow[HI]{P} (R)ArH$$

Для превращения спиртов и фенолов в углеводороды были использованы самые разнообразные восстановители. При каталитическом восстановлении в качестве катализаторов применяли Co/Al_2O_3 [31], хромит меди [32], хромит меди и графит [33], никель на кизельгуре с добавлением и без добавления тиофена [34], дисульфид вольфрама [35], палладий на сульфате бария (лучше его активировать хлорной кислотой) [36] и никель Ренея [37]. При такого рода гидрогенолизе исключена возможность перегруппировок через стадии образования ионов карбония [31]. Лучше всего гидрогенолиз осуществляется в случае спиртов бензилового типа, но редко в случае других спиртов.

Наиболее распространенным восстановителем для одноатомных спиртов является комбинация фосфора и иодистоводородной кислоты. Ею можно пользоваться в мягких условиях (разбавленная иодистоводородная кислота) для восстановления гидроксильных групп [38] или в жестких условиях (запаянные ампулы при 190 °С) для восстановления фенольных [39] или даже карбоксильных групп до углеводородов [40]. Среди различных восстановителей можно упомянуть иодистоводородную кислоту в уксусном ангидриде [41], металлический цинк, цинк с уксусной кислотой [42], цинк с уксусной и соляной кислотами [43] или натрий в жидком аммиаке [44]. По-видимому, любой одноатомный спирт, который в кипящей муравьиной кислоте превращается в карбанион, можно восстановить до углеводорода. Лучше всего восстанавливаются трифенилкарбинолы [45]. Пока не ясно, какой реагент наиболее эффективен при совместном использовании с муравьиной кислотой: карбонат натрия [46] или сильная минеральная кислота (пример в).

Восстановление фенолов в углеводороды представляет трудную задачу, поскольку в фенолах связь углерод — кислород значительно прочнее, чем в спиртах. Чтобы решить эту задачу, к кислородному аниону фенола присоединяют другую группу или атом, которые образуют более прочную связь. По-видимому, наилучшей общей методикой является получение простых эфиров 1-фенилтетразола, которые в условиях восстановления расщепляются до углеводородов [47]. Углеводороды можно получить также восстановлением арилдиэтилфосфатов натрием в жидком аммиаке [48, 49] и



арил-*п*-толуолсульфонатов — никелем Ренея [50]. Согласно одной из лучших общих методик восстановления, эфиры алкилсульфонатов восстанавливают алюмогидридом лития [51]. По-видимому, такого рода восстановление применяли преимущественно к сульфонатам первичных спиртов, содержащих циклы, или к сахарам. В последнем случае образуются метильные производные. Иногда желательно выделить такое промежуточное соединение, как бензиловый тиоэфир [52] или тиоцианат [53].

а) Получение 1,5-димезитилпентана. К смеси 1 г 1,5-димезитилпентандиола-1,2, 5 мл уксусного ангидрида и 5 мл ледяной уксусной кислоты по каплям прибавляют 10 мл 48%-ной иодистоводородной кислоты. После прекращения самопроизвольного кипения смесь кипятят еще 30 мин. По охлаждении смесь выливают в воду; после глубокого охлаждения и кристаллизации из этанола получают 0,82 г (81%) 1,5-димезитилпентана, т. пл. 114,5—115 °С [41].

б) Получение нафталина (97% β-нафтилдиэтилфосфата из β-нафтола, диэтилфосфата и триэтиламина; 95% углеводорода при восстановлении этого фосфата натрием в жидком аммиаке) [48].

в) Получение 2-фенил-4-(дифенилметил)хинолина (60% из 1 г карбинола при кипячении в 10 мл 90%-ной муравьиной кислоты с добавлением по каплям 4 мл концентрированной серной кислоты. По охлаждении смесь подщелачивают и выпавшее в осадок хинолиновое производное кристаллизуют из водного ацетона; кристаллы кремового оттенка имеют т. пл. 200—201 °С. Препарат не является углеводородом, но по этой методике можно получить и углеводороды) [29].

г) Дифенилуксусная кислота [94—97% из бензиловой кислоты, красного фосфора, иода и воды (или красного фосфора и разбавленной иодистоводородной кислоты) в уксусной кислоте при кипячении в течение не менее 2,5 ч] [54].

3. ИЗ ГАЛОГЕНИДОВ

$$RX \xrightarrow{2\,(H)} RH + HX$$

Заслуживают внимания два новых метода. Широкое применение в качестве восстановителя, по-видимому, найдет литий в тетрагидрофуране и *трет*-бутиловом спирте [55]. Он вытесняет хлор из винильных, аллильных, геминальных, ароматических (пример а) хлоридов и даже хлор, находящийся в голове моста бициклических систем. Этот по существу очень простой метод нашел применение позднее [56]. Второй восстановитель, магний и изопропиловый спирт, эффективен при восстановлении алкилхлоридов, бромидов и иодидов [57], а также некоторых алкилфторидов и арилгалогенидов [57], а также некоторых алкилфторидов и арилгалогенидов

$$RX + Mg + (CH_3)_2CHOH \longrightarrow RH + (CH_3)_2CHOMgX$$

(пример б). Следы иода инициируют реакцию; в случае трудновосстанавливаемых галогенидов добавляют немного декалина. Такие группы, как аминогруппа, остаток сложного эфира фенола, двойные связи не мешают протеканию реакции (нитро- и карбонильные группы мешают реакции).

Поскольку для восстановления галогенидов применялось много других реагентов, ниже просто перечислены лишь те из них, которые представляют наибольший интерес:

Цинк и уксусная кислота для алифатических галогенидов (пример в.*1*).

Цинк и 10%-ный раствор пиридина в уксусной кислоте для ароматических галогенидов [58].

Смешанный ацетат цинка и меди в метаноле и формамиде для трихлорметильных групп (пример в.*3*).

Алюмогидрид лития для алифатических галогенидов [59].

Натрий во влажном метаноле для *гем*-дигалогенидов [60].

Натрий в амиловом спирте для ароматических галогенидов [61].

Боргидрид натрия с небольшим количеством воды для реакционноспособных галогенидов (вторичных или третичных) [62] (пример в.*4*).

Трибутилстаннан для моно- или дидебромирования *гем*-дибромциклопропанов [63] или дехлорирования *гем*-фторхлорциклопропанов [64].

Трифенилстаннан для ароматических галогенидов (пример в.*2*).

Трибутил- и дибутилстанианы для восстановления галогенидов всех типов [65].

Никель Ренея в щелочном растворе для алифатических галогенидов [66], галогензамещенных ароматических кислот или галогенфенолов [67], трифторметильных групп [68] и галогенфенолов [69].

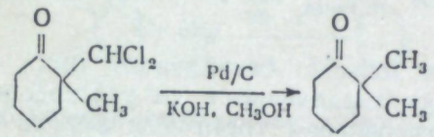
Хлористое олово в диоксане и хлористый водород для бензилгалогенидов [70].

Палладий на угле и гидразин для ароматических галогенидов [71].

Широко изучено дегалогенирование алифатических и ароматических галогенидов водородом и металлами платиновой группы. Поскольку условия реакции имеют большое значение, рекомендуем обратиться к обзору [72]. Однако дегалогенирование лучше проводить в щелочном растворе, как это видно из скоростей поглощения водорода (мл/мин) хлорбензолом в двух наилучших средах:

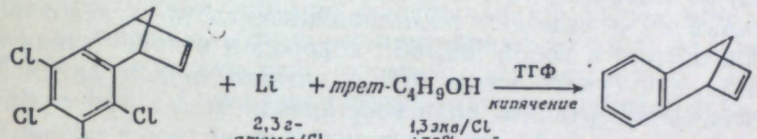
	5% Pd/C	Pt/C	Rh/C
Уксусная кислота, ацетат натрия	55	45	11
Этанол, едкий натр	100	8	4

При соответствующих условиях дегалогенирование может протекать селективно в присутствии винильной или карбонильной группы, например:



2,2-диметилциклогексанон

а) Получение бензнорборнадиена [73].



б) Получение бензола (70—83% из 0,25 моля порошка магния, 50 мл декалина и кристаллика иода при кипячении в атмосфере азота, к которым по каплям добавляют 0,1 моля хлорбензола и 0,15 моля пропанола-2; смесь перемешивают сразу после того, как начнется экзотермическая реакция) [74].

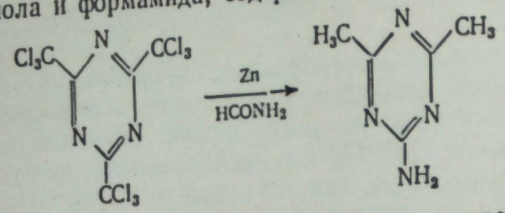
в) Другие примеры. *1) н-Гексадекан* (85% из цетилиодида восстановлением цинковой пылью в ледяной уксусной кислоте, насыщенной хлористым водородом, на кипящей водяной бане в течение 25 ч) [75].

2) Бензол (61—72% из бромбензола кипячением с гидридом трифенилолова) [76].

3) 2-Амино-4,6-диметилтриазин [90% из 2,4,6-*трис*-(трихлорметил)-1,3,5-триазина (одновременное восстановление и замещение

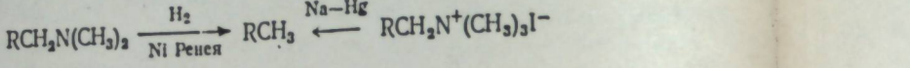
Центральная научная БИБЛИОТЕКА Академии наук Киргизской ССР
Н10080

трихлорметильной группы на аминогруппу) и цинковой пыли в смеси метанола и формамида, содержащей ацетат меди(II) [77].

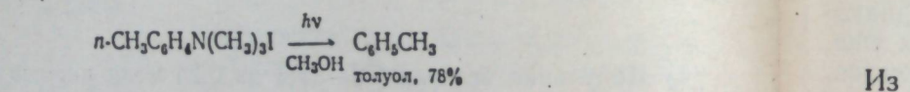


4) Трифенилметан (96% по данным ГХ, из 65%-ного водного раствора диглима, содержащего 4,0 М $NaBH_4$ и 1,0 М NaOH и столько трифенилметилхлорида, чтобы его концентрация в общей гомогенной смеси при 50 °С составляла 0,5 моля/л) [78].

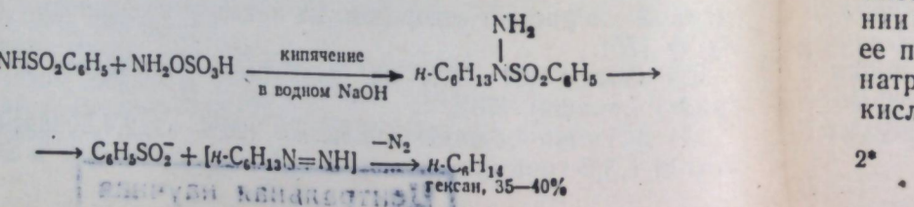
4. ИЗ ТРЕТИЧНЫХ АМИНОВ ИЛИ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ АММОНИЯ



Третичные амины (обычно бензилового типа) и четвертичные аммониевые соли восстанавливаются до углеводородов с выходом 70—90%. Для восстановления третичных аминов обычно используются водород в присутствии палладия на угле [79], палладированного карбоната стронция [80], хромита меди [81] или никеля Ренея [82], метилат натрия в метаноле [83] и бензилмеркаптан [84]. Четвертичные соли аммония восстанавливаются до углеводородов амальгамой натрия и водой [85, 86], водородом в присутствии палладия на угле и едкого натра [87] и алюмогидридом лития [88]. Ароматические четвертичные соли восстанавливаются путем облучения в спиртовом растворе, но эта реакция не является общей и не приспособлена для синтеза [89]



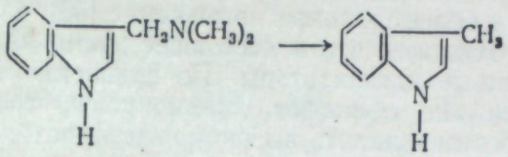
Первичные амины с низкими выходами можно восстановить до углеводородов косвенным путем через стадию сульфонамидов [90]. Эта методика применима и к β-нафтиламину; по-видимому, она имеет общий характер в отношении к первичным ароматическим аминам.



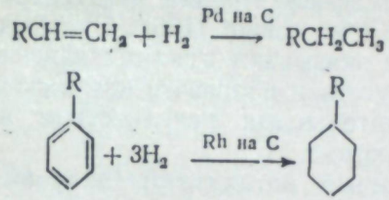
РЕПОЗИТОРИЙ

а) Получение гемимеллитола (85—90% из 2,3-диметилбензилтриметиламмонийиодида, 5% амальгамы натрия и воды при температуре кипящей водяной бани в течение примерно 24 ч) [86].

б) Получение скатола (83,9% гидрированием грамина в присутствии палладия на угле в этиловом спирте в течение примерно 20 ч) [79].

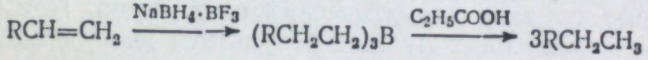


5. ИЗ АЛКЕНОВ И АРЕНОВ



Сравнительно недавно опубликован обзор [91] по гидрированию алкенов и аренов. В качестве катализаторов наиболее широко применяются никель, платина, палладий, родий и рутений; меднохромовый окисный катализатор применяется все реже.

Восстановление успешно осуществляется также при использовании боргидрида натрия — трехфтористого бора, для чего образующийся первоначально органоборан кипятят с пропионовой кислотой [92]. О получении катализаторов гидрирования см. в работе [93].



Из этих катализаторов наиболее распространен никель, который обычно используют при повышенных температурах и давлении. Его активность можно увеличить, если в качестве носителя взять, например, кизельгур. Применяются также различные формы никеля Ренея. Платина дает удовлетворительные результаты при гидрировании большинства функциональных групп в сравнительно мягких условиях, например при температурах ниже 70 °С и давлении водорода ниже 4,2 кгс/см². Чтобы повысить активность платины, ее получают из платинохлористоводородной кислоты и боргидрида натрия [94] или трибензилсилана [95] или добавляют хлорную кислоту к катализатору Адамса [96]. Окись платины на кремне-

вой кислоте настолько активна при комнатной температуре, что ее можно с успехом использовать для определения степени ненасыщенности [97]. Популярность палладия, нанесенного на активированный уголь, сульфат бария или карбонат стронция, все возрастает. Родий и рутений, селективные при восстановлении непредельных спиртов, галогенидов и сложных эфиров без их гидрогенолиза, также находят все более широкое применение [98].

Интересно отметить, что в настоящее время для этой цели изучаются гомогенные катализаторы. По сравнению с гетерогенными катализаторами они обладают, по-видимому, тремя преимуществами: могут восстанавливать высокомолекулярные соединения, как, например, полимеры, и непредельные серусодержащие соединения; кроме того, они менее чувствительны к отравлению.

Так, на восстановление эргостерола водородом в присутствии хлоро-*трис*-(трифенилфосфин)родия $[(C_6H_5)_3P]_3RhCl$ не влияют следы тиофенола [99] (см. также [100]). Сульфиды, такие, как фенилпропилсульфид, не оказывают влияния даже в более высокой концентрации. В присутствии родиевого катализатора фенилаллилсульфид с удовлетворительными результатами восстанавливается до фенил-*н*-пропилсульфида.

Другой гомогенный катализатор получают из хлорида рутения [101]

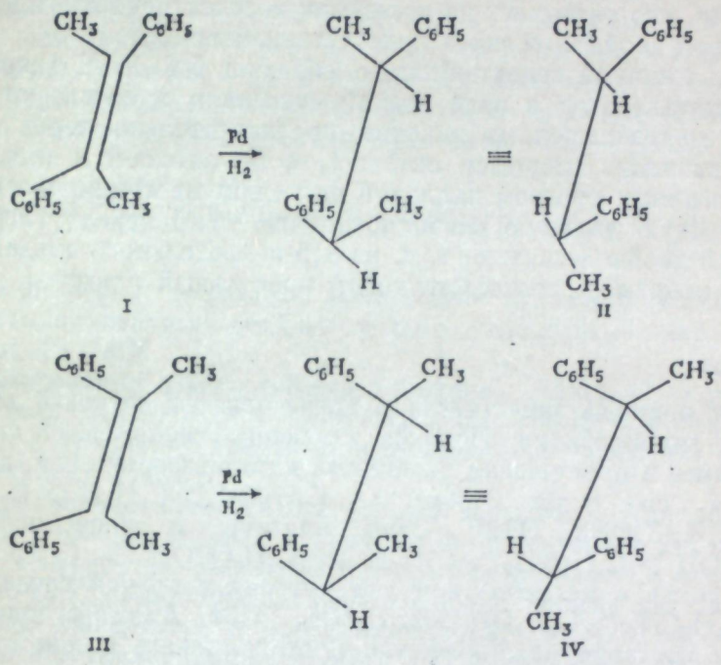
$$6(C_6H_5)_3P + RuCl_3 \cdot \xrightarrow[H_2]{CH_3OH} [(C_6H_5)_3P]_3RuHCl$$

Алкены

Изолированные двойные связи гидрируются легче других функциональных групп, за исключением ацетиленовых, алленовых и в некоторых случаях ароматических нитрогрупп. При низких температурах и давлениях лучшие результаты дает палладий. Однако при гидрировании двойной связи в соединениях, содержащих еще и группировку, способную к гидрогенолизу, предпочтительнее платина или родий. Чтобы избежать миграции двойной связи, следует применять никель Ренея и рутений, а не палладий. Интересно отметить, что активированные алкены (а также активированные алкины и карбонильные группы) можно гладко восстановить никелем Ренея W-2 и донором водорода, таким, как циклогексанол [102].

При гидрировании алкенов водород присоединяется в *цис*-положение с той стороны, где пространственные затруднения наименьшие [103]. Чем выше давление водорода, тем больше образуется продукта *цис*-присоединения [104]. Вот примеры *цис*-присоединения: из *транс*-1,2-диметилстирола I образуется *dl*(*трео*)-продукт

II, тогда как *цис*-изомер III дает *мезо*(*эритро*)-продукт IV. Как правило, такого рода гидрирование дает хорошие выходы.



Алкены с изолированными двойными связями обычно не взаимодействуют с гидридами металлов, например алюмогидридом лития [105], но наличие других функциональных групп, сопряженных с двойной связью, или применение гидридов других металлов может привести к их восстановлению [106]. Как уже было сказано, алкены можно восстановить до соответствующих алканов с помощью боргидрида натрия и эфирата трехфтористого бора в диглиме [92].

Присоединение алкана (RH) можно осуществить косвенным путем по уравнению

$$R_3B + 3CH_2{=}CCH{=}O \xrightarrow{H_2O} 3RCH_2CHCHO + B(OH)_3$$

(Br)

Этим путем были получены с выходами 65—97% такие весьма реакционноспособные альдегиды, как, например, 2-бром-3-циклогексилпропаналь; их необходимо или сразу же использовать, или же хранить в виде ацеталей [107].

Сравнительно новым катализатором гидрирования является борид никеля, полученный из ацетата никеля и боргидрида натрия в водном растворе (катализатор Р-1 [108]; в спиртовом растворе Р-2 [109]). Оба эти катализатора малоактивны в изомеризации олефи-

нов. Катализатор Р-1 активнее никеля Ренея, а катализатор Р-2 обладает необычной селективностью. В последнем случае время полугидрирования октена-1 составляло 7 мин, а циклогексена — 200 мин, что указывает на достаточную селективность гидрирования концевой двойной связи в присутствии неконцевой.

Аналогичной селективностью обладает 5% Ru/C (норит) [110]. Этот катализатор в виде водной суспензии промотирует гидрирование монозамещенных алкенов предпочтительно перед ди- и тризамещенными, например октена-1, а не октена-2 и циклогексена. Аналогичным образом палладий позволяет прогидрировать углерод-углеродную двойную связь предпочтительно перед углерод-кислородной двойной связью, т. е. из α,β-непредельного альдегида получить, например, соответствующий предельный альдегид [111].

Арены

От природы заместителя в арене зависит легкость каталитического гидрирования. Порядок изменения реакционной способности различен в присутствии различных катализаторов. Так, для никеля Ренея он будет таким: $C_6H_5OH > C_6H_5H > C_6H_5NH_2 > > C_6H_5COONa$ [112]; для платины в уксусной кислоте: $C_6H_5OH > C_6H_5NH_2 > C_6H_5H > C_6H_5COOH > C_6H_5CH_3$ [113]; для родия в метаноле или для рутения в водной среде $C_6H_5H > > C_6H_5CH_3 > C_6H_5OH > C_6H_5NH_2$ [113]. Алкилбензолы в спиртовом растворе можно обычно прогидрировать в присутствии 5% палладия на угле при комнатной температуре и низком давлении (пример б), тогда как в присутствии никеля Ренея W-2 требуется температура 100—150 °С и давление 140—176 кгс/см². Выходы при этом хорошие.

Хотя для восстановления олефинов чаще всего применяется каталитическое гидрирование, все же могут быть использованы и химические методы. Уже упоминалось о присоединении гидрид-иона к двойной связи, сопряженной с электроноакцепторными группами. Кроме того, изолированные двойные связи можно восстановить диимидом (обзоры по восстановлению этим реагентом, приготовленным различными способами, см. в работе [114]; образование реагента in situ см. в [115]).

$$n\text{-}CH_3C_6H_4SO_2NHNH_2 + \text{циклогексен} \xrightarrow[\text{диглим, } N_2]{\text{кипячение}} \text{циклогексан} + n\text{-}CH_3C_6H_4SO_2H + N_2$$

(100%-ный избыток; 98%)

При реакциях Фриделя — Крафтса может происходить переход гидрид-ионов с образованием углеводородов. Водородные атомы у третичного углерода (R_3CH) — наилучший источник гидрид-ионов, но их присутствие отнюдь не обязательно для восстановления.

Например, при алкилировании бензола цетилхлоридом с участием хлористого алюминия около 10% галогенида превратилось в цетан [29]. Если при комнатной температуре дифенилэтилены, в том числе и замещенные, перемешивать с хлористым алюминием в бензоле, то в качестве главного продукта образуется дибензил [116]. По-видимому, первая стадия реакции протекает очень быстро [117].

$$Ar_2C{=}CH_2 \xrightarrow[C_6H_6,\ HCl]{AlCl_3} (C_6H_5)_2C{=}CH_2 + 2ArH \longrightarrow C_6H_5CH_2CH_2C_6H_5$$

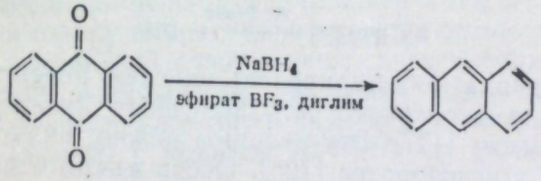
Гидразид натрия, особенно в присутствии гидразина, восстанавливает неизолированные двойные углерод-углеродные связи [118] с выходом 43—96%.

а) Гидрирование алкена (общая методика). Алкен (1 г) в 10—25 мл этанола гидрируется в присутствии 50—100 мг 5% палладия на угле при комнатной температуре в атмосфере водорода; выход алкана хороший [119].

б) Гидрирование алкилбензола (общая методика). Алкилбензол (10 г) в 50—100 мл этанола гидрируют в присутствии 2,0—2,5 г 5% родия на угле при комнатной температуре и давлении водорода 4,2 кгс/см²; выход алкилциклогексана хороший. Иногда для ускорения реакции температуру приходится повышать до 50 °С [120].

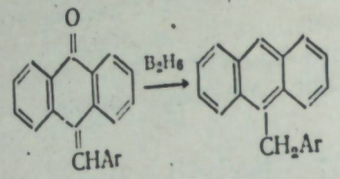
в) 2-Метиламинопропилциклогексан (90% гидрированием 2-метиламинопропилбензола в присутствии рутения при 90 °С и давлении 70 атм в течение 1 ч) [121].

6. ИЗ ХИНОНОВ



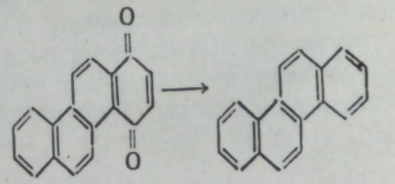
В мягких условиях восстановления хиноны превращаются в двухатомные фенолы (гл. 5, разд. В.1), а в более жестких — в арены. Чтобы осуществить их восстановление, применяли хлористое олово, концентрированную соляную и уксусную кислоты с последующей обработкой цинком и едким натром [122], алюмогидрид лития [123], алюминий и циклогексанол [124] и смесь боргидрида натрия и эфирата трехфтористого бора в диглиме [125]. Имеются указания на то, что для успешного одностадийного восстановления алюмогидридом лития атомы кислорода хинона должны быть в более доступном кольце [123]. В ряду замещенных антрахинонов выходы составляли 60—70%.

10-Арилметиленантрахиноны можно восстановить дибораном (но не алюмогидридом лития) до соответствующих углеводородов [126]



а) Получение антрацена. К 2 г антрахинона в 10 мл диглима приливают при перемешивании 10 мл раствора боргидрида натрия в диглиме, а затем при 25 °С 5 мл 2 М раствора эфирата трехфтористого бора в диглиме в течение 5 мин. После перемешивания в закрытом сосуде в течение 2 ч при 25—30 °С смесь подкисляют и растворитель отгоняют в вакууме. Остаток экстрагируют гексаном, раствор пропускают через небольшую колонку с окисью алюминия и получают бесцветный флуоресцирующий продукт, из которого выделяют 1,25 г (73%) антрацена [125].

б) Получение хризена (70% из хризен-3,6-хинона восстановлением алюмогидридом лития в ТГФ) [123].



7. ИЗ ТИОСПИРТОВ И СУЛЬФИДОВ

$$RSH(RSR') \xrightarrow{\text{Ni Ренея}} RH$$

Десульфуризацию (обессеривание) никелем Ренея, насыщенным водородом, часто используют для получения кислот, гликолей и других производных [127]. Эту реакцию можно также использовать для получения углеводородов [128]. Очень важно отметить, что соотношение между никелем Ренея и субстратом должно быть очень большим, порядка 10 : 1 или даже выше. Из ароматических тиоспиртов преимущественно образуются сульфиды [129]. Чтобы свести к минимуму восстановление ароматических колец, был разработан специальный катализатор типа никеля Ренея, который осуществляет десульфуризацию избирательно в течение 10 мин в кипящем спирте [130]

$$2ArSH \xrightarrow{\text{Ni Ренея}} ArSAr$$

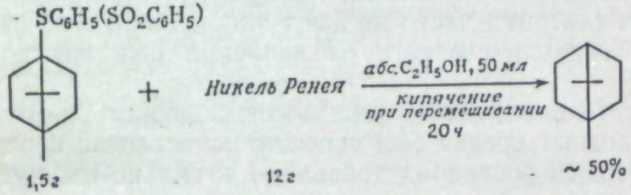
Обсуждение механизма десульфуризации никелем Ренея см. в работе [131].

Триэтилфосфит под действием света также восстанавливает меркаптаны в алканы с хорошими выходами [132]

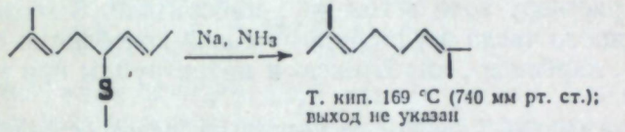
$$C_8H_{17}SH + (C_2H_5O)_3P \xrightarrow{h\nu} \underset{88\%}{C_8H_{18}} + (C_2H_5O)_3PS$$

В некоторых случаях натрий в жидком аммиаке превосходит никель Ренея в качестве агента десульфуризации [133] (пример б).

а) Получение камфана [134].



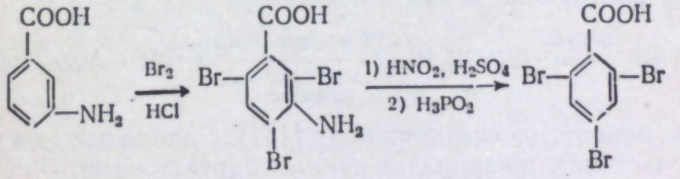
б) Получение 2,7-диметилоктадиена-2,6 [135].



8. ИЗ СОЛЕЙ ДИАЗОНИЯ (ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ)

$$ArN_2^+X^- + H_3PO_2 + H_2O \longrightarrow ArH + H_3PO_3 + HX + N_2$$

Арены можно получить восстановлением солей диазония [136]. Этот метод не имеет широкого распространения, хотя он вполне пригоден для труднодоступных соединений, получение которых возможно лишь при использовании ориентирующего действия аминогруппы. Поскольку аминогруппа является *орто*-, *пара*-ориентантом, а остаток аммониевой соли — *мета*-ориентантом, этот путь открывает широкие возможности получения различных производных. В качестве иллюстрации ниже приведено получение 2,4,6-трибромбензойной кислоты с выходом 70—80% из *м*-аминобензойной кислоты [137]

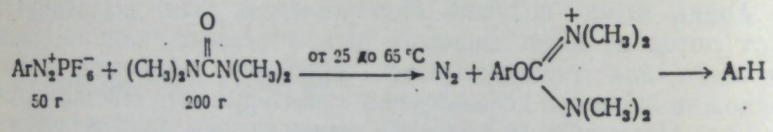


В качестве восстановителя сначала применяли этиловый спирт, что не всегда давало удовлетворительные результаты, поскольку одновременно возможно образование этилариловых эфиров. В метаноле при добавлении метилата натрия выход углеводородов увеличи-

вается; максимальный выход достигается с 2 экв последнего [138]. Предпочтительным реагентом является фосфорноватистая кислота в пятикратном избытке; при взаимодействии ее с водными растворами солей диазония при 0—5 °С выходы составляют 60—85% [139]. Восстановление может быть также осуществлено в диоксане [140]. Если соль диазония разлагается при 0 °С, диазотирование можно провести в фосфорноватистой кислоте; так, например, 5-аминотетразол можно превратить в тетразол с выходом 75—80% [141]. В качестве восстановителей использовались также щелочной раствор формальдегида [142], станнит натрия [143] и диметилформамид [144]. Эти реагенты часто не дают удовлетворительных результатов из-за их гидролитического расщепления под действием щелочной среды.

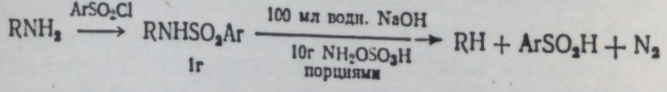
Сравнительно недавно для восстановления борфторидов диазония в неводных средах был успешно использован боргидрид натрия [145]. Твердый боргидрид добавляют к сильно охлажденному метанольному раствору соли диазония, либо суспензию или охлажденный раствор боргидрида в диметилформамиде добавляют к охлажденному раствору соли в том же растворителе. Выходы на примере ограниченного числа борфторидных солей колеблются от 48 до 77%. Метокси-, карбокси-, карбэтокси- и нитрогруппы при этом не затрагиваются.

Другой тип разложения в неводных средах осуществляют действием гексафторфосфатов и тетраметилмочевины [146]. Водород берется, по-видимому, от одной из метильных групп, связанных с четвертичным атомом азота. Выходы ниже, чем при восстановлении



фосфорноватистой кислотой, за исключением анилинов с электроноакцепторными группами. Например, антраниловая кислота превращается в бензойную с выходом 80—85%.

По-видимому, наилучшая методика разложения алифатических первичных аминов до углеводородов — это та, при которой промежуточно образуется диимид RN=NH

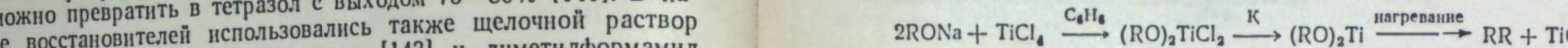


при этом исходят из сульфонамида [147]. Однако выходы весьма различны, частично из-за разложения гидроксиламин-О-сульфокислоты в щелочном растворе.

а) Получение 3,3′-диметилдифенила (76—82% в результате тетразотирования *о*-толидина с последующим добавлением 30%-ной фосфорноватистой кислоты) [139].

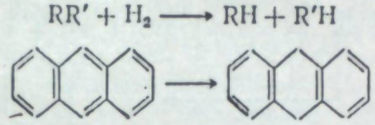
б) Получение бифенила (75% прибавлением охлажденного раствора боргидрида натрия в диметилформамиде к охлажденной диазониевой соли бензидина в том же растворителе) [145].

9. ИЗ АЛКОГОЛЯТОВ



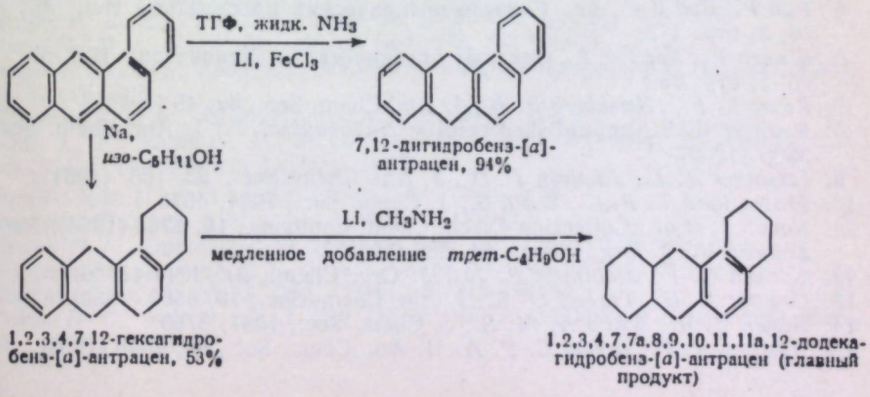
При разумном использовании редокс-системы углеводороды можно получать из алкоголятов [148]. В этой реакции выход дибензила из бензилата натрия составляет около 50%. В нескольких других исследованных случаях выходы оказались ниже.

10. ИЗ УГЛЕВОДОРОДОВ

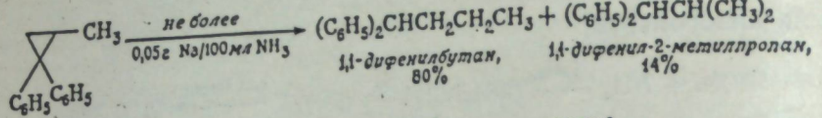


Гидрогенолиз углерод-углеродной связи требует значительной затраты энергии и осуществляется, только если в молекуле имеется структурное напряжение. Даже циклопропан нелегко восстановить при отсутствии структурного напряжения, которое имеется, например, в метиленциклопропане или фенилциклопропане. Для гидрогенолиза циклобутанов требуются еще более жесткие условия [149].

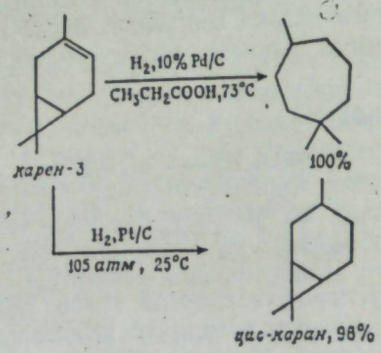
Видоизменив условия реакции восстановления по Берчу (которое рассмотрено более подробно в гл. 2, «Алкены», разд. Б.3), можно получать углеводороды из полиядерных соединений. Прекрасным ингибитором реакции восстановления антрацена на стадии дигидросоединения является хлорное железо. Вообще хлорное железо ингибирует все стадии реакции восстановления по Берчу, за исключением стадии образования стабильных дианионов. Приведенные ниже уравнения иллюстрируют два пути получения углеводородов из бензантрацена [150]:



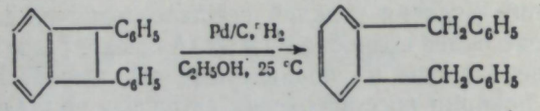
Гидрогенолиз напряженных циклопропанов и циклобутанов см. в примерах а и б. Однако некоторые фенилциклопропаны при действии натрия в жидком аммиаке претерпевают гидрогенолиз [151]



а) Получение 1,1,4-триметилциклогептана [152].



б) Получение *о*-дибензилбензола [153]. В аналогичных условиях соответствующий бензоциклобутен (без фенильных групп) не подвергается гидрогенолизу [154].



1. *Мартин Э.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 195; *Stasche-wski D.*, Angew. Chem., 71, 726 (1959).
2. *Risinger G. E. et al.*, Chem. Ind. (London), 1965, 679.
3. *Martin E. L.*, J. Am. Chem. Soc., 58, 1438 (1936).
4. *Fieser L. F. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 3197 (1948).
5. *Рид Р., Вуд Дж., мл.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 142.
6. *Шварц Р., Херинг Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 33.
7. *Fieser L. F., Hershberg E. B.*, J. Am. Chem. Soc., 62, 49 (1940).
8. *Risinger G. E.*, unpublished results; *Nakabayashi T.*, J. Am. Chem. Soc., 82, 3906 (1960).
9. *Letsinger R. L., Jamison J. D.*, J. Am. Chem. Soc., 83, 193 (1961).
10. *Mulholland T. P. C., Ward G.*, J. Chem. Soc., 1954, 4676.
11. *Novák J. et al.*, Collection Czech. Chem. Commun., 19, 1264 (1954); *Rothe J., Zimmer H.*, J. Org. Chem., 24, 586 (1959).
12. *Koelsch C. F., Robinson F. M.*, J. Org. Chem., 21, 1211 (1956).
13. *Conover L. H., Tarbell D. S.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 3586 (1950).
14. *Brown B. R., White A. M. S.*, J. Chem. Soc., 1957, 3755.
15. *Nystrom R. F., Berger C. R. A.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 2896 (1958).

16. *Todd D.*, Org. Reactions, 4, 378 (1948); *Szmant H. H.*, Angew. Chem., Intern. Ed. Engl., 7, 120 (1968).
17. *Cram D. J. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 84, 1734 (1962).
18. *Szmant H. H., Román M. N.*, J. Am. Chem. Soc., 88, 4034 (1966).
19. *Henbest H. B. et al.*, J. Chem. Soc., 1963, 1855; *Grundon M. F., Scott M. D.*, ibid., 1964, 5674.
20. *Gardner P. D. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 3425 (1956).
21. *Huang-Minlon*, J. Am. Chem. Soc., 71, 3301 (1949).
22. *Barton D. H. R. et al.*, J. Chem. Soc., 1955, 2056.
23. *Тарасова Е. М., Тулупов В. А.*, ЖОХ, 31, 1936 (1961).
24. *Canton P. A. et al.*, J. Org. Chem., 21, 918 (1956).
25. *Ruyle W. V. et al.*, J. Org. Chem., 25, 1260 (1960).
26. *Sondheimer F., Wolfe S.*, Can. J. Chem., 37, 1870 (1959).
27. *Georgian V. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 5834 (1959).
28. *Newman M. S. et al.*, J. Org. Chem., 23, 1832 (1958).
29. *Pearson D. E.*, unpublished results.
30. *Schreiber K. C., Emerson W.*, J. Org. Chem., 31, 95 (1966).
31. *Ford T. A. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 3793 (1948).
32. *Reeve W., Sterling J. D., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., 71, 3657 (1949).
33. *Manly D. G., Dunlop A. P.*, J. Org. Chem., 23, 1093 (1958).
34. *Pines H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 5099 (1955).
35. *Landa S., Mostecký J.*, Collection Czech. Chem. Commun., 20, 430 (1955).
36. *Rosenmund K. W., Karg E.*, Chem. Ber., 75, 1850 (1942).
37. *Metayer M.*, Ann. Chim. (Paris), 4, 212 (1949).
38. *Shaw K. N. F. et al.*, J. Org. Chem., 21, 1149 (1956).
39. *Koelsch C. F., Lindquist R. M.*, J. Org. Chem., 21, 657 (1956).
40. *Rodd E. H.*, Chemistry of Carbon Compounds, Vol. 1, 2nd ed., Elsevier Publishing Co., New York, 1964, Pt. A, p. 361.
41. *Fuson R. C., Wallingford H. P.*, J. Am. Chem. Soc., 75, 5950 (1953).
42. *Gross M. E., Lankelma H. P.*, J. Am. Chem. Soc., 73, 3439 (1951).
43. *Кон А., Бартел Дж., Смит Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 86.
44. *Шорыгина Н. Н., Кефели Т. Я., Семечкина А. Ф.*, ЖОХ, 19, 1558 (1949).
45. *Grinter R., Mason S. F.*, Trans. Faraday Soc., 60, 889 (1964).
46. *Shriner R. L., Wolf C. N.*, J. Am. Chem. Soc., 73, 891 (1951).
47. *Musliner W. J., Gates J. W., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., 88, 4271 (1966).
48. *Kenner G. W., Williams N. R.*, J. Chem. Soc., 1955, 522.
49. *Pelletier S. W., Locke D. M.*, J. Org. Chem., 23, 131 (1958); *Fishman J., Tomasz M.*, ibid., 27, 365 (1962); *Caspi E. et al.*, J. Chem. Soc., 1963, 212.
50. *Kenner G. W., Murray M. A.*, J. Chem. Soc., 1949, S178.
51. *Zinner H. et al.*, Chem. Ber., 92, 1618 (1959); *Hardegger E. et al.*, Helv. Chim. Acta, 41, 2401 (1958); *Rapoport H., Bonner R. M.*, J. Am. Chem. Soc., 73, 2872 (1951); *Eschenmoser A., Frey A.*, Helv. Chim. Acta, 35, 1660 (1952).
52. *Hussey A. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 75, 4727 (1953).
53. *Hann R. M. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 561 (1950).
54. *Марвел, Хеджер, Кодл*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1. стр. 206.
55. *Winstein S. et al.*, Chem. Ind. (London), 1960, 405.
56. *Fieser L. F., Sachs D. H.*, J. Org. Chem., 29, 1113 (1964); *Schuster D. I., Lee F.-T.*, Tetrahedron Letters, 1965, 4119.
57. *Bryce-Smith D. et al.*, Proc. Chem. Soc., 1963, 219.
58. *Deuschel W.*, Helv. Chim. Acta, 34, 2403 (1951).
59. *Браун В. Г.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1953, сб. 6, стр. 409.
60. *Winstein S., Sonnenberg J.*, J. Am. Chem. Soc., 83, 3235 (1961).
61. *Buehler C. A. et al.*, J. Org. Chem., 8, 316 (1943).
62. *Brown H. C., Bell H. M.*, J. Org. Chem., 27, 1928 (1962); J. Am. Chem. Soc., 88, 1473 (1966).

63. *Seyferth D. et al.*, J. Org. Chem., 28, 703 (1963).
64. *Oliver J. P. et al.*, Tetrahedron Letters, 1964, 3419.
65. *Kuivila H. G. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 84, 3584 (1962).
66. *Stetter H., Mayer J.*, Chem. Ber., 92, 2664 (1959).
67. *Buü-Hoi N. P. et al.*, Bull. Soc. Chim. France, 1963, 2442.
68. *Buü-Hoi N. P. et al.*, Compt. Rend., 257, 3182 (1963).
69. *Hart H.*, J. Am. Chem. Soc., 71, 1966 (1949).
70. *Sandin R. B., Fieser L. F.*, J. Am. Chem. Soc., 62, 3098 (1940).
71. *Mosby W. L.*, Chem. Ind. (London), 1959, 1348; J. Org. Chem., 24, 421 (1959).
72. *Rylander P. N.*, Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals, Academic Press, New York, 1967, Chapt. 24.
73. *Bruck P.*, Tetrahedron Letters, 1962, 449.
74. *Bryce-Smith D., Wakefield B. J.*, Org. Syn., 47, 103 (1967).
75. *Левин П.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 148.
76. *Rothmann L. A., Becker E. I.*, J. Org. Chem., 64, 294 (1959).
77. *Grundmann C., Weisse G.*, Chem. Ber., 84, 684 (1951).
78. *Bell H. M., Brown H. C.*, J. Am. Chem. Soc., 88, 1473 (1966).
79. *Marchand B.*, Chem. Ber., 95, 577 (1962).
80. *Cornforth J. W. et al.*, J. Chem. Soc., 1955, 3348.
81. *Reeve W., Sadle A.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 3252 (1950).
82. *Schultz E. M., Bicking J. B.*, J. Am. Chem. Soc., 75, 1128 (1953).
83. *Rapoport H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 2718 (1951).
84. *Poppelsdorf F., Holt S. J.*, J. Chem. Soc., 1954, 1124.
85. *Cantor S. W., Hauser C. R.*, J. Am. Chem. Soc., 73, 4122 (1951).
86. *Бразен У., Хаузер Ч.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 17.
87. *Van Tamelen E. E. et al.*, Tetrahedron, 14, 8 (1961).
88. *Hafner K., Schneider J.*, Ann. Chem., 624, 37 (1959).
89. *Walsh T. D., Long R. C.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 3943 (1967).
90. *Nickon A., Hill A. S.*, J. Am. Chem. Soc., 86, 1152 (1964).
91. *Augustine R. L.*, Catalytic Hydrogenation, Marcel Dekker, New York, 1965, Chapt. 4; [72], Chaps. 5, 18.
92. *Brown H. C., Murray K.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 4108 (1959).
93. [72], p. 23—26; [91], p. 147—153.
94. *Brown H. C., Brown C. A.*, J. Am. Chem. Soc., 84, 1494 (1962).
95. *Bott R. W. et al.*, Proc. Chem. Soc., 1962, 337.
96. *Hershberg E. B. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 73, 1144 (1951).
97. *Vandenheuvel F. A.*, Anal. Chem., 28, 362 (1956).
98. [72], p. 84.
99. *Birch A. J., Walker K. A. M.*, Tetrahedron Letters, 1967, 1935.
100. *Wilkinson G.*, Chem. Commun., 1965, 131.
101. *Jardine I., McQuillan F. J.*, Tetrahedron Letters, 1966, 4871.
102. *Kleiderer E. C., Kornfeld E. C.*, J. Org. Chem., 13, 455 (1948).
103. *Wessely F., v., Welleba H.*, Chem. Ber., 74, 777 (1941).
104. *Siegel S.*, Advan. Catalysis, 16, 123 (1966).
105. *Гейлорд Н.*, Восстановление комплексными гидридами металлов, ИЛ, М., 1959.
106. *Franzus B., Snyder E. I.*, J. Am. Chem. Soc., 87, 3423 (1965).
107. *Brown H. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 90, 4165 (1968).
108. *Brown C. A., Brown H. C.*, J. Am. Chem. Soc., 85, 1003 (1963).
109. *Brown H. C., Brown C. A.*, J. Am. Chem. Soc., 85, 1005 (1963).
110. *Berkowitz L. M., Rylander P. N.*, J. Org. Chem., 24, 708 (1959).
111. [72], p. 107.
112. *Лозовой А. В.*, ЖОХ, 10, 1855 (1940).
113. *Rylander P. N., Steele D. R.*, Engelhard Ind. Tech. Bull., 3, 19 (1962).
114. *Miller C. E.*, J. Chem. Ed., 42, 254 (1965); *Hünig S. et al.*, Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., 4, 271 (1965).
115. *Dewey R. S., van Tamelen E. E.*, J. Am. Chem. Soc., 83, 3729 (1961).

116. *Fuson R. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 57, 2208 (1935); 58, 1745 (1936).
117. *Streitweiser A., Jr., Downs W. J.*, J. Org. Chem., 27, 625 (1962).
118. *Kauffmann T. et al.*, Chem. Ber., 96, 999 (1963).
119. [91], p. 57.
120. [91], p. 72.
121. *Freifelder M., Stone G. R.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 5270 (1958); J. Org. Chem., 27, 3568 (1962).
122. *Badger G. M., Gibb A. R. M.*, J. Chem. Soc., 1949, 799.
123. *Davies W., Porter Q. N.*, J. Chem. Soc., 1957, 4967.
124. *Bruckner V. et al.*, Tetrahedron Letters, No. 1, 5 (1960).
125. *Bapat D. S. et al.*, Tetrahedron Letters, No. 5, 15 (1960).
126. *Rabinovitz M., Salemnik G.*, J. Org. Chem., 33, 3935 (1968).
127. *Физер Л., Физер М.*, Реагенты для органического синтеза, т. III, изд-во «Мир», 1970, стр. 161.
128. *Reid E. E.*, Organic Chemistry of Bivalent Sulfur, Vol 1, Chemical Publishing Co., New York, 1958, p. 115.
129. *Hauptmann H. et al.*, Ann. Chem., 576, 45 (1952).
130. [127], стр. 161.
131. *Kharasch N., Meyers C. Y.*, The Chemistry of Organic Sulfur Compounds, Vol. 2, Pergamon Press, New York, 1966, p. 35.
132. *Hoffmann F. W. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 6414 (1956).
133. *Krug R. C., Tocker S.*, J. Org. Chem., 20, 1 (1955).
134. *Van Tamelen E. E., Grant E. A.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 2160 (1959).
135. *Baldwin J. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 90, 4758 (1968).
136. *Корнблюм Н.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1950, сб. 2, стр. 285.
137. *Робисон М., Робисон Б.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 59.
138. *Bunnett J. F., Takayama H.*, J. Org. Chem., 33, 1924 (1968).
139. *Корнблюм Н.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 203.
140. *Lewin A. H., Cohen T.*, J. Org. Chem., 32, 3844 (1967).
141. *Henry R. A., Finnigan W. G.*, J. Am. Chem. Soc., 76, 290 (1954).
142. *Brewster R. Q., Poje J. A.*, J. Am. Chem. Soc., 61, 2418 (1939).
143. *Fieser L. F., Heymann H.*, J. Am. Chem. Soc., 64, 376 (1942).
144. *Zollinger H.*, Azo and Diazochemistry, Interscience Publishers, New York, 1961, p. 168.
145. *Hendrickson J. B.*, J. Am. Chem. Soc., 83, 1251 (1961).
146. *Rutherford K. G., Redmond W. A.*, J. Org. Chem., 28, 568 (1963).
147. *Nickon A., Hill A. S.*, J. Am. Chem. Soc., 86, 1152 (1964).
148. *Van Tamelen E. E., Schwartz M. A.*, J. Am. Chem. Soc., 87, 3277 (1965).
149. [72], p. 468.
150. *Harvey R. G., Urberg K.*, J. Org. Chem., 33, 2206, 2570 (1968).
151. *Walborsky H. M., Pierce J. B.*, J. Org. Chem., 33, 4102 (1968).
152. [72], p. 470.
153. *Jensen F. R., Coleman W. E.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 6149 (1958).
154. *Cava M. P., Pohlke R.*, J. Org. Chem., 28, 1012 (1963).

Б. МЕТОДЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

1. ГИДРОЛИЗ

$$RMgX + HOH \longrightarrow RH + MgXOH$$

Этот синтез является косвенным методом получения углеводородов из алкил-, арил- или циклоалкилгалогенидов [прямой метод — это, конечно, гидрогенолиз галогенида (разд. А. 3)]. Косвен-

ный метод, однако, легко выполним и дает возможность вводить в углеводород дейтерий [1].

2,5-дихлорфенилмагнийиодид в эфире $\xrightarrow{D_2O}$ 1,4-дихлорбензол-2*d* (чистота только 76,8 мол. %)

По-видимому, реактив Гриньяра частично восстанавливается за счет водородных атомов эфира, используемого в качестве растворителя. Реактив Гриньяра обычно получают в эфире или тетрагидрофуране, но его можно приготовить и в бензоле или толуоле, взяв 1 моль тетрагидрофурана на 1 моль галогенида [2] или применив в качестве комплексообразующего агента триэтиламин [3]. Последняя методика более безопасна, так как тетрагидрофуран находится в комплексе с реактивом Гриньяра.

а) Получение пентана (50—53% из 2-бромпентана, который превращают в реактив Гриньяра в *н*-бутиловом эфире; последний гидролизуют водной серной кислотой) [4].

б) Получение циклобутана (83% из циклобутилбромида через реактив Гриньяра, который гидролизуют *н*-бутиловым спиртом) [5].

2. КОНДЕНСАЦИЯ С ГАЛОГЕНИДАМИ

$$RMgX + R'X \longrightarrow RR' + MgX_2$$

Этот синтез особенно ценен для получения моноалкилароматических углеводородов и алифатических углеводородов с четвертичными атомами углерода. Для такого сочетания широко использовались не только реактивы Гриньяра, но также алкильные соединения цинка, меди, лития и натрия. Натрий применяют в хорошо известной реакции Вюрца или Вюрца — Фиттига; его можно использовать в сочетании с нафталином, особенно при конденсации бензилгалогенидов [6]. Для введения алкильной группы, наряду с алкилгалогенидами, можно использовать алкилсульфаты [7] и алкиловые эфиры арилсульфокислот [8].

При взаимодействии реактивов Гриньяра с третичными алкилгалогенидами получаются небольшие выходы [9], но этот метод пригоден для получения сильно разветвленных углеводородов, например неопентана [10], неогексана [11] и гексаметилэтана [12]. Интересно отметить, что выходы этой реакции можно улучшить, если после получения реактива Гриньяра заменить эфир в качестве растворителя на гептан (пример а). Реактивы Гриньяра можно получать и в неэфирных растворителях [13].

Реактивы Гриньяра, полученные из бензилхлорида и других родственных соединений с активным атомом галогена, легко вступают в реакцию конденсации с образованием алкилбензолов. Этим путем были получены *н*-амилбензол [14] с выходом 50—59% и *н*-пропилбензол [15] с выходом 70—75%. Этот метод применим также к полизамещенным хлорметиларенам. Алкилфториды значительно менее активны в реакциях замещения реактивом Гриньяра: их реакционная способность настолько низка, что они могут входить в реактив Гриньяра, как, например, в $F(CH_2)_nMgBr$ [16].

Хотя взаимодействие реактивов Гриньяра с активными галогенидами осуществляется главным образом через реакцию замещения, имеются указания на то, что эта реакция может протекать и по свободнорадикальному механизму, особенно в присутствии даже ничтожных примесей металлов. Чтобы обнаружить свободный радикал, часто добавляют кумол и по образованию продукта конденсации 2,3-дифенил-2,3-диметилбутана судят о механизме реакции. Иодистый бутил и магний в кумоле, например, дают около 18% конденсированного кумола [17]; это количество вполне сравнимо с тем, которое получают при применении лития и иодистого бутила.

Для того чтобы благоприятствовать свободнорадикальному механизму, к реактиву Гриньяра добавляют каталитические количества кобальта (или хлористой меди), вероятно, с целью промежуточного образования алкильных производных кобальта $RCoR'$ [18]. Поведение свободных радикалов, образующихся из реактивов Гриньяра, носит сложный характер, что затрудняет синтез. Например, в присутствии хлористой меди происходит обмен алкильной группы этилмагнийбромида и алкилгалогенида: $C_2H_5MgBr + RBr \rightarrow RMgBr + C_2H_5Br$; кроме того, этилмагнийбромид конденсируется сам с собой с образованием бутана (12%), а в результате диспропорционирования получаются этан (48%) и этилен (40%) [19]; об обмене алкильных групп см. также [20].

Реакция Вюрца или Вюрца — Фиттига во многих отношениях аналогична конденсации реактива Гриньяра; различие, по-видимому, заключается лишь в более гетерогенной природе компонентов реакции. Механизм ее заключается преимущественно во взаимодействии натрия с алкилом или арилом [21]. Более поздние исследования

Реакция Вюрца: $RX + 2Na \longrightarrow RNa + NaX \xrightarrow{RX} RR$

Реакция Вюрца—Фиттига: $ArX + 2Na \longrightarrow ArNa \xrightarrow{RX} ArR$ (пример в. *3*)

реакции Вюрца показали, что можно получать углеводороды с выходами 40—60%, если алкилхлорид ($C_6 - C_{18}$) медленно прибавлять к натрию, поддерживая температуру смеси как можно ближе к комнатной [22]. Положительное влияние, по-видимому, оказывает очень энергичное перемешивание. Перемешивание с успехом применялось в реакции амилхлорида с натрием в толуоле [23].

$$C_5H_{11}Cl + 2Na \longrightarrow C_5H_{11}Na \xrightarrow{C_6H_5CH_3} \longrightarrow C_6H_5CH_2Na \xrightarrow[RONa]{C_5H_{11}Cl} C_6H_5CH_2C_5H_{11}$$

фенилгексан, 76%

Любопытно, что добавка алкоголята (RONa) оказывает заметное влияние на выход, вероятно, благодаря созданию ионного окружения в неполярной среде, что способствует конденсации. Пирофорный свинец также был рекомендован в качестве реактива при конденсации по Вюрцу, особенно в случае реакционноспособных галогенидов различных типов, например галогенангидридов (образующих дикетоны) или α-хлоркарбоновых кислот (которые дают янтарные кислоты) [24].

Недавно было показано [25], что перфторалкилиодиды могут взаимодействовать с ароматическими иодидами в присутствии медного комплекса. Эта реакция, хотя и специфическая, весьма выгодна, поскольку реакционноспособные ароматические галогениды, такие,

$$CF_3CF_2CF_2I + Cu \xrightarrow[\text{растворитель}]{\text{апротонный}} \text{комплекс} \xrightarrow[100\ ^\circ C]{C_6H_5I} \underset{\text{фенилгептафторпропан}}{CF_3CF_2CF_2C_6H_5}$$

как 2-иодтиофен, не реагируют друг с другом (как при высокотемпературной реакции Ульмана; разд. Б. 3), если их смешать с заранее приготовленным медным комплексом.

Окислительное взаимодействие медных(I) комплексов было осуществлено также и в мягких условиях [26]. В качестве примера можно привести синтез *н*-октана из бутиллития:

$$2C_4H_9Li + [CuI\cdot P(C_4H_9)_3]_4 \xrightarrow[-78\ ^\circ C]{\text{ТГФ}} (C_4H_9)_2CuLi \xrightarrow[-78\ ^\circ C]{O_2} C_8H_{18}$$

Реакцию Вюрца применяли при попытках синтезировать циклоалканы из дигалогенидов. В этом случае вместо натрия следует применять цинк, но, к сожалению, выходы не очень хорошие, за исключением синтеза циклопропана. Если взять 1 моль 1,3-дихлорпропана, 100%-ный избыток цинковой пыли, 1 моль карбоната натрия и 1/6 моля иодистого натрия в водном этаноле, выход неочищенного циклопропана составляет 95% [27]. Хорошие выходы были также получены при использовании в качестве растворителя безводного ацетамида. Циклопропан может быть также получен взаимодействием триметилендибромида (или 3-бромпропилтозилата) с комплексом двухвалентного хрома с этилендиамином [28]. Циклобутан получают специфической конденсацией под действием амальгамы лития [29], а циклопропилбензол с выходом 75—85% взаимодействием 1,3-дибром-1-фенилпропана с цинк-медной парой в ДМФ при 7—9 °С [30].

$$Br(CH_2)_4Br + Li(Hg) \xrightarrow{\text{диоксан, кипячение 3 ч}} \underset{70\%}{\square}$$

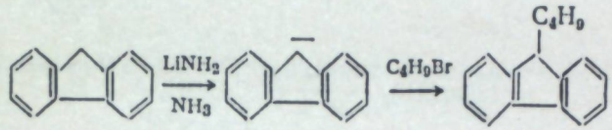
Реакция алкил- или ариллития с активными алкилгалогенидами аналогична реакция Вюрца, однако ее отличие заключается в том, что она проводится в несколько стадий. Алкил- или ариллитий может

быть получен взаимодействием алкилгалогенида с металлическим литием или обменной реакцией между имеющимся алкиллитием и другим алкил- или арилгалогенидом [31]

$$\underset{\text{продажный препарат}}{C_4H_9Li} + ArX \longrightarrow ArLi + C_4H_9X$$

Затем ариллитий может вступать в реакцию с активным алкилгалогенидом. Однако эта реакция редко используется для синтеза углеводородов.

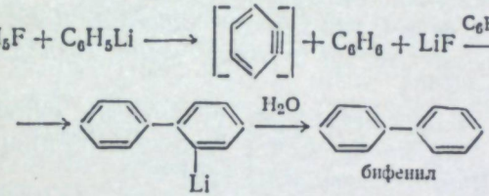
Далее стабильные анионы некоторых сравнительно кислых углеводородов можно алкилировать алкилгалогенидом в присутствии амида натрия или лития [32]. В присутствии амида натрия в качестве



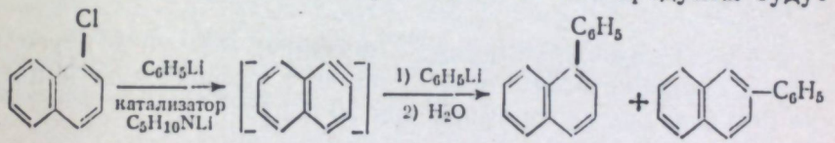
9-*н*-бутилфлуорен, 83%

катализатора ди-*н*-бутилфлуорена образуется гораздо больше.

Необходимо иметь в виду, что очень сильные основания способны образовывать в качестве промежуточного продукта дегидробензол, который присоединяет ариллитий и дает продукт конденсации [33]



Хотя в приведенном примере получается один и тот же продукт независимо от того, прошло ли просто замещение или промежуточное образование дегидробензола, в тех случаях, когда дегидроароматическое соединение несимметрично, конечные продукты будут не-

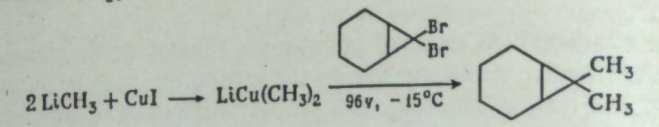


α-фенилнафталин, 66% β-фенилнафталин, 33%

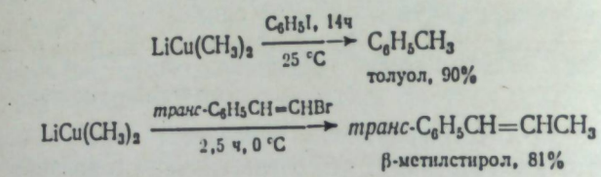
идентичными. Для достижения высоких выходов хорошим катализатором является пиперидид лития. Образование дегидробензола возможно в случае сильных оснований и фтор- или хлорбензолов; оно редко происходит в случае бром- или иодбензолов.

И наконец, следует сказать о весьма перспективном общем методе конденсации, который вряд ли заменит простую реакцию Вюрца,

но который следует иметь в виду при синтезе труднодоступных углеводородов. Метод заключается в конденсации литийдиалкилмеди с алкил-, винил- или арилгалогенидами. Синтезы проводились с литийдиметил-, литийдиэтил- или литийдибутилмедью и с алкильными группировками, содержащими карбоксильную или замещенную амидную группу [34]. Оптимальная температура, по-видимому, повышается в пределах от —95 до 25 °С по мере того, как активность галогенида уменьшается. *втор*-Галогениды легче отщепляют



7,7-диметилноркаран, 65%



галогеноводород, чем взаимодействуют с медным реагентом. Примерно по этой же методике из иодтетрафенила, бутиллития и хлорной меди был получен октафенил [35].

а) Получение 2,4-диметил-2-бензилпентана (59% из бензилмагнийхлорида в гептане; после отгонки эфира был добавлен 2-хлор-2,4-диметилпентан) [36].

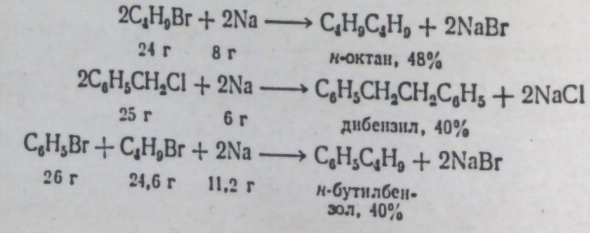
б) Получение *н*-пропилбензола (70—75%, считая на бензилхлорид, который был превращен в реактив Гриньяра, с последующей обработкой диэтилсульфатом) [15].

в) Другие примеры. 1) *2,2′-Метилендитиофен* (66% из тиофена взаимодействием сначала с *н*-бутиллитием в эфире в атмосфере азота, а затем с α-хлорметилтиофеном) [37].

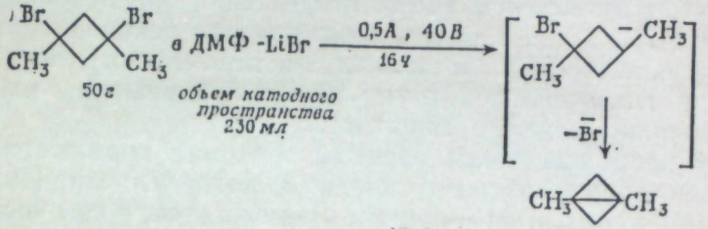
2) 1-н-Бутилнафталин (87% из 1-бромнафталина обработкой *н*-бутиллитием в эфире, а затем 20%-ным избытком *н*-бутилбромида) [38].

3) н-Бутилбензол (по Вюрцу — Фиттигу) (65—70% путем медленного добавления смеси бутилбромида и бромбензола к натрию в виде стружек под слоем эфира при 20 °С) [39].

4) н-Октан, дибензил и н-бутилбензол [40].



5) 1,3-Диметилбициклобутан. Эта реакция является привлекательным вариантом реакции Вюрца применительно к циклическим углеводородам; при этом восстановление происходит с отщеплением двух электронов [41]

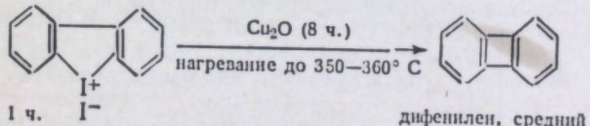


1,3-диметилбицикло-[1,1,0]-бутан, 55-94%

3. КОНДЕНСАЦИЯ АРИЛГАЛОГЕНИДОВ (ПО УЛЬМАНУ)

$$2ArX + Cu \longrightarrow ArAr + CuX_2$$

Обзор по реакции Ульмана см. в работе [42]. Эта реакция имеет особое значение для синтеза бифенила и его производных. Иодиды реакционноспособнее бромидов, которые в свою очередь более реакционноспособны, чем хлориды. Однако можно успешно использовать бромиды и хлориды, если они имеют электроноакцепторные заместители, такие, как нитрогруппа, в *орто-* или *пара*-положении. Выходы симметричных диарилов редко превышают 80%; в случае несимметричных диарилов выходы, как и следовало ожидать, ниже. Весьма любопытно, что, поддерживая достаточно низкую температуру для того, чтобы наименее реакционноспособный арилгалогенид не вступал в реакцию сам с собой, смешанные диарилы можно получать с хорошими выходами. Механизм реакции, по-видимому, сложный, но упомянутое выше наблюдение указывает на наличие двухстадийного процесса. Возможно, что сначала из более реакционноспособного галогенида образуется медная соль, которая отлагается на поверхности меди, после чего происходит гомолитическое или гетеролитическое вытеснение менее активным галогенидом. Возможно также, что в реакции принимает участие анион меди $^-(CuAr_2)$ [34]. Полагают, что активным началом является скорее закись меди, а не медь [43]. Действительно, для синтеза дифенилена требуется закись меди [44]



дифенилен, средний выход 21%

Методика проведения реакции очень проста. Галогенид или галогениды нагревают с медной бронзой, которую сначала активируют промыванием раствором иода в ацетоне, а затем соляной кисло-

той [45]. Можно применять разбавители типа нитробензола, толуола или нафталина, но они не всегда необходимы. Для сравнительно реакционноспособных арилгалогенидов особенно эффективным растворителем оказался диметилформамид [46], однако следует иметь в виду, что в этом случае вместо конденсации может пройти восстановление [47]. Тогда в качестве разбавителя рекомендуется тетраметилмочевина [48]. Чтобы заместители типа аминогруппы, карбоксильной и гидроксильной групп не мешали реакции, их следует предварительно надежно защитить.

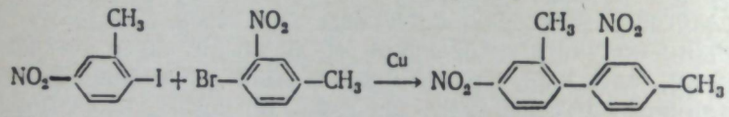
Ниже приведена новая изящная методика конденсации, которая в ряде случаев возможно заменит реакцию Ульмана [49]. В случае ароматических и алифатических галогенидов, в том числе и при

$$\underset{\text{0,067 моля}}{n\text{-}CH_3C_6H_4MgBr} + \underset{\text{0,135 моля}}{TlBr} \xrightarrow[N_2,\ \text{кипячение 4 ч}]{\text{ТГФ, } C_6H_6} \underset{\text{4,4'-диметилдифенил, 91\%}}{n\text{-}CH_3C_6H_4C_6H_4CH_3\text{-}n}$$

конденсации 2-бромпентана в 4,5-диметилоктан (50%), выходы достигают 50—99%. Единственным недостатком этой методики является токсичность солей таллия.

а) Получение 2,2′-динитродифенила (52—61% из *о*-хлорнитробензола, медной бронзы и песка при 215—225 °С в течение 2,7 ч) [50]. То же соединение можно получить с выходом 99,6% нагреванием *о*-нитрохлорбензола при 60 °С в течение 60 ч с десятикратным избытком активированной медной бронзы без растворителя. Это наиболее низкая температура и наиболее высокий выход, которые когда-либо указывались для реакции Ульмана [47].

б) Получение 2,4′-диметил-2′,4-динитродифенила



[(35,2% неочищенного препарата) из 2-иод-5-нитротолуола, 3-нитро-4-бромтолуола и медного порошка при 200—320 °С] [51].

1. *Zollewicz J. A., Bunnett J. F.*, J. Am. Chem. Soc., 87, 2640 (1965).
2. *Leigh T.*, Chem. Ind. (London), 1965, 426.
3. *Ashby E. C., Reed R.*, J. Org. Chem., 31, 971 (1966).
4. *Холлер К.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 408.
5. *Cason J., Way R. L.*, J. Org. Chem., 14, 31 (1949).
6. *Güsten H., Horner L.*, Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., 1, 455 (1962).
7. *Гильман Г., Катлин*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 364.
8. *Гильман Г., Робинсон Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 30.
9. *Soroos H., Willis H. B.*, J. Am. Chem. Soc., 63, 881 (1941).
10. *Whitmore F. C., Fleming G. H.*, J. Am. Chem. Soc., 55, 3803 (1933).
11. *Whitmore F. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 60, 2539 (1938).
12. *Calingaert G.*, J. Am. Chem. Soc., 66, 1389 (1944).

13. *Bryce-Smith D. et al.*, J. Chem. Soc., 1961, 1175; Org. Syn., 47, 113 (1967).
14. [8], стр. 30.
15. [7], стр. 364.
16. *Pattison F. L. M., Howell W. C.*, J. Org. Chem., 21, 879 (1956).
17. *Bryce-Smith D., Cox G. F.*, J. Chem. Soc., 1958, 1050.
18. *Frey F. W., Jr.*, J. Org. Chem., 26, 5187 (1961).
19. *Parker V. D., Noller C. R.*, J. Am. Chem. Soc., 86, 1112 (1964).
20. *Slaugh L. H.*, J. Am. Chem. Soc., 83, 2734 (1961).
21. *Ulrich S. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 622 (1958).
22. *Ulrich R.*, Gannon Coll. Chem. J., 1964, 14 [C.A., 62, 6381 (1965)].
23. *Morton A. A., Brachman A. E.*, J. Am. Chem. Soc., 73, 4363 (1951).
24. *Mészáros L.*, Tetrahedron Letters, 1967, 4951.
25. *White I. M.*, Chem. Eng. News, 40, August 14, 1967.
26. *Whiteside G. M. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 5302 (1967).
27. *Hass H. B. et al.*, Ind. Eng. Chem., 28, 1178 (1936).
28. *Kochi J. K., Singleton D. M.*, J. Org. Chem., 33, 1027 (1968).
29. *Connor D. S., Wilson E. R.*, Tetrahedron Letters, 1967, 4925.
30. *Shechter H. et al.*, Org. Syn., 44, 30 (1964).
31. *Jones R. G., Gilman H.*, Org. Reactions, 6, 339 (1951).
32. *Murphy W. S., Hauser C. R.*, J. Org. Chem., 31, 85 (1966).
33. *Heaney H.*, Chem. Rev., 62, 81 (1962).
34. *Corey E. J., Posner G. H.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 3911 (1967); 90, 5615 (1968).
35. *Heitz W., Ullrich R.*, Makromol. Chem., 98, 29 (1966) [C. A., 67, 1062 (1967)].
36. *Петров А. Д., Захаров Е. П., Краснова Т. Л.*, ЖОХ, 29, 49 (1959).
37. *Lofgren N., Tegner C.*, Acta Chem. Scand., 6, 1020 (1952).
38. *Gilman H. et al.*, J. Org. Chem., 22, 685 (1957).
39. *Рид Р., Фостер Л., Рассела А., Симрил В.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 126.
40. *Cremlyn R. J. W., Still R. H.*, Named and Miscellaneous Reactions in Practical Organic Chemistry, John Wiley and Sons, New York, 1967, p. 151—153.
41. *Rifi M. R.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 4442 (1967).
42. *Fanta P. E.*, Chem. Rev., 38, 139 (1946); 64, 613 (1964).
43. *Bacon R. G. R. et al.*, Tetrahedron Letters, 1967, 2003.
44. *Baker W. et al.*, J. Chem. Soc., 1954, 1476.
45. *Vogel A. I.*, Practical Organic Chemistry, Longmans, Green and Co., New York, 1951, p. 188.
46. *Kornblum N., Kendall D. L.*, J. Am. Chem. Soc., 74, 5782 (1952).
47. *Rausch M. D.*, J. Org. Chem., 26, 1802 (1961).
48. *Lüttringhaus A., Dirksen H. W.*, Angew. Chem., Intern. Ed. Engl., 3, 260 (1964).
49. *Taylor E. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 90, 2423 (1968).
50. *Фьюзон Р., Кливленд Э.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 216.
51. *Carlin R. B., Folz G. E.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 1997 (1956).

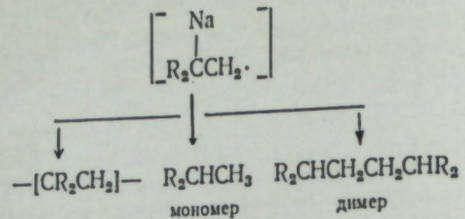
В. НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

1. ИЗ АЛКЕНОВ

$$R_2C{=}CH_2 \xrightarrow[\text{эфир}]{Na} R_2CHCH_2CH_2CHR_2$$

Условия проведения этой очень известной реакции недавно были усовершенствованы, так что теперь открываются потенциальные возможности ее значительно более широкого использования.

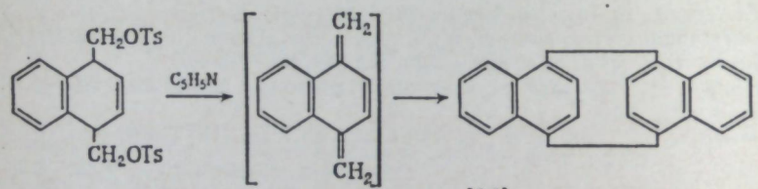
Образующееся промежуточное натриевое производное может реагировать по трем направлениям:



Полимеризация происходит обычно в случае стирола и диенов. Образованию мономера благоприятствует наличие источника протонов, например N-этиланилина, который вводят в реакционную смесь, а образованию димера — применение мелкодисперсного натрия на носителе, например на терфениле, или легко образующего комплекс простого эфира, например тетрагидрофурана [1]. По-видимому, олефины с концевой двойной связью во всех предыдущих модификациях метода претерпевали восстановительную димеризацию, однако несимметричные диарилэтилены димеризуются настолько легко, что можно пользоваться и более упрощенной методикой [2].

Алкилбораны, полученные из олефинов и диборана, также можно подвергнуть димеризации с помощью нитрата серебра (пример б). По своему механизму эта реакция ближе к реакциям Вюрца (разд. Б.2) или Ульмана (разд. Б.3).

Родственной реакцией является получение парациклофанов с очень хорошими выходами (пример в) из дитозилатов, вероятно, через стадию производных *п*-ксилилена [3]



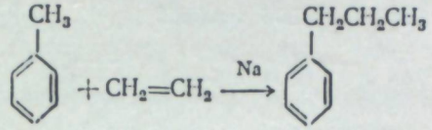
[2,2]-*парациклонафтан*

а) Получение 1,1,4,4-тетрафенилбутана («исключительно» из 3 г 1,1-дифенилэтилена и 10 г порошка натрия в 250 мл абсолютного эфира) [4].

б) Получение додекана (79% из гексена-1, боргидрида натрия и эфирата трехфтористого бора в диглиме при охлаждении до —20 °С с последовательной обработкой водой для удаления избытка гидрида, водным раствором едкого натра и, наконец, водным нитратом серебра; выходы, если исходить из олефинов с внутренней двойной связью, достигали 35—50%) [5].

в) Получение [2,2]-парациклонафтана (90% из дитозилата в результате сольволиза кипящим пиридином в течение 5 ч) [3].

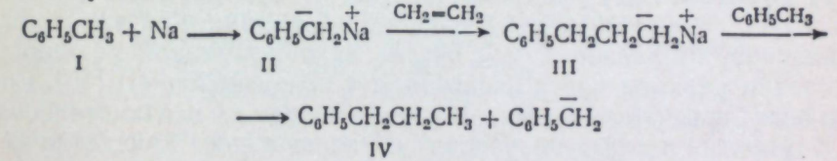
2. ИЗ АЛКЕНОВ И КАРБАНИОНОВ



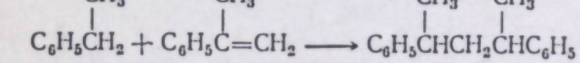
Обзор [6]. Эта реакция позволяет удлинить алкильную группу каталитическим путем при условии, что в арилалкане имеется хотя бы один бензильный водород. Наиболее часто в реакции применяется этилен, но можно использовать и другие олефины, например пропилен или стирол. Катализаторами обычно являются натрийорганические соединения [7], щелочные металлы [8], бензилнатрий [9] и калий на графите [10].

В случае этилена и натриевого катализатора работают при 150—200 °С и давлении 0—70 атм. В качестве основных побочных продуктов образуются более высоко этилзамещенные арены и этан. В последнее время более удовлетворительные результаты были получены исходя из α-метилстирола при низких давлении и температуре в присутствии калия в качестве катализатора [11]. Например, при взаимодействии α-метилстирола с толуолом, этилбензолом и *н*-пропилбензолом выходы 1,3-дифенилбутана, 2,4-дифенилпентана и 2,4-дифенилгексана составляли 73, 85 и 75% соответственно.

Механизм этой реакции, предложенный Пайнсом [12], приведен ниже. По-видимому, катализатор (например, натрий) металлирует бензильное соединение I с образованием бензильного карбаниона II, который реагирует с алкеном, давая бóльший карбанион III. В результате реакции трансметаллирования последний реагирует с I с образованием продукта IV и бензильного аниона, который продолжает реакцию



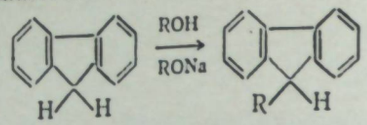
а) Получение 2,4-дифенилпентана. Этилбензол (30 г) обрабатывают 2 г свеженарезанного калия, нагревают смесь в атмосфере гелия до 105 °С и перемешивают в течение 30 мин. Затем добавляют



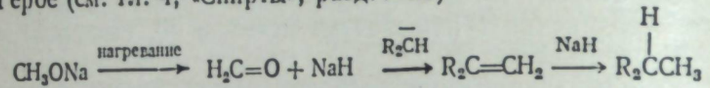
по каплям еще 30 г этилбензола и перемешивание продолжают еще 30 мин. Для завершения реакции к реакционной смеси в течение 45—60 мин приливают 24 г свежеперегнанного α-метилстирола,

растворенного в 46 г этилбензола. Суммарное время реакции 2 ч. После отгонки этилбензола на колонке получают нужный углеводород, т. кип. 118—119 °С/1 мм с выходом 84,5% [11].

3. ИЗ ФЛУОРЕНА И АЛКОГОЛЯТОВ НАТРИЯ



9-Алкилфлуорены с выходами 58—92% получают из флуорена и *н*-алкоголята натрия, причем для введения низших алкильных групп требуется давление [13, 14]. Эта реакция аналогична реакции Гербе (см. гл. 4, «Спирты», разд. Ж.3)



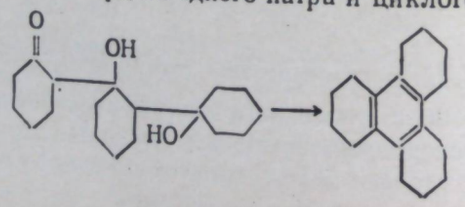
а) Получение 9-метилфлуорена (76—86% из флуорена и метилата натрия в метаноле при 220 °С под давлением) [14].

4. ИЗ АЛЬДОЛЕЙ

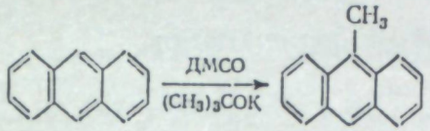
Альдоли, и особенно кетоны с двумя гидроксильными группами в β- и β′-положениях, являются потенциальными источниками углеводородов. Однако циклизация может сопровождаться столькими побочными реакциями, что выходы бывают плохими. Возможно, что движущей силой этой реакции, приводящей к образованию углеводорода, является стабилизация, вызванная образованием ароматических колец. Хотя обычно β,β′-диоксикетоны получают методами основного катализа, они могут быть получены и кислотным катализом, и тогда их синтез и циклизацию можно проводить в одну стадию.

а) Мезитилен (13—15% из ацетона в серной кислоте, сначала при 10 °С, затем смеси дают нагреться до комнатной температуры и, наконец, нагревают ее до начала экзотермической реакции; по окончании реакции смесь перегоняют с водяным паром) [15]. Среди побочных продуктов были обнаружены дурол, пентаметилбензол, 3,4,5-триметил-*трет*-бутилбензол и неизвестное кристаллическое соединение $C_{14}H_{20}$ с т. пл. 79 °С [16].

б) Получение 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12-додекагидротрифенилена. Необычный диоксикетон с выходом 40% был получен по следующей методике. Смесь твердого едкого натра и циклогексанона оставляют на несколько дней при комнатной температуре. Диоксикетон нагревают при 350 °С в течение 4 ч; выход додекагидротрифенилена 75,5% [17]. Тот же углеводород с выходом около 8% можно получить из циклогексанона и серной кислоты [18].



5. ИЗ АРЕНОВ И КАРБАНИОНОВ



Нуклеофильное замещение в незамещенных аренах наблюдается очень редко, но оно возможно в результате атаки метилсульфинилметидного аниона на конденсированные системы. Такие ионы можно получить, действуя на диметилсульфоксид *трет*-бутилатом калия [19, 20] или гидридом натрия [21, 22] при низкой температуре. Иногда в результате реакции образуется смесь продуктов, но в ряде случаев удается получить один из продуктов в преобладающем количестве. По этой методике были также прометилированы некоторые многоядерные гетероциклические соединения часто с хорошими выходами.

а) Получение 9,10-диметилантрацена. Смесь 10 г (0,056 моля) антрацена с 85 мл ДМСО и 40 мл ТГФ приливали к раствору 5,3 г (0,22 моля) гидрида натрия в 75 мл ДМСО при 25 °С за 5 мин при энергичном перемешивании. После перемешивания в течение еще 8 ч при 25 °С смесь обрабатывали водной кислотой. Выпавший осадок растворяли в хлороформе; анализ промытого и высушенного раствора методом ГЖХ показал, что выход составляет 96% [20].

1. *Frank C. E., Foster W. E.*, J. Org. Chem., 26, 303 (1961).
2. *Campbell K. N., Campbell B. K.*, Chem. Rev., 31, 77 (1942).
3. *Brown G. W., Sondheimer F.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 7116 (1967).
4. *Schlenk W. et al.*, Chem. Ber., 47, 473 (1914).
5. *Brown H. C., Snyder C. H.*, J. Am. Chem. Soc., 83, 1002 (1961).
6. *Пайнс Г., Шаап Л.*, в сб. «Катализ. Полифункциональные катализаторы и сложные реакции», изд-во «Мир», М., 1965, стр. 354.
7. *Pines H., Mark V.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 4316 (1956).
8. *Schramm R. M., Laaglois G. E.*, Preprints, 136th Meeting Am. Chem. Soc. (Petroleum Division), Atlantic City, 1959, Paper B-53.
9. *Closson R. D. et al.*, J. Org. Chem., 22, 646 (1957).
10. *Podall H., Foster W. E.*, J. Org. Chem., 23, 401 (1958).
11. *Shabtai J., Pines H.*, J. Org. Chem., 26, 4225 (1961).
12. *Pines H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 554 (1955).
13. *Schoen K. L., Becker E. I.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 6030 (1955).
14. *Шен К. Л., Бекер Э. И.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1961, сб. 11, стр. 48.
15. *Адамс Р., Хэфферд*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 242.
16. *Landa S., Sesulka V.*, Chem. Listy, 51, 1159 (1957); C.A., 51, 13814 (1957).
17. *Светозарский С. В., Зильберман Е. Н., Разуваев Г. А.*, ЖОХ, 29, 1454 (1959).

18. *Buess C. M., Lawson D. D.*, Chem. Rev., 60, 313 (1960).
19. *Schriesheim A. et al.*, J. Org. Chem., 30, 3233 (1965).
20. *Russell G. A., Weiner S. A.*, J. Org. Chem., 31, 248 (1966).
21. *Corey E. J., Chaykovsky M.*, J. Am. Chem. Soc., 84, 866 (1962).

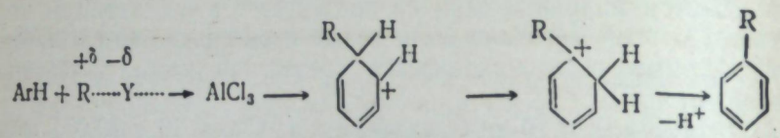
Г. АЛКИЛИРОВАНИЕ ПО ФРИДЕЛЮ — КРАФТСУ И РОДСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

1. ИЗ АРЕНОВ И АЛКИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ

$$ArH + RX \xrightarrow{AlCl_3} ArR + HX$$

Имеется ряд обзоров, посвященных алкилированию по Фриделю — Крафтсу [1—3]; тема эта очень разнообразная и сложная. Здесь она изложена по возможности кратко с упором на ее синтетический аспект.

Общая характеристика



1. Алкилирование с участием хлористого алюминия в отсутствие растворителей, замедляющих реакцию, протекает чрезвычайно быстро, за доли минуты [4].

2. Тенденция к диалкилированию (или диспропорционированию с образованием диалкилбензолов) очень велика. Это зависит от относительной основности алкилбензолов, которая обусловливает стабильность σ-комплексов. Порядок относительных стабильностей следующий:

$$C_6R_6H^+ > C_6R_5H_2^+ > C_6R_4H_3^+ > C_6R_3H_4^+ > C_6R_2H_5^+ > C_6RH_6^+$$

На практике при получении моноалкилбензолов образуются заметные количества ди- и полиалкилбензолов. Полиалкилирование минимально при наличии большого избытка ароматического углеводорода, при низкой температуре и в растворителях, замедляющих реакцию.

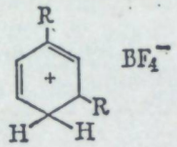
3. Алкилирование — обратимая реакция. И если синтез все же возможен, то это объясняется тем, что алкилирование можно проводить по реакции

$$2C_6H_5R \longrightarrow RC_6H_4R + C_6H_6$$

или

$$ArR + Ar'H \longrightarrow Ar'H + ArH$$

при частичном кинетическом или термодинамическом контроле, причем в результате обоих процессов образуются различные продукты. Первоначально образуются продукты алкилирования преимущественно в *орто-* и *пара*-положение. Например, в наиболее мягких условиях (хлористый алюминий в ацетонитриле) при введении в молекулу толуола изопропильной группы получают 63% *о*-цимола, 25% *п*-цимола и 12% *м*-цимола [5]. Возможно, что это отношение не совсем точно соответствует отношению продуктов при истинном кинетическом контроле, но это наиболее близкие результаты, которые можно получить в условиях, когда все же идет алкилирование. При термодинамическом контроле образуется *мета*-изомер, не содержащий *орто-* и *пара*-изомеров; его получают в присутствии не менее 1 экв сильной кислоты Льюиса и сокатализатора, например $BF_3 + H_2F_2$ или $AlCl_3 + HCl$. Например, при растворении цимола (*о-*, *м-* или *п*-метилизопропилбензол) во фтористоводородной кислоте с добавкой более 1 экв трехфтористого бора через несколько минут образуется чистый *м*-цимол [6]. Образование этого изомера объясняется присутствием сильной кислоты Льюиса (HBF_4 или, еще лучше, $AlCl_3 + HCl$), которая благоприятствует наиболее стабильному σ-комплексу



Заряд распределен между обоими атомами углерода, замещенными алкильными группами. Аналогичное явление наблюдается и в случае триалкилбензолов: симметричный 1,3,5-триалкилбензол наиболее стабилен в виде σ-комплекса.

Легкость изомеризации алкильных групп зависит от их способности нести частичный или полный положительный заряд. Метильная группа изомеризуется труднее, а *трет*-бутильная — легче других, тогда как этильная и изопропильная группы в этом ряду занимают промежуточные положения.

Нельзя пренебрегать и вкладом ароматического ядра в легкость изомеризации. Чем активнее ядро по отношению к алкилированию, тем оно легче диалкилируется. Три-*трет*-бутилфенол является прекрасным источником *трет*-бутильных ионов карбония: при простом нагревании его в разбавленной минеральной или уксусной кислоте образуется изобутилен.

4. Алкилирующий агент может изомеризоваться в процессе замещения вследствие гидридных сдвигов в ионе карбония. Окончательное изучение такого типа изомеризации стало возможным с появлением газовой хроматографии. Согласно полученным данным, из первичных галогенидов (у которых в алкильной цепочке нет третичных атомов углерода) образуется смесь вторичных и первич-

ных алкилбензолов [7] (обзор [8]); *н*-пропилхлорид ведет себя аналогичным образом.

$$н\text{-}C_4H_9Cl + C_6H_6 \xrightarrow[AlCl_3\ (каталитическое\ количество)]{0\ ^\circ C} \underset{32-36\%}{н\text{-бутилбензол}} + \underset{64-68\%}{втор\text{-бутилбензол}}$$

Пока еще не получены экспериментальные данные, на основании которых можно было бы сказать, удастся ли с помощью растворителей, замедляющих реакцию, или более мягких катализаторов избежать изомеризации, однако имеются результаты, показывающие, что диспропорционирование протекает без изомеризации [9]

$$н\text{-}C_4H_9C_6H_5 \xrightarrow[100\ ^\circ C,\ 3\ ч]{AlCl_3} \underset{15\%}{C_6H_6} + \underset{28\%}{(н\text{-}C_4H_9)_2C_6H_4}$$

Если алкилгалогенид склонен к изомеризации, то чистые первичные алкилбензолы лучше получать не алкилированием, а ацилированием с последующим восстановлением по Кижнеру — Вольфу

$$ArH + R\overline{C}OCl \xrightarrow{катализатор} ArCOR \xrightarrow{К-В} ArCH_2R$$

Вторичные алкилгалогениды чрезвычайно легко изомеризуются. Особенно легко происходят гидридные сдвиги. Например, пентанол-2 и пентанол-3 с бензолом и трехфтористым бором при 0 °С дают одну и ту же смесь 2- и 3-пентилбензолов (в отношении 2,6 : 1) [10]. Из *втор*-бутилхлорида, бензола и каталитических количеств хлористого алюминия при 0 °С был получен чистый *втор*-бутилбензол с выходом 71%, а при 80 °С — смесь 45% изобутилбензола и 22% *втор*-бутилбензола [7]. Неожиданное образование изобутилбензола объясняется тем, что в обратимых реакциях этого типа первичный алкилбензол более стабилен, чем вторичный. Из *трет*-алкилгалогенидов лишь *трет*-бутилхлорид ведет себя нормально. *трет*-Бутилбензол с хорошим выходом можно получить как из *трет*-бутилхлорида, так и из изобутилхлорида [7]. *трет*-Амилхлорид реагирует следующим образом [11]:

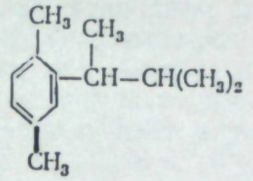
$$(CH_3)_2\overset{C_2H_5}{\overset{|}{C}}Cl + C_6H_6 \xrightarrow[0\ ^\circ C]{AlCl_3} \underset{\underset{85\%}{C_6H_5}}{(CH_3)_2CHCHCH_3} + \underset{15\%}{(CH_3)_2\overset{C_2H_5}{\overset{|}{C}}C_6H_5}$$

Имеются указания на то, что хлорное железо дает более высокий выход *трет*-амилбензола (60%) [12], но продукт реакции не был анализирован с достаточной точностью (с применением ГЖХ). При получении *трет*-амилбензола такие растворители, как, например, нитрометан, уменьшают изомеризацию (пример **б**.*3*). Следовательно, при взаимодействии по реакции Фриделя — Крафтса энергетический барьер изомеризации *трет*-бутилкатиона слишком высок, чтобы могли образоваться аномальные продукты, но он достаточно низок для образования из *трет*-амилкатиона продуктов

$$(CH_3)_3C^+ \longrightarrow \overset{+}{C}H_2CH(CH_3)_2$$

$$(CH_3)_2\overset{C_2H_5}{\overset{|}{\overset{+}{C}}} \longrightarrow (CH_3)_2CH-\overset{+}{C}HCH_3$$

изомеризации. Интересно, что при алкилировании бензола неопентилхлоридом получают чистый *трет*-амилбензол [10]. Другое явление, которое необходимо учитывать при алкилировании *трет*-алкилгалогенидами, — это пространственные затруднения. Например, нельзя ввести *трет*-алкильную группу по реакции Фриделя — Крафтса в соседнее с метильной группой положение. Так, *п*-ксилол не алкилируется *трет*-бутилхлоридом, а при алкилировании *трет*-амилхлоридом образуется продукт алкилирования (выход



54%), который является производным вторичного галогенида [13]. При внутримолекулярном алкилировании ω-фенилалкилгалогенидами с образованием тетралинов протекает перегруппировка, по-видимому, в меньшей степени, чем межмолекулярное алкилирование [14]. Однако при внутримолекулярном алкилировании, приводящем к образованию инданов, тенденция к перегруппировкам наблюдается в присутствии хлористого алюминия и, в меньшей степени, в присутствии хлорного железа и хлористого водорода в сероуглероде.

5. Алкильная группа может подвергнуться фрагментации. Фрагментацию обычно наблюдали в несколько более жестких условиях, чем при алкилировании. Например, из *втор*-бутилбензола по довольно сложному механизму может образоваться некоторое количество этилбензола [15]:

$$\underset{I}{C_6H_5\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_3} \xrightarrow[100\ ^\circ C]{AlCl_3\cdot H_2O} C_6H_6 + [CH_3\overset{+}{C}HCH_2CH_3] \xrightarrow{I} [C_6H_5\overset{CH_3}{\overset{|}{\overset{+}{C}}}CH_2CH_3] \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{ArH(C_6H_6\ или\ C_6H_5C_4H_9)} \left[C_6H_5\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}CH_2CH_3\right]^- \xrightarrow{по\ реакции\ Вагнера—Меервейна}$$

$$\longrightarrow \underset{II}{C_6H_5\overset{H_3C}{\overset{|}{C}}\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HAr} \longrightarrow \underset{III}{C_6H_5\overset{+}{C}HCH_3} + ArCH\overset{+}{C}H_3 \xrightarrow{I} C_6H_5CH_2CH_3 + ArCH_2CH_3$$

Из продуктов этой реакции был выделен углеводород II (Ar = C_6H_5), который легко расщеплялся с образованием этилбензола. Легкость такой фрагментации (не являющейся исключительным случаем [13]) объясняется образованием катиона бензилового типа III.

Катализаторы алкилирования [16]

В качестве катализаторов алкилирования использовалось много соединений, так что трудно оценить преимущество каждого из них. Как правило, стараются использовать возможно более мягкий катализатор, чтобы свести к минимуму изомеризацию. В случае *н*-алкилгалогенидов и сравнительно малореакционноспособных ароматических соединений, например галогенбензолов, нужны более сильные катализаторы. С другой стороны, в случае бензил- или *трет*-алкилгалогенидов и реакционноспособных соединений, как, например, многоядерные ароматические углеводороды, можно пользоваться слабыми катализаторами или работать совсем без них. Активность катализаторов в отношении их способностей алкилировать бензол уменьшается в следующем порядке [17]: $Al_2Br_6 > Ga_2Br_6 > Ga_2Cl_6 > Fe_2Cl_6 > SbCl_5 > ZrCl_4 > BF_3 > BCl_3 > SnCl_4 > SbCl_3$. Вот перечень использованных катализаторов: тетрахлорид титана [18], хлорид цинка [19], 83,5%-ный водный раствор хлористого цинка [20], хлорное железо [21], трехфтористый бор [22], протонные кислоты (фтористый водород, хлористый водород и серная кислота) и даже свеженарезанный алюминий или алюминий, активированный газообразным хлористым водородом или хлорной ртутью [23].

Ниже дан перечень наиболее важных алкилирующих агентов [16].

Алкилгалогениды. Их активность уменьшается в следующем порядке: RF > RCl > RBr > RI. Алкилфториды настолько активны в реакции алкилирования, что если в молекуле алкилгалогенида есть одновременно атомы фтора и хлора, то в первую очередь будет замещаться фтор [24]

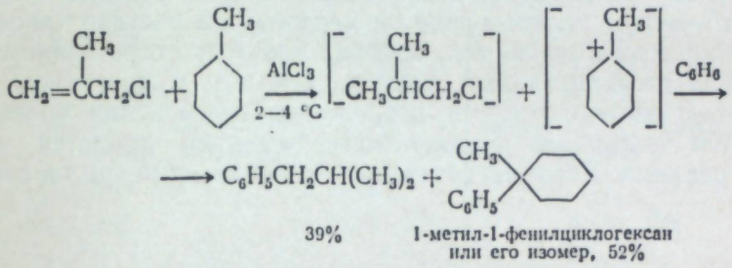
$$ClCH_2CH_2F + C_6H_6 \xrightarrow[-10\ ^\circ C,\ 30\ мин]{BBr_3} \underset{50\%}{C_6H_5CH_2CH_2Cl}$$

Сульфонаты или *п*-толуолсульфонаты [25]. При взаимодействии *н*-бутил-*п*-толуолсульфоната, бензола и хлористого алюминия были получены с выходом 81% бутилбензолы неизвестного строения [26]. Сульфонатами можно алкилировать и без катализаторов, если их нагревать в углеводороде при 115—120 °С или даже более низкой температуре; например, циклогексилбензол получают с выходом 60—65% из циклогексил-*п*-толуолсульфоната в кипящем бензоле [27].

Алкены [28]. В качестве алкилирующих агентов алкены чаще применяются в промышленности, чем в лаборатории. Естественно, что при этом получаются углеводороды, отвечающие правилу присоединения по Марковникову, а реакция сопровождается

$$RCH{=}CH_2 \xrightarrow{H^+,\ AlCl_3} [\overset{+}{R}CHCH_3] \xrightarrow{ArH} \underset{\displaystyle R}{\overset{\displaystyle |}{Ar}}CHCH_3$$

изомеризацией и фрагментацией. Циклогексилбензол был получен с выходом 65—85 % из бензола, циклогексена и концентрированной серной кислоты при 5—10 °С за 2,5 ч [29], а *трет*-бутилбензол с выходом 89% из хлорного железа, бензола и изобутилена [30]. Предельные углеводороды, в том числе и циклические, с третичными атомами углерода при алкилировании ароматических соединений могут вести себя, как непредельные углеводороды [31]



Образование изобутилбензола может указывать на то, что реакция протекает по другому механизму, но на какой-то ее стадии, очевидно, происходит переход гидрид-иона.

Спирты. В случае спиртов чаще других катализаторов применяют серную кислоту или трехфтористый бор [10]. Удобными алкилирующими агентами являются бензиловые спирты, поскольку они достаточно активны и, следовательно, требуют небольших количеств катализатора, а также не очень летучи, что позволяет удалять образующуюся в результате реакции воду с помощью насадки Дина — Старка [32]

$$n\text{-}CH_3C_6H_4CH_2OH + C_6H_5CH_3 \xrightarrow[\text{кипячение, удаление } H_2O]{\text{толуолсульфокислота}} \underset{87\%}{(n\text{-}CH_3C_6H_4)_2CH_2}$$

Карбонильные соединения. Теоретически при использовании карбонильных соединений можно было бы ожидать образования диарилалканов, однако процесс этот имеет ограниченное применение вследствие протекания побочных реакций [33].

$$R_2C{=}O + 2ArH \xrightarrow{AlCl_3} R_2CAr_2 + H_2O$$

При взбалтывании бензальдегида, хлорного железа и бензола в течение 5 ч при 40—60 °С получалось 30% трифенилметана и 6% антрацена [34]. Антрацен, по-видимому, всегда является побочным продуктом в реакциях, где образуются бензильные ионы. При взаимодействии паральдегида и толуола во фтористоводородной

кислоте при 0—5 °С в течение 1—3 ч получается 95% 1,1-дитолилэтана [35]. Триоксиметилен и арены дают диарилметаны. Для таких конденсаций наилучшим растворителем является, по-видимому, фтористый водород. С ароматическими углеводородами простые алифатические кетоны, видимо, не дают дифенилметанов, хотя они прекрасно реагируют с фенолами, давая ди-(*п*-оксифенил)метаны.

Растворители, замедляющие реакцию [16]

Некоторые растворители замедляют каталитическое действие кислот Льюиса вследствие образования комплексов, которые и являются катализаторами алкилирования. Одним из наиболее эффективных растворителей является нитрометан (пример б.*3*). В ароматическом углеводороде он переводит в раствор такое количество хлористого алюминия, которое равно его собственному весу; это весьма положительный фактор, так как в противном случае среда будет гетерогенной и потребуется применение чрезмерного количества полярного растворителя, который придется удалять в конце реакции. Реакцию замедляют также ацетонитрил и сероуглерод.

Практические замечания

Сильные кислоты Льюиса, такие, как хлористый алюминий, настолько реакционноспособны, что они не являются «безводными». Они реагируют с небольшим количеством паров воды с образованием оксигалогенидов алюминия и удерживают некоторое количество хлористого водорода. Чтобы очистить хлористый алюминий, его можно подвергнуть возгонке, но в большинстве случаев делать это не имеет смысла. Американские химики настолько привыкли к дважды возогнанному хлористому алюминию (порошок фирмы «Baker»), что имеют мало опыта работы с другими формами хлористого алюминия. Хлористый алюминий лучше всего взвесить в исходной таре, быстро перенести нужное количество в реакционный сосуд, вновь взвесить тару и по разности определить навеску. При такой методике продолжительность действия влаги на реагент минимальна. С бромистым алюминием работать настолько трудно, что авторы предпочитают получать его in situ из алюминиевой стружки и брома. Единственный продажный препарат бромистого алюминия, с которым имеет смысл работать, — это препарат в запаянных ампулах или же в циклогексане («Michigan Chemical Corporation»).

а) Получение *трет*-бутилбензола (80% из бензола, безводного хлорного железа и *трет*-бутилхлорида при 10—25 °С) [36].

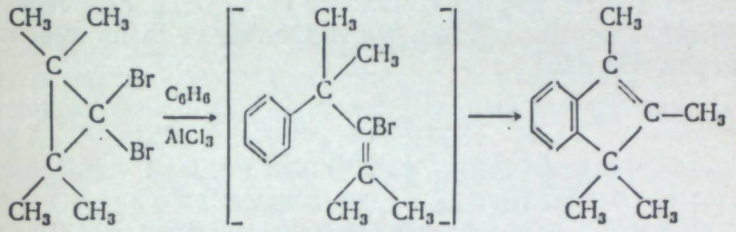
б) Другие примеры. *1) Дибензил* (97% из β-бромэтилбензола, бензола и бромистого алюминия при 45 °С в течение 3 ч) [37].

2) 1,3,5-Три-трет-бутилбензол (изомеризация по Вагнеру — Меервейну) (75% из *п*-ди-*трет*-бутилбензола, *трет*-бутилхлорида и хлористого алюминия при температуре от 0 до —7 °С в течение 50 мин) [38].

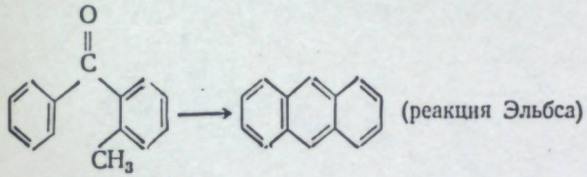
3) трет-Амилбензол (69% из бензола, *трет*-амилхлорида и комплекса хлористого алюминия с нитрометаном) [39].

4) Этилбензол (96% из 8 молей бензола, 1 моля этилбромида и 0,01 г-атома алюминиевой стружки; смесь нагревают до начала реакции, охлаждают до 5—10 °С в течение 10—15 мин, после чего нагревают при 70—80 °С в течение 35—40 мин, затем смесь оставляют при комнатной температуре на 2 ч; возможно, что алкилирующим агентом является $C_2H_5AlBr_2$) [40].

5) 1,1,2,3-Тетраметилинден (80% из бензола, 1,1-дибромтетраметилциклопропана и хлористого алюминия) [41].



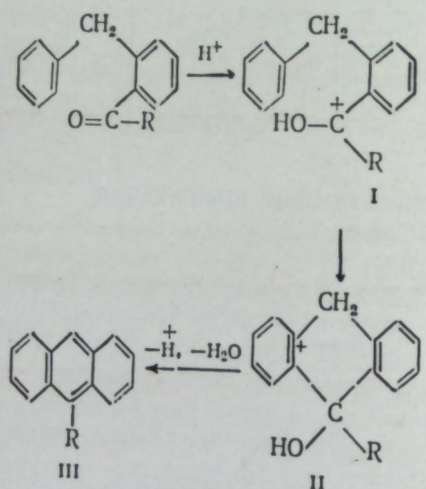
2. ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ КЕТОНОВ (ЦИКЛИЗАЦИЯ)



Реакция Эльбса (обзор [42]) заключается в нагревании диарилкетона, имеющего метильную группу в *орто*-положении к карбонильной группе, с целью получения полиядерного ароматического углеводорода. Хотя выходы не очень высокие, в некоторых случаях этот метод является наилучшим. Например, при синтезе 1,2,5,6-дибензантрацена, вызывающего рак у животных, этот метод наиболее быстрый и экономичный из всех известных. Поскольку хорошего катализатора для этой реакции пока не найдено, кетон просто нагревают при возможно более низкой температуре (обычно при 400—450 °С), при которой происходит отщепление воды. Иногда протекают и побочные реакции: миграция ароильной группы, отщепление заместителей (алкильной или метильной группы, атома галогена), рас-

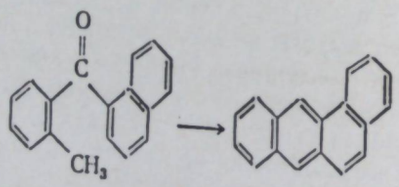
пад изопропильной группы с образованием метильной, гидрирование, дегидрирование и внутримолекулярное диспропорционирование. Механизм реакции не выяснен.

Многоядерные углеводороды можно также синтезировать путем дегидратации *о*-ацилдифенилметанов; процесс этот называют циклодегидратацией [43, 44]. В качестве дегидратирующего агента используют или смесь бромистоводородной и уксусной кислот, или серную кислоту. В результате такого синтеза был получен ряд 9- и 10-алкил- и 9- и 10-арилантраценов, фенантренов и бензантраценов с удовлетворительными, а иногда и хорошими выходами. Первой стадией реакции, по-видимому, является протонирование с образованием сопряженной кислоты I, которая атакует в *орто*-положение соседнего кольца с образованием комплекса II. Последний в свою очередь отдает сначала протон, а затем отщепляет воду, давая многоядерный углеводород III [45]



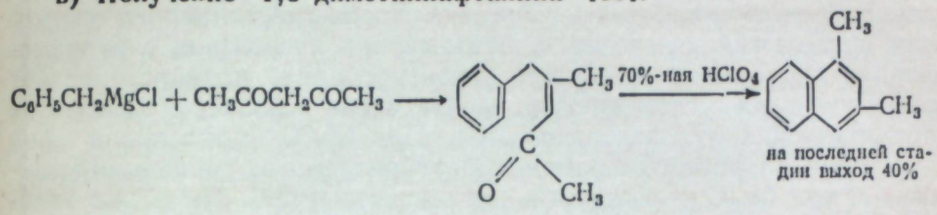
Многие другие типы циклизации с целью получения углеводородов описаны в работе Ола [44]; см. также пример **в**.

а) Получение 1,2-бензантрацена (61% из *о*-толил-α-нафтилкетона и цинковой пыли при нагревании на металлической бане при 410 °С в течение 3 ч) [46].



б) Получение 9-метилантрацена (80% при кипячении смеси *о*-бензилацетофенона, уксусной кислоты и 34%-ной бромистоводородной кислоты в течение 3 дней) [47].

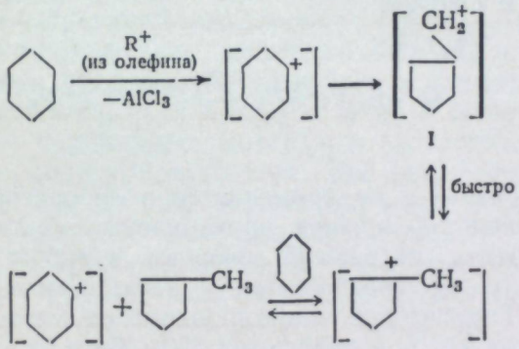
в) Получение 1,3-диметилнафталина [48].



3. ПЕРЕГРУППИРОВКА УГЛЕВОДОРОДОВ (ИЗОМЕРИЗАЦИЯ)

Перегруппировку углеводородов [49] нельзя отнести к хорошим синтетическим методам, что объясняется не столько их инертностью, сколько тем, что при действии на углеводороды сильной кислоты Льюиса образуются смеси иногда очень сложного состава. Такие продукты реакции и следовало ожидать в результате перегруппировок ионов карбония, гидридных переходов, димеризации и фрагментации.

Изомеризация циклогексана через циклопентилметильный ион карбония I в равновесную смесь метилциклопентана и циклогексана является наиболее хорошо изученным примером. Поскольку третичные ионы карбония на 33 ккал/моль (а вторичные примерно на 22 ккал/моль) стабильнее первичных ионов карбония, было высказано сомнение в том, что промежуточно образуется I [50]. Более



вероятна димеризация в карбкатион C_{12}, который не является первичным. В результате происходит фрагментация карбкатиона C_{12} на углеводороды с шестью углеродными атомами. С другой стороны, из пропана с меченым углеродом ($CH_3CH_2{}^{14}CH_3$) под действием активированного водой бромистого алюминия образуется смесь меченых пропанов. Однако пропана с двумя мечеными атомами обнаружено не было, и это наблюдение говорит против промежуточного образования димера [49].

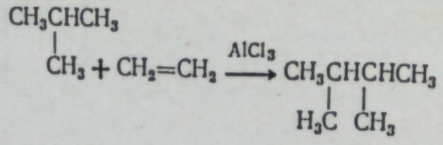
Если какой-нибудь из бутиловых спиртов растворить в серной кислоте, то смесь расслаивается: нерастворимый в серной кислоте слой представляет собой сложную смесь углеводородов, а раство-

римая фаза состоит из устойчивых катионов — производных метилированных циклопентадиенов [51]. Вообще любой спирт, олефин или предельный углеводород, который при нагревании с полифосфорной кислотой превращается в ион карбония, частично образует сложную смесь углеводородов, в том числе небольшие количества ароматических углеводородов [52]. При 20 °С циклононан под действием хлористого алюминия изомеризуется в пропилциклогексан, а при 50 °С — в триметилциклогексаны [53]. В тех же условиях циклогексан и циклодекан не изомеризуются. Нет сомнения в том, что изомеризация будет иметь место при добавлении к смеси хлористого алюминия и циклоалкана источника ионов карбония, например олефина.

а) Получение адамантана (13,5—15% из *эндо*-тетрагидродициклопентадиена и хлористого алюминия при 150—180 °С) [54]. (По-видимому, любой трициклоалкан способен к изомеризации в адамантановую структуру [55].)

б) Получение изогептана (смесь 2- и 3-метилгексанов и диметилпентанов, 70%, из *н*-гептана, изобутана (5 ч.), хлористого алюминия и хлористого водорода в автоклаве при 30 °С в течение 15 мин. По-видимому, изобутан служит источником гидрид-ионов, которые подавляют фрагментацию) [56]. Еще лучшим источником гидрид-ионов является метилциклопентан [57].

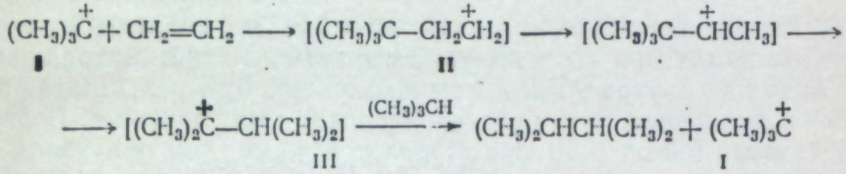
4. ИЗ АЛКАНОВ И АЛКЕНОВ



Хотя этот синтез и не применяется в лабораторной практике, однако, учитывая его важное промышленное значение, он здесь вкратце рассмотрен (подробный обзор см. в работе [58]).

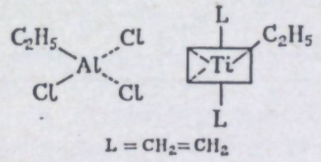
Известно как термическое, так и каталитическое алкилирование алканов. Термическое алкилирование осуществляют при температурах около 500 °С и давлениях 150—300 атм; для каталитического алкилирования требуется более низкая температура (от —30 до 100 °С) и давление, достаточное для того, чтобы часть реагирующих веществ была в жидкой фазе. Интересно отметить, что состав продуктов, получаемых по этим двум методикам, различен из-за различия в механизмах реакций: термическое алкилирование протекает по свободнорадикальному механизму, а каталитическое идет по карбонионному. В обоих случаях получаются смеси продуктов, что делает эти методики непригодными для получения чистых алканов.

Из обоих методов алкилирования более широкое применение имеет каталитический метод с использованием обычных катализаторов реакции Фриделя — Крафтса, таких, как безводные галогениды металлов (хлористый или бромистый алюминий или трифторид бора), предпочтительно с галогеноводородом в качестве промотора, а также протонных кислот (фтористый водород или серная кислота). Более подробные данные приведены в работе [58]. Ниже в качестве примера представлен механизм взаимодействия изобутана с этиленом с образованием преимущественно 2,3-диметилбутана [59]. Ион карбония I, образовавшийся из изобутана, реагирует с этиленом и дает ион карбония II, который перегруппировывается в более стабильный ион карбония III. Последней стадией является взаимодействие этого иона с изобутаном с образованием 2,3-диметилбутана и I,



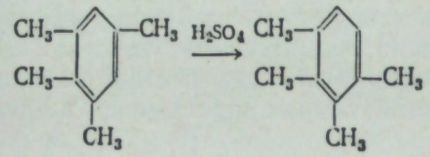
который продолжает реакцию. Аналогичным образом изобутан реагирует с другими олефинами; например, при взаимодействии с изобутиленом получается изооктан.

Обсуждение алкилирования олефинами не будет полным, если не упомянуть о катализаторах Циглера — Натта, используемых для полимеризации олефинов [60]. Алкильные производные алюминия (AlR_3) при нагревании превращают непредельные углеводороды в полимеры со сравнительно короткими цепями, тогда как комбинация алкильных производных алюминия и хлорида титана образует другую каталитическую систему, которая позволяет полимеризовать олефины при низком давлении в изотактические полимеры очень высокого молекулярного веса. Эти факты указывают на то, что в активный катализатор входят как атом титана, так и атом алюминия и их наличие контролирует образование цепи [61]. Вероятно, связь Ti—C_2H_5 ослаблена и происходит алкилирование одного из лигандов. Эта реакция имеет ограниченное применение для синтеза углеводородов, но в процессах теломеризации, особенно с участием водорода или ароматических углеводородов, с ее помощью можно получить полезные углеводороды низкого молекулярного веса.



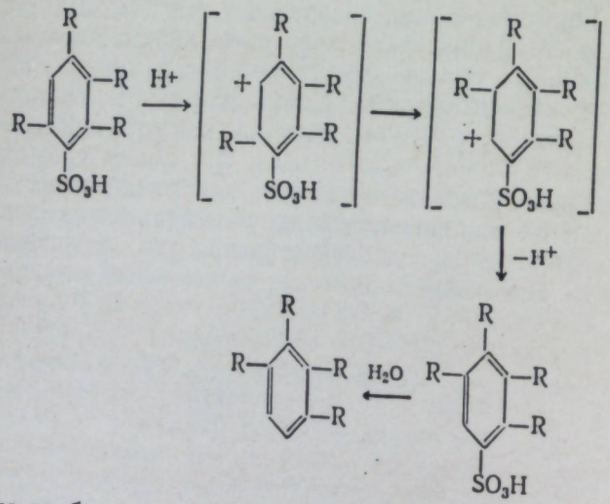
а) Получение 2,3-диметилбутана (68—75 об.% или 270—300 вес. %, считая на этилен, израсходованный в реакции с изобутаном; катализатор — комплекс хлористого алюминия с углеводородом, промотор — этилхлорид; подробности см. в работе [62]).

5. ПЕРЕГРУППИРОВКА АЛКИЛБЕНЗОЛОВ (РЕАКЦИЯ ЯКОБСЕНА)



Миграция алкильной группы (или атома галогена) наблюдается у сульфокислот при контакте их с серной кислотой. Миграция может быть как внутри-, так и межмолекулярной; в результате образуется соединение с рядом расположенными заместителями. Поэтому этот синтез (обзор [63]) представляет интерес для получения вицинально замещенных алкилбензолов. Перегруппировка происходит только в случае тетра- или пентаалкилпроизводных; выходы часто очень хорошие.

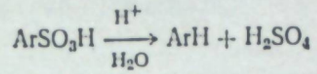
Хотя термодинамическая стабильность вицинальных полиалкилбензолов может показаться несколько необычной, ее можно объяснить тем, что перегруппировку претерпевает не углеводород, а сульфокислота [64]



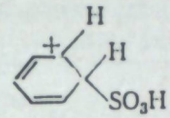
Стерические требования таковы, что в наиболее стабильном σ-комплексе рядом с сульфогруппой должно находиться как можно меньше R-групп. С аналогичным случаем мы сталкиваемся и при перегруппировке 2,4,6-триалкилацетофенонов в 3,4,5-триалкилацетофеноны [65].

а) Получение 1,2,3,4-тетраэтилбензола (90,7% из смеси сульфокислот 1,2,4,5- и 1,2,3,5-тетраэтилбензолов и 50%-ной серной кислоты при нагревании с последующим гидролизом водяным паром) [66].

6. ИЗ СУЛЬФОКИСЛОТ [67]



Десульфирование ароматических сульфокислот представляет собой электрофильное замещение на протон или же просто реакцию, обратную реакции сульфирования. Поэтому десульфирование должно идти через стадию образования σ-комплекса, от которого



затем отщепляется или $\overset{+}{S}O_3H$ с образованием бензола, или протон и получается сульфокислота. Десульфированию присущи все особенности электрофильной реакции: чем сильнее кислота и чем выше ее концентрация, тем быстрее осуществляется десульфирование, хотя может быть достигнута такая концентрация кислоты, при которой сульфирование будет конкурировать с десульфированием; чем легче замещение в ароматическом ядре, тем легче десульфируется соответствующая сульфокислота, как, например, в случае десульфирования с участием фосфорной кислоты:

Ar в сульфокислоте	Примерная температура десульфирования, °С
C_6H_5—	227
4-$CH_3C_6H_4$—	186
3,4-$(CH_3)_2C_6H_3$—	175
2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$—	137
2,4,6-$(CH_3)_3C_6H_2$—	80 в HCl
$(CH_3)_5C_6$—	25 в H_2SO_4

Из приведенных данных следует, что *о*-алкильные заместители значительно увеличивают скорость десульфирования. По-видимому, наилучшие результаты в температурном интервале 190—220 °С дает фосфорная кислота или ее 30%-ный водный раствор при работе в автоклаве. Используются также и другие минеральные кислоты, но наиболее часто серная кислота. Единственное затруднение при работе с серной кислотой состоит в том, что она не только является донором протонов, но может также окислять органические вещества.

Десульфирование можно использовать для разделения смесей алкилбензолов. Ниже приведены результаты перегонки с водяным

паром смеси этилтолуолсульфокислот и 50%-ной водной серной кислоты:

	Состав продуктов перегонки, об. %		
	о	*м*	*п*
Исходная смесь	1,4	64	34,6
Фракция с т. кип. до 160 °С	0	99,4	0,6
Фракция с т. кип. 160—180 °С	0	77	23
Фракция с т. кип. 180—200 °С	0	8,4	91,6

Как правило, *мета*-изомер сульфируется и десульфируется легче других изомеров, что подтверждается данными по десульфированию. Десульфирование используют и тогда, когда сульфогруппа введена, чтобы блокировать замещение в определенное положение (см. получение *о*-бромфенола) [68]. Десульфирование не применялось в промышленных масштабах, но целесообразность такого процесса ясна из результатов следующего опыта [69]:

$$\underset{10\text{—}200\ мг}{ArSO_3H} \xrightarrow[250\ ^\circ C,\ 1\ ч]{20\ мл\ H_3PO_4,\ 2\ г\ Sn} \underset{выход\ количественный}{ArH}$$

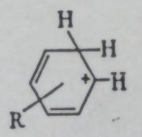
Олово (или хлористое олово) предотвращает обугливание.

Десульфировать алкансульфокислоты таким же образом, как и аренсульфокислоты, нельзя, поскольку они неспособны образовывать σ-комплексы. Однако их можно десульфировать сплавлением со щелочью [70]

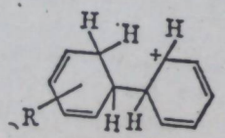
$$RSO_3Na + NaOH + KOH \xrightarrow{330\ ^\circ C} \underset{70\text{—}80\%}{RH}$$

7. ИЗ УГЛЕВОДОРОДОВ ДЕГИДРОГЕНИЗАЦИОННЫМ СОЧЕТАНИЕМ [71]

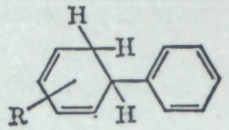
Эта реакция более подходит для синтеза полиядерных углеводородов [72], но небольшие выходы продуктов могут быть получены из любого ароматического углеводорода. По механизму она аналогична реакции Фриделя — Крафтса, за исключением того, что электрофильным реагентом является σ-комплекс



полученный из хлористого алюминия и сокатализатора HCl, который затем атакует ароматическое ядро с образованием другого σ-комплекса



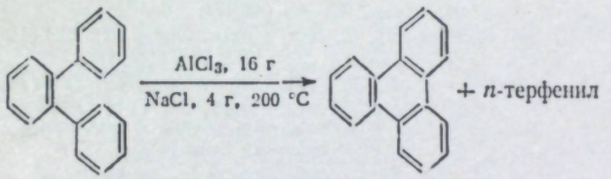
Этот комплекс необычен: одно его кольцо вновь становится ароматическим и в результате потери протона образуется соединение



Второе кольцо может вновь стать ароматическим только в результате дегидрогенизации или окисления. В литературе лишь в очень немногих работах признается двойственная природа процесса реароматизации. То, что это важно, видно из гладкого дегидрогенизационного сочетания самого бензола, если его проводить должным образом [73]. Хлористый водород нужен для образования σ-комплекса, а хлорная медь служит для дегидрогенизации дигидросоединения.

$$C_6H_6 \xrightarrow[CuCl_2,\ 36\ ^\circ C,\ 15\ мин]{AlCl_3,\ активированный\ водой} \underset{60\%}{п\text{-полифенил (высокомолекулярный)}}$$

При проведении этой реакции возникает еще одна задача: как остановить ее на стадии образования димера, поскольку обычно именно димеры являются объектами синтеза. В большинстве случаев эту задачу не удавалось решить, судя по низким выходам димера и высоким выходам остатка от перегонки. В других же случаях структурные факторы, например близость соответствующих углеродных атомов, благоприятствуют внутримолекулярному протеканию этой реакции [74]

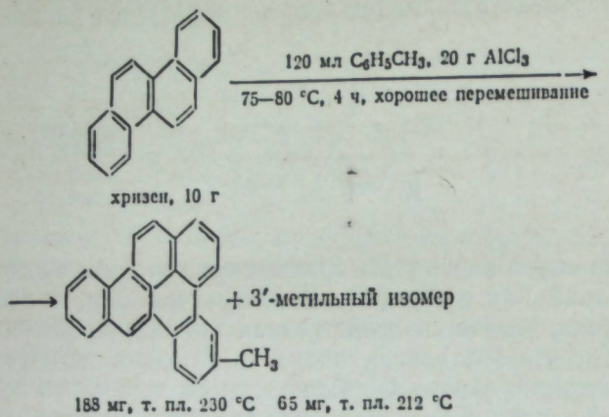


о-терфенил, 2 г — трифенилен, 20%

При использовании нафталина в реакции Фриделя — Крафтса часто в качестве побочного продукта образуется 1,1′- или 2,2′-динафтил, однако попытки сделать один из них главным продуктом реакции оказались безуспешными [75]. Лучшим методом (57%) является конденсация 1-бромнафталина по Ульману [76].

Некоторые полициклические углеводороды под действием хлористого алюминия претерпевают глубокие перегруппировки. Хотя при дегидрогенизационных сочетаниях и перегруппировках выходы невелики, однако эти реакции достаточно просты и в некоторых случаях пользоваться ими целесообразно.

а) Получение 2′-метил-1,2,4,5-дибензпирена [77].



хризен, 10 г

188 мг, т. пл. 230 °С 65 мг, т. пл. 212 °С

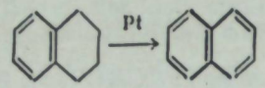
б) Получение *п*-кватерфенила. (26% из 15,4 г расплавленного бифенила, 16 г хлористого алюминия при 80 °С, к которым в течение 15 мин приливают 1 мл нитробензола, после чего смесь нагревают еще 15 мин. Бурый продукт реакции тщательно экстрагируют кипящей водой, затем эфиром и остаток (от эфирного раствора) возгоняют при 100—300 °С/1 мм.) Простота методики частично компенсирует низкий выход [78].

1. *Прайс Ч.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 3, стр. 7.
2. *Olah G. A.*, ed., Friedel-Crafts and Related Reactions, Vol. 2, Interscience Publishers, New York, 1964, Pts. 1 and 2.
3. *Baddeley G.*, Quart. Rev. (London), 8, 355 (1954).
4. *Brown H. C., Jungk H.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 2182 (1956).
5. *Olah G. A. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 86, 1046 (1964).
6. *Pearson D. E. et al.*, Org. Syn., 47, 40 (1967).
7. *Roberts R. M., Shiengthong D.*, J. Am. Chem. Soc., 82, 732 (1960).
8. *Marsi K. L., Wilen S. H.*, J. Chem. Ed., 40, 214 (1963).
9. *Kinney R. E., Hamilton L. A.*, J. Am. Chem. Soc., 76, 786 (1954).
10. *Streitweiser A., Jr., et al.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 1110 (1959).
11. *Schmerling L., West J. P.*, J. Am. Chem. Soc., 76, 1917 (1954).
12. *Boord C. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 74, 292 (1952).
13. *Schmerling L. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 2718 (1959).
14. *Khalaf A. A., Roberts R. M.*, J. Org. Chem., 31, 89 (1966).
15. *Roberts R. M. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 85, 3454 (1963).
16. *Olah G. A.*, [2], Vol. 1, 1963, p. 201.
17. *Russell G. A.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 4834 (1959).
18. *Cullinane N. M., Leyshon D. M.*, J. Chem. Soc., 1954, 2942; *Pajeau R.*, Compt. Rend., 247, 935 (1958).
19. *Кучкаров А. Б., Цукерваник И. П.*, ЖОХ, 20, 458 (1950).
20. *Jenny R.*, Compt. Rend., 246, 3477 (1958).
21. *Inatome M. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 74, 292 (1952); *Larner B. W., Peters A. T.*, J. Chem. Soc., 1952, 680.
22. *Malchick S. P., Hannan R. B.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 2119 (1959); *Коршак В. В., Лебедев Н. Н.*, ЖОХ, 20, 266 (1950).
23. *Турова-Поляк М. Б., Маслова М. А.*, ЖОХ, 27, 897 (1957); *Турова-Поляк М. Б., Давыдова И. Р.*, ЖОХ, 26, 2710 (1956).

24. *Olah G. A., Kuhn J. J.*, J. Org. Chem., 29, 2317 (1964).
25. *Drahowzal F. A.*, [2], Vol. 2, Pt. 1, p. 641.
26. *Drahowzal F. A. et al.*, Chem. Ann., 580, 210 (1953).
27. *Hickinbottom W. J. et al.*, Chem. Ind. (London), 1955, 539; 1957, 1359.
28. *Patinkin S. H., Friedman R. S.*, [25], p. 1.
29. *Корсон Б.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 567.
30. *Potts W. M., Carpenter L. L.*, J. Am. Chem. Soc., 61, 663 (1939).
31. *Schmerling L. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 576 (1958).
32. *Pratt E. F., Segrave H. J. E.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 5369 (1959).
33. *Hofmann J. E., Schriesheim A.*, [25], p. 597.
34. *Schaarschmidt A. et al.*, Chem. Ber., 58B, 1914 (1925).
35. *Hofmann J. E., Schriesheim A.*, [25], p. 630.
36. [1], стр. 21.
37. *Цукерваник И. П., Горьковец Т. Г.*, ЖОХ, 26, 1653 (1956).
38. *Barclay L. R. C., Betts E. E.*, Can. J. Chem., 33, 672 (1955).
39. *Friedman B. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 5867 (1958).
40. *Турова-Поляк М. Б., Маслова М. А.*, ЖОХ, 26, 2185 (1956).
41. *Skattebol L., Boulette B.*, J. Org. Chem., 31, 81 (1966).
42. *Физер Л.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 163.
43. *Bradsher C. K.*, Chem. Rev., 38, 447 (1946).
44. *Barclay L. R. C.*, [2], Pt. 2, p. 785.
45. *Bradsher C. K., Wissow L. J.*, J. Am. Chem. Soc., 68, 1094 (1946).
46. *Fieser L. F., Hershberg E. B.*, J. Am. Chem. Soc., 59, 2502 (1937).
47. *Bradsher C. K.*, J. Am. Chem. Soc., 62, 1077 (1940).
48. *Balaban A. T., Barabas A.*, Chem. Ind. (London), 1967, 404.
49. *Pines H., Hoffman N. E.*, [2], Pt. 2, p. 1211.
50. *Karabatsos G. J. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 85, 733 (1963).
51. *Deno N. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 86, 1745 (1964).
52. *Pearson D. E.*, unpublished work.
53. *Турова-Поляк М. Б., Баленкова Е. С., Соснина И. Е., Хромов С. И., Юдкина Т. П.*, ЖОХ, 31, 1976 (1961).
54. *Schleyer P. R., von, et al.*, Org. Syn., 42, 8 (1962).
55. *Cash D. J., Wilder P.*, Tetrahedron Letters, 1966, 6445.
56. *Hepp H. J., Drehman L. E.*, Ind. Eng. Chem., 52, 207 (1960).
57. *Hofmann J. E.*, J. Org. Chem., 29, 3039 (1964).
58. *Schmerling L.*, [2], Pt. 2, p. 1075.
59. *Bartlett P. D. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 66, 1531 (1944); *Schmerling L.*, ibid., 66, 1422 (1944); 67, 1778 (1945); 68, 275 (1946).
60. *Топчиев А. В. Кренцель Б. А., Стоцкая Л. Л.*, Усп. хим., 30, 462 (1961).
61. *Henrici-Olivé G., Olivé S.*, Angew. Chem. Intern Ed., Engl., 6, 790 (1967).
62. *Thompson R. B.*, Ind. Eng. Chem., 40, 1265 (1948).
63. *Смит Л. И.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 492.
64. *Marvell E. N., Graybill B. M.*, J. Org. Chem., 30, 4014 (1965).
65. *McNulty P. J., Pearson D. E.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 612 (1959).
66. [63], стр. 505.
67. *Gilbert E. E.*, Sulfonation and Related Reactions, Interscience Publishers, New York, 1965.
68. *Хустон Р., Баллард М.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 121.
69. *Nishi S.*, Bunseki Kagaku, 14, 912 (1965); C.A., 64, 3858 (1965).
70. *Pollerberg J.*, Fette, Seifen, Anstrichmittel, 67, 927 (1965); C.A., 64, 8503 (1966).
71. *Balaban A. T., Nenitzescu C. D.*, [2], Pt. 2, p. 979.
72. *Clar E.*, Polycyclic Hydrocarbons, Vols. 1 and 2, Academic Press, New York, 1964.
73. *Kovacic P., Kyriakis A.*, J. Am. Chem. Soc., 85, 454 (1963).
74. *Allen C. F. H., Pingert F. P.*, J. Am. Chem. Soc., 64, 1365 (1942).

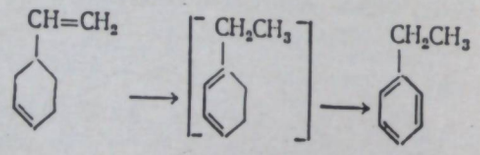
75. *Baddeley G. et al.*, J. Chem. Soc., 1952, 100.
76. *Copeland P. G. et al.*, J. Chem. Soc., 1960, 1689.
77. *Buu-Hoi N. P., Lavit-Lamy D.*, Bull. Soc. Chim. France, 1963, 341.
78. *Dayal S. K., Rao K. N.*, Indian J. Chem., 5, 122 (1967).

Д. ДЕГИДРИРОВАНИЕ ГИДРОАРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ



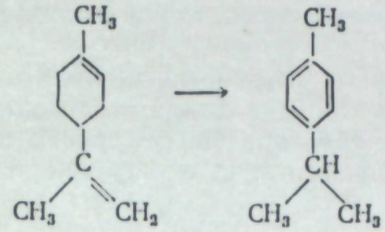
Метод дегидрирования особенно удобен при определении строения природных, сильно гидрированных циклических углеводородов путем превращения их в ароматические углеводороды (которые гораздо легче идентифицировать), но в ряде случаев он может быть и препаративным (детальный обзор [1], более краткий [2]). Наиболее часто в качестве дегидрирующих агентов применяются сера, селен, или такие металлы, как платина или палладий, а также и другие металлы, такие, как никель или родий, и такие соединения, как хлоранил при действии света или без него [3, 4], 2,3-дихлор-5,6-дициан-1,4-бензохинон [5] и тритилперхлорат [6]. Последний, по-видимому, наиболее эффективен для превращения перинафтанонов в перинафтеноны и хроманонов в хромоны [7]. В случае серы работают при сравнительно низких температурах (230—250 °С); селен требует более высокой температуры (300—330 °С). При использовании каталитических методов (Pt или Pd) соединение в паровой фазе можно пропускать над катализатором, нагретым при 300—350 °С, однако удобнее работать в жидкой фазе. Как правило, хорошие результаты при дегидрировании дает нагревание с одной десятой частью 10%-ного палладированного угля при 310—320 °С. Иногда при дегидрогенизации серой или селеном в качестве растворителей используют нафталин или хинолин. Пропускание через реакционную смесь углекислого газа, а также энергичное кипячение облегчают удаление водорода; можно также использовать акцепторы водорода, например бензол [8] или олеиновую кислоту [9].

Новым катализатором превращения циклических диенов в ароматические углеводороды иногда даже при комнатной температуре является N-литийэтилендиамин



87%

Аналогично действует и *трет*-бутилат калия; при 250—300 °С в закрытом сосуде в атмосфере азота он превращает *d*-лимонен в *п*-цимол [11]



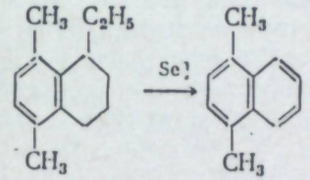
95%

Некоторые дегидросоединения диспропорционируют только под действием нагревания под давлением [13]. Движущей силой этой реакции является образование ароматического углеводорода, например:

цис-дигидронафталин —(95 °С, 20 ч; циклогексан (в запаянной ампуле))→ 710 мг продукта

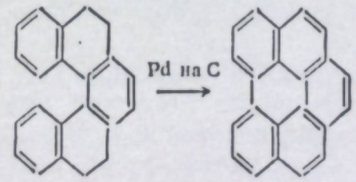
Продукт состоит главным образом из трех компонентов: нафталина, 1,2,9,10-тетрагидронафталина и 1,2,5,6,9,10-гексагидронафталина в отношении 1,00 : 0,56 : 0,23.

При проведении реакции важное значение имеет температурный контроль. И все же иногда, помимо простого дегидрирования, наблюдаются и иные эффекты, например, может произойти элиминирование метильных или этильных групп [13] или же могут образоваться



1,4-диметилнафталин

новые циклы [14]. Обычно этот метод дегидрогенизационного сочетания лучше электрофильного метода с хлористым алюминием, рассмотренного в разд. Г. 7.

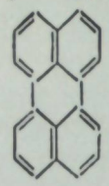


1,12-бензперилен, 95%

В качестве катализатора для дегидрогенизационного сочетания такого типа наиболее эффективен палладий — платина на активированном угле [15].

При дегидрировании почти всегда происходит также полное элиминирование четвертичных метильных групп, а в присутствии дегидрирующих катализаторов они еще и частично мигрируют [16]. Несмотря на ограничения, такой синтез часто дает хорошие выходы.

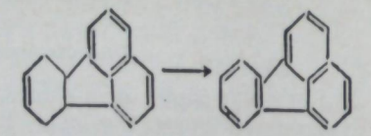
Введение некоторых усовершенствований позволило улучшить выходы. Если смесь 1,1′-динафтила и декалина пропустить над катализатором Pd — Pt/C при 490 °C, то выход перилена составит 40% [17]. Декалин препятствует перегруппировке в 1,2′-динафтил,



возможно, лишь потому, что он способствует теплообмену, а возможно, и в результате более непосредственного действия, такого, как насыщение катализатора водородом. Образующийся из декалина нафталин легко удаляется перегонкой с водяным паром. Насыщение катализаторов на основе благородных металлов водородом может замедлить дегидрогенизацию. На основе таких представлений некоторые тетрагидродинафтилы удалось дегидрировать с катализатором Pd — S/C при 300 °C. В отсутствие серы продукты дегидрогенизации не образуются [18]; вероятно, сера действует в качестве акцептора водорода, образуя сероводород.

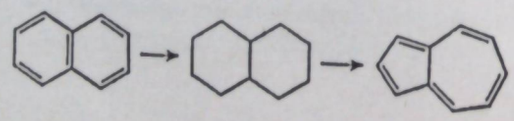
а) Получение 1-фенилнафталина (91—94% из 1-фенилдиалина и серы при 250—270 °C в течение 30 мин) [19].

б) Другие примеры. *1) Флуорантен* (91% из 6b,7,10,10a-тетрагидрофлуорантена при нагревании с палладием на сульфате бария при 270—290 °C в течение 30 мин) [20].



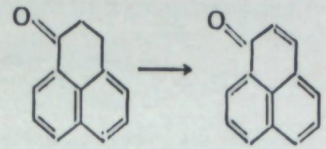
2) Пентафенилбензол (99% из 1,2,3,4,5-пентафенилциклогексадиена-1,3 и хлоранила в бензоле под действием света в атмосфере азота в течение $2^1/_3$ ч) [4].

3) Азулен (нафталин восстанавливают водородом в присутствии трисульфида вольфрама до декалина при 400 °C и 200 атм; затем декалин, содержащий некоторое количество пергидроазулена, дегидрируют в присутствии катализатора Pd — Pt/C при 380 °C с последующим растворением в концентрированной соляной кислоте



и разбавлением раствора водой; выход азулена 0,2%) [2]. Однако азулен лучше всего получать дегидрированием циклодецена над Pd/C при 300 °C [22].

4) 1H-Бензонафтенон-1 (80% кипячением перинафтанона-1 и тритилперхлората в уксусной кислоте) [6].



1. *Plattner P. A*, Newer Methods of Preparative Organic Chemistry, Vol. 1, Interscience Publishers, New York, 1948, p. 21.
2. *Физер Л., Физер М.*, Органическая химия, т. II, изд-во «Химия», М., 1970, стр. 159.
3. *Crawford H. M., Nelson H. B.*, J. Am. Chem. Soc., 68, 134 (1946).
4. *Evanega G. R. et al.*, J. Org. Chem., 27, 13 (1962).
5. *Creighton A. M., Jackman L. M.*, J. Chem. Soc., 1960, 3138.
6. *Bonthrone W., Reid D. H.*, J. Chem. Soc., 1959, 2773.
7. *Schönberg A., Schütz G.*, Chem. Ber., 93, 1466 (1960).
8. *Newman M. S., Lednicer D.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 4765 (1956).
9. *Silverwood H. A., Orchin M.*, J. Org. Chem., 27, 3401 (1962).
10. *Wender I. et al.*, J. Org. Chem., 23, 1136 (1958).
11. *Pines H., Schaap L. A.*, J. Am. Chem. Soc., 79, 2956 (1957).
12. *Doering W. E., von, Rosenthal J. W.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 4534 (1967).
13. *Cocker W. et al.*, J. Chem. Soc., 1952, 72.
14. *Altman Y., Ginsburg D.*, J. Chem. Soc., 1959, 466.
15. *Copeland P. G. et al.*, J. Chem. Soc., 1960, 1687; 1960, 1689.
16. *Linstead R. P. et al.*, J. Chem. Soc., 1937, 1146; *Linstead R. P., Thomas S. L. S.*, ibid., 1940, 1127.
17. *Copeland P. G. et al.*, J. Chem. Soc., 1960, 1689.
18. *Crawford H. M., Supanekar V. R.*, J. Chem. Soc., 1964, 2380.
19. *Вейс Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 440.
20. *Kloetzel M. C., Mertel H. E.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 4786 (1950).
21. *Baker W. et al.*, J. Chem. Soc., 1953, 4149.
22. *Prelog V., Schenker K.*, Helv. Chim. Acta, 36, 1181 (1953).

Е. ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ

1. ИЗ КИСЛОТ

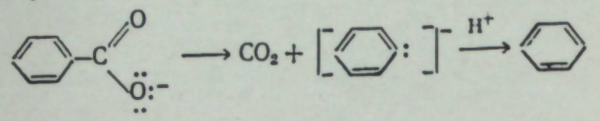
$$ArCOOH \xrightarrow[\text{хинолин}]{Cu^-} ArH$$

$$ArCOOCH_3 \xrightarrow[HBr]{48\%\text{-ная}} ArH$$

Декарбоксилирование дает более удовлетворительные результаты в случае ароматических и гетероциклических карбоновых кислот, хотя метан с хорошим выходом можно получить при нагревании ацетата натрия с натронной известью. При использовании солей других алифатических кислот углеводороды получаются с низкими выходами [1]. Обычной методикой является непосредственное

нагревание [2] или нагревание в щелочных условиях, например с диметиланилином [3], окисью меди [4] или медью и хинолином [5]. Выходы из циклических карбоновых кислот часто достигают 70—90%.

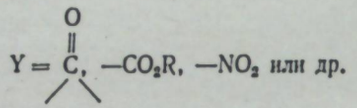
В сильнощелочной среде реакция протекает, по-видимому, через анион, который легко расщепляется при наличии в ароматическом



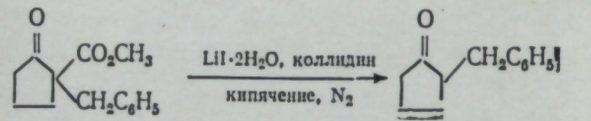
кольце сильно электрофильных заместителей. В присутствии меди реакция, по-видимому, протекает по свободнорадикальному механизму.

Эфиры легко декарбоксилируемых кислот также легко декарбалкоксилируются в щелочных условиях, например при действии

$$YCH_2CO_2R \longrightarrow YCH_3 + CO_2 + ROH$$



едкого кали [6], карбонатов щелочных металлов [7] или иодистого лития в коллидине [8]



2-бензилциклопентанон, 72—76%

Сложноэфирные или карбоксильные группы в ароматических соединениях (преимущественно фенолах), которые могут подвергнуться электрофильной атаке, легко декарбоксилируются под действием кислот [9].

а) Получение 3-метилфурана (83—89% при нагревании 3-метилфуран-2-карбоновой кислоты с медным порошком и безводным хинолином) [5].

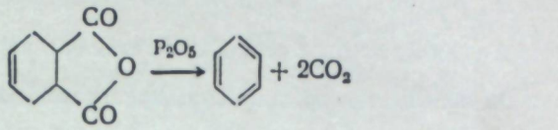
б) Другие примеры. *1) Имидазол* (68—76% при нагревании имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты с порошком окиси меди) [4].

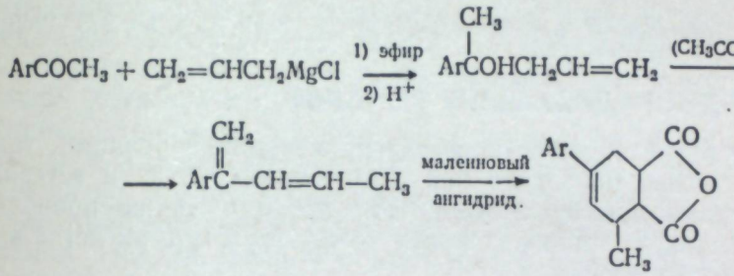
2) 2,6-Диметилпиридин (63—65% из 2,6-диметил-3,5-дикарбэтоксипиридина действием едкого кали с последующим нагреванием сухой калиевой соли с окисью кальция) [10].

2. ИЗ АДДУКТОВ С МАЛЕИНОВЫМ АНГИДРИДОМ

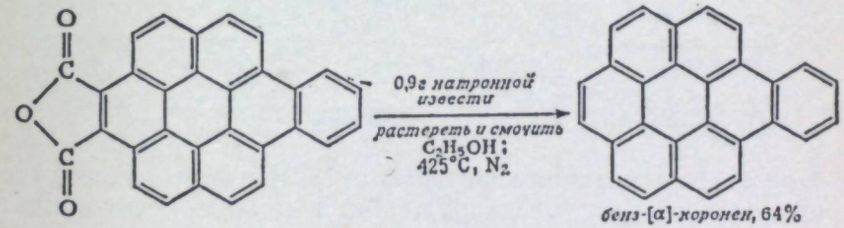
Было найдено, что Δ^4-тетрагидрофталевый ангидрид можно декарбоксилировать до бензола при нагревании с фосфорным ангидридом [11]. Тетрагидрофталевый ангидрид получают из бутадиена

и малеинового ангидрида. Такое декарбоксилирование весьма выгодно, поскольку для получения аддуктов с малеиновым ангидридом можно использовать замещенные бутадиены и в результате декарбоксилирования получать арены. Вместо не очень доступных замещенных бутадиенов в реакции Дильса — Альдера стали непосредственно использовать более доступные непредельные одноатомные спирты, которые синтезировали из аллилмагнийхлорида и кетонов; соответствующий замещенный бутадиен образовывался in situ и реагировал с малеиновым ангидридом





Некоторые окисленные аддукты с малеиновым ангидридом были декарбоксилированы натронной известью [12]



бенз-[α]-коронен, 64%

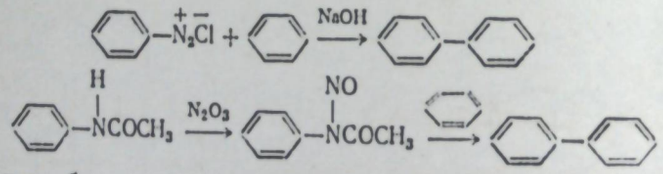
а) Получение 3-метилдифенила. Сначала из ацетофенона и аллилмагнийхлорида получают 4-фенил-4-оксипентен-1. Непредельный спирт, малеиновый и уксусный ангидриды, каталитическое количество бисульфата калия (дегидратирующий агент) и фенотиазин (ингибитор?) кипятят в ксилоле; выход Δ^4-4-фенил-6-метилтетрагидрофталевого ангидрида 70%. Затем эквимолекулярные количества фосфорного ангидрида и аддукта с малеиновым ангидридом постепенно нагревают при 260—300 °С до прекращения выделения углекислого газа; выход 3-метилдифенила 70% [11].

1. *Oakwood T. S., Miller M. R.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 1849 (1950).
2. *Бемэ В.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 35; *Сэндин Р., Мак-Ки Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 120.
3. *Тарбелл Д., Вилсон Дж., Фанта П.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 236.
4. *Снайдер Х., Хандрик Р., Брукс Л.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 254.
5. *Бернесс Д. М.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1961, сб. 11, стр. 50.
6. *Orth W. A., Riedl W.*, Ann. Chem., 663, 83 (1963); *Schechter M. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 74, 4902 (1952).
7. *Grob C. A., Weissbach O.*, Helv. Chim. Acta, 44, 1748 (1961).
8. *Elsinger F.*, Org. Syn., 45, 7 (1965).
9. *Biekert E., Schäfer W.*, Chem. Ber., 93, 642 (1960); *Muxfeldt H. et al.*, ibid., 95, 2581 (1962).
10. *Зингер А., Мак-Эльвен С.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 214.
11. *Скварченко В. Р., Лин Взен-лянь, Седых И. В., Левина Р. Я.*, ЖОХ, 32, 217 (1962).
12. *Stork G., Matsuda K.*, пат. США 3364274, 16/I 1968 [C.A. 69, 975 (1968)].

Ж. СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

В этом разделе нет четкого обзора механизма реакции, так как сочетание может протекать как гомолитически, так и гетеролитически. Однако преимущественно эти реакции лучше проводить в гомолитических условиях и, кроме того, обсуждать их легче в свете гомолитической теории.

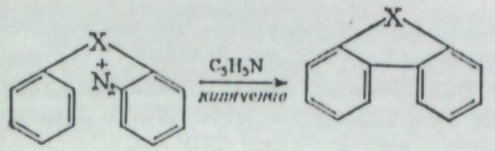
1. ИЗ АМИНОВ ИЛИ ДИАЗОСОЕДИНЕНИЙ СОЧЕТАНИЕМ С АРОМАТИЧЕСКИМ ЯДРОМ (РЕАКЦИЯ ГОМБЕРГА — БАХМАНА)



Обзор по обеим реакциям дан в работе [1]. По этой реакции можно получать несимметричные диарилы, но обычно с невысокими выходами и при соблюдении одного условия: ароматическое соединение, вступающее в реакцию сочетания с диазосоединением, должно быть жидким.

По первому методу холодную соль диазония, полученную диазотированием, превращают действием 15—40%-ного водного едкого натра в диазогидрат, который в присутствии жидкого ароматического соединения образует соответствующий бифенил. Тем самым удается избежать выделения нестойкого, взрывоопасного диазогидрата. По видоизмененной методике брали столько щелочи, чтобы образовывался диазотат натрия [2], или же вместо едкого натра применяли ацетат натрия [3]. Максимальные выходы в случае едкого

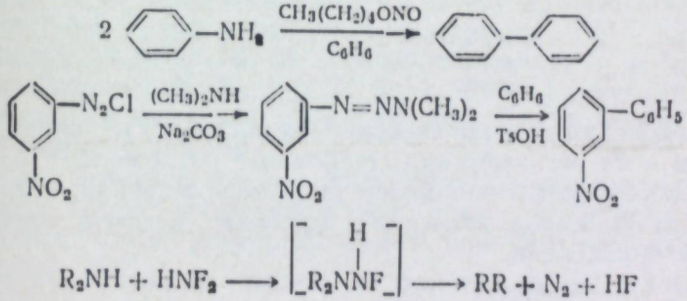
натра составляли 44%, а в случае ацетата натрия 60% [3]. При кипячении соли в пиридине с тетрафторборатом диазония возможна циклизация типа реакции Пшорра [4]



По второму методу ацетилированный амин в виде охлажденного льдом раствора или в виде суспензии в уксусной кислоте и уксусном ангидриде обрабатывают трехокисью азота или же к ацетиламину и ацетату натрия в уксусной кислоте добавляют нитрозилхлорид. Раствор выливают в воду со льдом для осаждения образовавшегося нитрозопроизводного и действуют на него жидким ароматическим соединением. Выходы, полученные по этой методике, достигают приблизительно 60% и, как правило, выше, чем в случае первой методики, хотя она и проще.

Таким путем были, например, получены α- и β-фенилнафталины [5], *о*-, *м*- и *п*-метилдифенилы [2] и *м*- и *п*-терфенилы [6], а также осуществлено арилирование тиофена и пиридина [7].

Сравнительно недавно были опробованы еще три других метода сочетания. Первый, очень простой метод, заключается в нагревании смеси ароматического первичного амина и пентилнитрита в том углеводороде, с которым происходит сочетание до прекращения выделения



газа (пример а). Выход составляет 50—60%, и, по-видимому, эта реакция имеет общий характер. По второму методу соль диазония превращают в 3,3-диметилтриазин, который после выделения кипятят в бензольном растворе, прибавляя в течение 4—4,5 ч *п*-толуолсульфокислоту [8]; на последней стадии выход 34—42%.

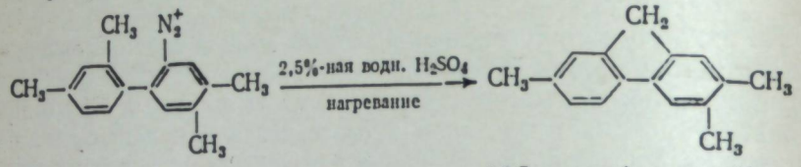
В третьем методе используют дифторамин — несколько необычный и многосторонний реагент. Как уже было сказано, он реагирует со вторичными аминами, образуя продукты сочетания [9]. Дибензиламин дает дибензил с выходом 53% и азетидин и цикло-

пропан с выходом 40%. Первичные амины под действием дифторамина превращаются в углеводороды. При использовании этого реагента

$$3RNH_2 + HNF_2 \longrightarrow 2RNH_3F + N_2 + RH$$

выходы невелики, однако можно ожидать, что дальнейшая экспериментальная работа приведет к их улучшению.

При термическом разложении диазотированных 2-амино-2′-метилдифенилов получают замещенный флуорен, а в качестве побочного продукта соответствующий фенол [10]



2,3,7-триметилфлуорен, 36%

Это превращение известно как реакция Маскарелли.

Механизм реакций сочетания был охарактеризован, хотя и довольно обще, как гомолитический; очевидно, наблюдающиеся отклонения зависят от действия среды (подробное обсуждение см. в работе [11]). Наиболее убедительным доказательством в пользу гомолитического механизма служит характер ориентации не в бензоле, а в каком-либо другом ароматическом растворителе [12]. Как показано ниже, при фенилировании, например, изомеры получаются в близких соотношениях. Беспорядочный характер сочетания независимо от электронной характеристики заместителя является

	о	*м*	*п*
Нитробензол	58	10	32
Хлорбензол	60	26	14
Толуол	66	19	14

серьезным доводом в пользу свободнорадикального механизма. Кроме того, одни и те же сочетания, вызванные разложением различных источников свободных радикалов (перекись бензоила, тетрабензоат свинца или фенилиодозобензоат), приводят к почти идентичному характеру ориентации.

Поскольку диазосочетания по своей природе — это большей частью свободнорадикальные реакции, весьма любопытно, что можно упомянуть очень мало синтезов с медью или закисью меди в качестве катализаторов. При сочетании *о*-диазостильбенов с образованием фенантренов по Пшорру благоприятное действие оказывает добавление меди [13]; возможно, что от этого выиграют и другие реакции сочетания.

а) Получение *п*-хлордифенила (73% из 7 г *п*-хлоранилина и 9 г пентилнитрита при нагревании в 200 мл бензола до тех пор, пока выделение азота не станет значительным, а затем кипячение в течение 2 ч) [14].

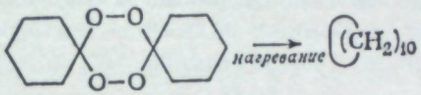
б) Получение 4-метилдифенила (22% из диазотированного *п*-толуидина, который прибавляют к 10 н. едкому натру и бензолу; температуру реагентов поддерживают при 5 °С, охлаждая их льдом) [15].

в) Другие примеры. *1) п-Терфенил* (69% из *бис*-нитрозоацетил-1,4-фенилендиамина в 300 мл C_6H_6 при 35 °С до прекращения выделения N_2) [16].

2) 9,10-Ди-п-нитрофенилантрацен (62% из антрацена и хлорной меди в водном ацетоне при медленном добавлении 2 экв соли *п*-нитробензолдиазония в воде) [17].

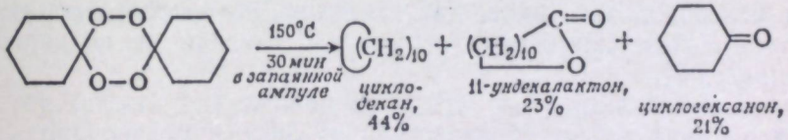
2. ИЗ ПЕРЕКИСЕЙ АРОИЛОВ И ПЕРЕКИСЕЙ КЕТОНОВ

$$(ArCO_2)_2 + ArH \longrightarrow ArCOOH + ArAr + CO_2$$



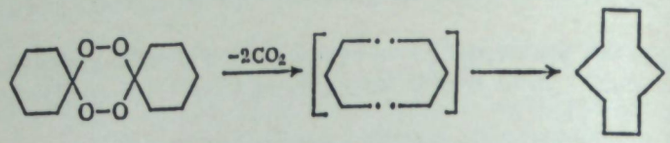
Обычно перекиси ароилов и арены образуют с низкими выходами ароматическую карбоновую кислоту и соответствующий бифенил. При использовании ароматических нитросоединений выходы существенно возрастают [18, 19]. Например, в случае *м*-динитробензола в качестве добавки выходы бифенилов увеличиваются с 50 до 80—90%. Этот метод применим к синтезу арилбензолов, в которых арильная группа содержит только галоген, алкильный или арильный заместитель. В некоторых случаях и в отсутствие добавок замещенные бензолы (C_6H_5Br, $C_6H_5NO_2$) вступают в реакцию с перекисями ароилов и дают с приемлемыми выходами соответствующие диарилы [20, 19].

Не только перекиси ацилов, но и перекиси кетонов также дают углеводороды. Методика реакции очень проста — это или фотолиз, или термолиз; метод многообещающий для синтеза циклических углеводородов [21]



Хотя циклодекан является продажным препаратом, который получают олигомеризацией из бутадиена и этилена, настоящий процесс может оказаться наиболее простым способом получения других

циклоалканов. По-видимому, углеводород образуется через свободные радикалы, удерживаемые в клетке растворителя



а) Получение 4-хлордифенила (90% из 12 г перекиси *бис-п*-хлорбензоила в растворе 2 г *м*-динитробензола в 400 мл бензола при кипячении в течение 26 ч; *п*-хлорбензойную кислоту отфильтровывают после охлаждения раствора).

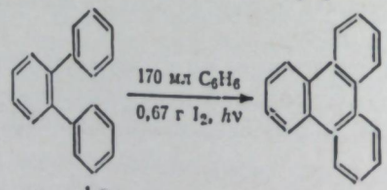
3. ИЗ АРИЛИОДИДОВ И УГЛЕВОДОРОДОВ ФОТОХИМИЧЕСКИМ СОЧЕТАНИЕМ

По недавно разработанной изящной методике арилиодиды при фотолизе образуют свободные радикалы, которые вступают в сочетание с ароматическим растворителем [22, 23]. В качестве примеси

$$n\text{-}CH_3C_6H_4I \xrightarrow[h\nu,\ 18\ ч]{250\ мл\ C_6H_6} \underset{74\%}{n\text{-}CH_3C_6H_4C_6H_5}$$

возможно образование следов бифенила в результате восстановления иодида. Хотя реакция была проведена в небольшом масштабе, по-видимому, можно использовать и более концентрированные растворы или приспособить аппаратуру для проведения фотохимической реакции в более крупном масштабе.

Реакция фотохимического сочетания применима не только к иодистым соединениям, но в присутствии иода также и к некоторым углеводородам [24]. Несомненно, что в эту реакцию могут вступать



1 г — трифенилен, 71%

другие углеводороды, такие, как стильбен (из которого образуется фенантрен), хотя сам бензол в заметной степени не подвергается сочетанию [22].

Начальная стадия этого процесса наводит на мысль, что свободный радикал может образоваться из любого углеводорода [25]. Атом водорода отщепляется от циклогексана примерно в четыре

$$\underset{\text{циклогексан}}{C_6H_{12}} \xrightarrow[h\nu]{C_6H_5COC_6H_5} [C_6H_{11}\cdot] + [(C_6H_5)_2CHO\cdot]$$

раза труднее, чем от гидроксильной группы изопропилового спирта, и такое отщепление, следовательно, еще находится в области синтетических возможностей [26].

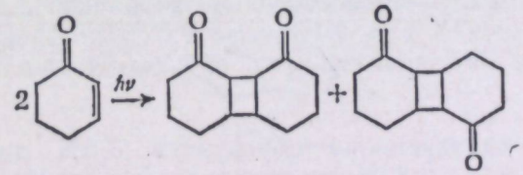
$$\underset{600\ г}{C_6H_5CH(CH_3)_2} + \underset{91\ г}{(C_6H_5)_2C{=}O} \xrightarrow[144\ ч]{\text{ртутная лампа высокого давления}} \underset{\text{дикумил, 57 г}}{C_6H_5C(CH_3)_2C(CH_3)_2C_6H_5}$$

Применение других источников свободных радикалов приводит к реакциям сочетания. Недавно, например, проведено сочетание нитробензола с бензолом в газовой фазе [27]

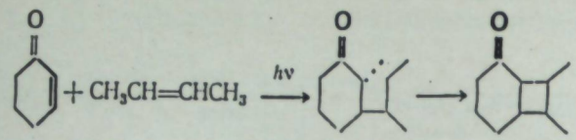
$$C_6H_5NO_2 + \text{избыток } C_6H_6 \xrightarrow[\text{время контакта 9 с над кусочками стекла викор}]{600\ ^\circ C\text{ в токе } N_2,\ 45\ мл/мин} \underset{62\%}{\text{бифенил}} + \underset{14\%}{\text{терфенил}}$$

4. ИЗ ОЛЕФИНОВ ИЛИ ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ

Область фотохимии развивается настолько быстро, что этот раздел ко времени его опубликования уже устареет. Однако, несмотря на то что из всех типов реакций труднее всего предсказывать протекание фотохимических реакций, некоторые обобщения все же можно сделать. Теоретически любая двойная связь может быть возбуждена до синглетного или триплетного состояния и может вступать в ряд реакций (в настоящем разделе мы ограничимся только образованием углеводородов). Для образования четырехчленного кольца наиболее желательна реакция димеризации, хотя в этом случае возможна и полимеризация, если концевые группы могут остановить ее на нужной стадии. Для получения циклобутана или даже кубана наиболее перспективны алициклические еноны [28]. Непредельный кетон при димеризации дает смесь изомерных замещенных циклобутанов

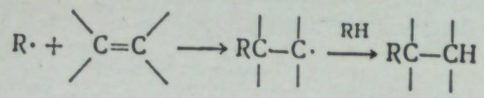


В случае олефинов было показано, что присоединение протекает ступенчато

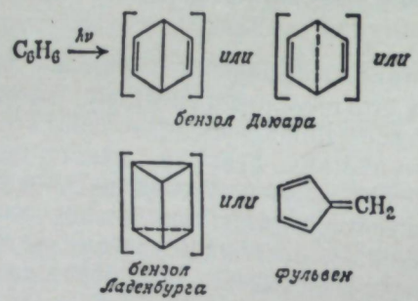


Из *цис-* или *транс*-бутенов-2 изомеры образуются в одинаковом соотношении [29].

Возможна и другая реакция — присоединение свободного радикала



Возбуждение ароматических углеводородов приводит к глубоким изменениям



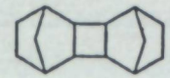
Реакции, иллюстрирующие упомянутые выше механизмы, приведены ниже (см. также [30]). Можно отметить, что выходы низкие, вероятно, из-за обилия побочных реакций, в том числе и таких, в которых сам продукт реакции претерпевает фотовозбуждение. Идеальным было бы проведение фотохимической реакции с помощью монохроматического света (или полихроматического света в пределах узкой полосы), который возбуждает субстрат, но не продукт реакции. Хотя выходы низкие и облучаемые количества малы, некоторые продукты реакции являются экзотичными и не могут быть получены другими методами.

а) **Получение *транс*-трицикло-[5,3,0,$0^{2,6}$]-декана** (55% при облучении УФ-светом в течение 100 ч смеси равных частей ацетона и



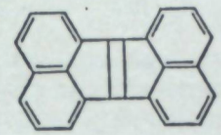
циклопентена; одновременно образуются 3,5% дициклопентана, 10% дициклопентена и 30% дициклопентадиенов) [31].

б) **Другие примеры.** *1) Динорборнилен* (24% в виде двух стереоизомеров при облучении норборнена в ацетоне; применение



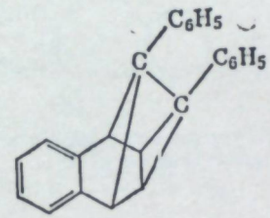
бензофенона вместо ацетона в качестве сенсибилизатора дает смесь продуктов) [32].

2) Гептациклен (30% в виде смеси двух стереоизомеров из

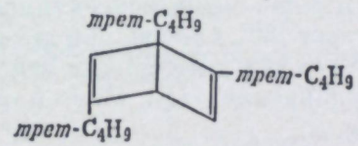


аценафтилена в бензоле под действием солнечного света) [33].

3) Аддукт нафталина и толана (29% при облучении нафталина и дифенилацетилена) [34].

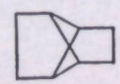


4) 1,2,5-Три-трет-бутилбицикло-[2,2,0]-гексадиен-2,5 («значительные» количества при облучении 1,2,4-три-*трет*-бутилбензола) [35].



5) 1,2,4-Триметилбензол-1,2,4-^{14}C (из мезитилена-1,3,5-^{14}C облучением в изогексане; эта реакция иллюстрирует глубокие изменения, происходящие в бензольном кольце) [36].

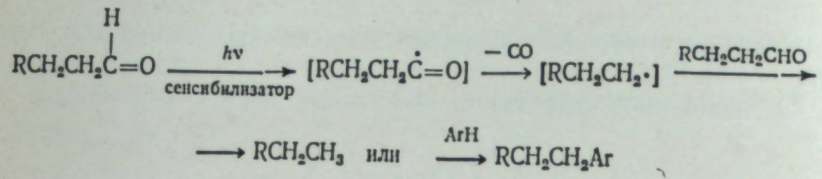
6) Трицикло-[3,3,0,$0^{2,6}$]-октан (30% при облучении УФ-светом комплекса 1,5-циклооктадиена с полухлористой медью в эфире;



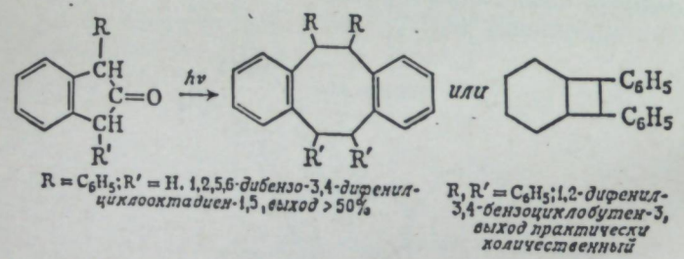
такая методика с использованием комплексов может расширить область синтеза углеводородов из олефинов) [37].

5. ДЕКАРБОНИЛИРОВАНИЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ [38]

Общие реакции могут быть изображены так:



Ряд тетралинов, например, был получен из δ-фенилвалериановых альдегидов [39]. Циклические кетоны в жестких условиях фотохимической реакции или имеющие структурные особенности могут выделять окись углерода и образовывать различные продукты, как это показано в следующем примере [40]:

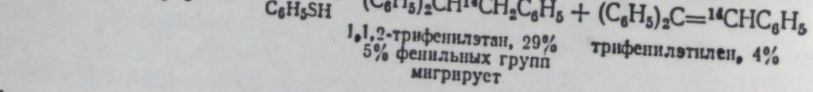


R = C_6H_5; R′ = H. 1,2,5,6-дибензо-3,4-дифенилциклооктадиен-1,5, выход > 50%

R, R′ = C_6H_5; 1,2-дифенил-3,4-бензоциклобутен-3, выход практически количественный

Однако это необычные случаи; чаще протекают более простые реакции с участием редокс-систем или реакции сужения цикла.

Разложение альдегидов чаще осуществляют в присутствии перекисных катализаторов [39]. Однако при декарбонилировании арилзамещенных алифатических альдегидов могут происходить фотохимические перегруппировки [41]. В этой реакции



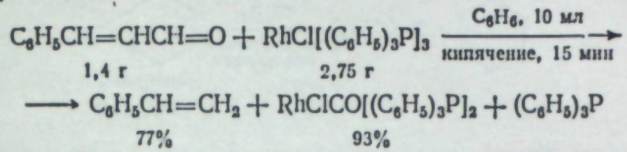
тиофенол сводит к минимуму димеризацию.

Имеются два химических реагента для декарбонилирования альдегидов: палладий (пример б.*1*) или хлоро-*трис*-(трифенилфосфин)родий (пример б.*2*).

а) Получение этилбензола (51—77% из 0,0186 моля β-фенилпропионового альдегида и 0,028 моля перекиси ди-*трет*-бутила в *о*-дихлорбензоле с последующим добавлением второй порции перекиси) [42].

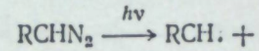
б) Другие примеры. *1) Нафталин* (80% из 1-нафтальдегида и 1% Pd на С при нагревании в атмосфере углекислого газа при 220 °С в течение 0,5 ч) [43].

2) Стирол [44].

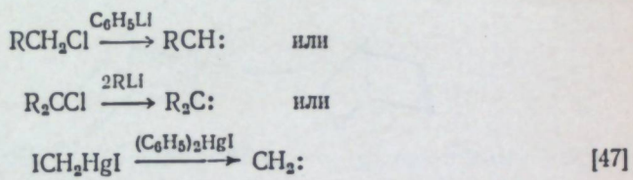


6. ИЗ КАРБЕНОВ (ИЛИ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ)

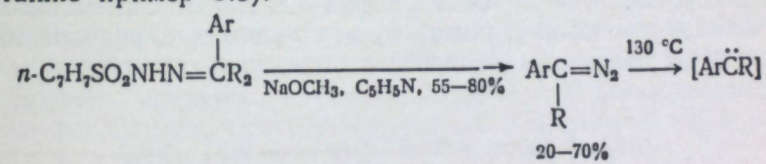
Карбены — весьма активные агенты, которые могут быть источниками необычных углеводородов [45]. Наиболее важным способом генерирования карбенов является фотолиз диазоалканов. Однако существуют и другие способы. Для синтетических целей наиболее



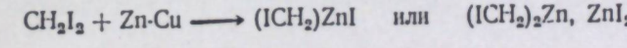
общим является взаимодействие алкилгалогенида с сильным основанием [46].



Четвертый метод заключается в разложении тозилгидразидов [48] (см. также пример б.*3*).

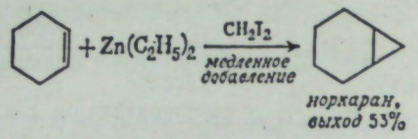


Последним и наиболее применимым методом является реакция Симмонса — Смита, в которой используется следующий реагент:



Хотя это и не карбен, но получение этого реагента имеет некоторое сходство с получением карбена, и поэтому оно здесь рассматривается. Недавно была получена весьма реакционноспособная пара Zn-Cu (пример а) и было также показано, что в таком растворителе, как диметоксиэтан, хорошо работает и одна цинковая пыль (пример б.*1*). Кроме того, весьма реакционноспособный реагент Симмонса — Смита можно получить из диэтилцинка [50]. Эту реакцию следует

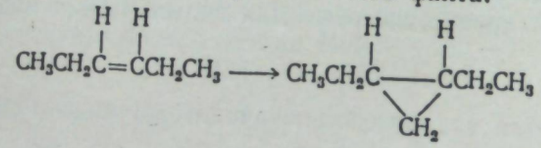
проводить в атмосфере инертного газа, поскольку диэтилцинк на воздухе воспламеняется.



норкаран, выход 53%

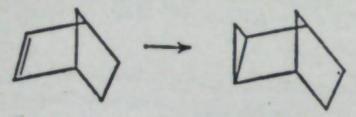
При синтезе спирановых углеводородов этот метод был улучшен: избыток иодистого метилена удаляют до обработки реакционной смеси путем добавления 2-метилбутена-2, дополнительного количества цинк-медной пары и кипячения в течение 24 ч [51].

Интересно отметить, что реакция Симмонса — Смита стереоспецифична, так как происходит *цис*-присоединение. Следующие два уравнения служат иллюстрацией этого факта:



[52]

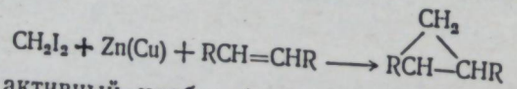
цис-1,2-диэтилциклопропан



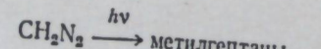
[53]

экзо-трицикло-[3,2,1,$0^{2,4}$]-*октан*

Выдающейся реакцией неполных цинкорганических соединений является присоединение их к олефину с образованием циклопропана. Как легко можно заметить, эта реакция коренным образом отличается от поведения карбенов по отношению к олефинам

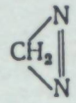


Наиболее активный карбен (в синглетном состоянии), генерируемый в неполярной среде, настолько неразборчив при атаке углеводорода, что наблюдается эффектное статистическое внедрение (метиленирование) [54]



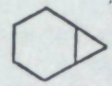
Внедрение у		Вычислено, %	Найдено, %
	C_1	37,5	38
	C_2	25	25
	C_3	25	24
	C_4	12,5	13

Известен второй карбен в триплетном состоянии; он образуется из карбена в синглетном состоянии в результате рассеяния части энергии или же из другого источника, например, из циклической формы диазометана [55]:



Какими бы ни были различия между этими двумя состояниями — в энергии (и строении) или в сольватации (или координации) — считается, что существуют две формы карбена. Одна из них неизбирательна, другая же более избирательна при внедрении. Внедрение карбена возможно не только в алифатические, но и в ароматические углеводороды с образованием циклогептатриенов (пример **б**.*2*). Примеры лучше всего иллюстрируют, насколько многосторонне использование карбенов при синтезе углеводородов.

а) Получение норкарана. Для получения цинк-медной пары обрабатывают цинковую пыль или гранулированный цинк горячим

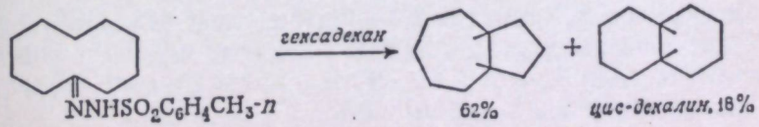


раствором ацетата меди в уксусной кислоте, промывают цинк уксусной кислотой, а затем эфиром. К суспензии цинк-медной пары в эфире медленно при перемешивании прибавляют циклогексен и дибромметан. После перегонки получают 61% норкарана. По той же методике из циклооктена и иодистого метилена был получен бицикло-[6,1,0]-нонан с выходом 82% [56], см. также [57].

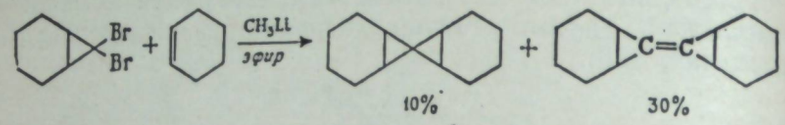
б) Другие примеры. *1) 9,10-Дигидро-9,10-метиленфенантрен* (25% из фенантрена, иодистого метилена и цинковой пыли при кипячении в диметоксиэтане) [58].

2) Циклогептатриен (32%, наряду с 9% толуола, из бензольного раствора диазометана при облучении в течение 18—24 ч. Диазометан получают in situ из нитрозометилмочевины в бензоле. Для разделения обоих продуктов реакции требуется весьма эффективная ректификационная колонка) [59].

3) цис-Бицикло-[5,3,0]-декан [60].



4) 7,7'-Спироби-(бицикло-[4,1,0]-гептан). Эта реакция служит



иллюстрацией использования *гем*-дибромидов, которые очень легко получить из олефина и дибромкарбена (Br_2C:) [61].

7. ЭЛЕКТРОЛИЗ СОЛЕЙ ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ И КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (РЕАКЦИЯ КОЛЬБЕ)

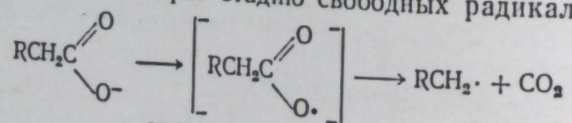
$$2RCOONa + 2H_2O \xrightarrow{\text{электролиз}} \underset{\text{анод}}{RR} + 2CO_2 + \underset{\text{катод}}{2NaOH} + H_2$$

Обзор по реакции Кольбе см. в работе [62]. Состав продуктов реакции зависит от условий эксперимента. Для получения алкана в водном растворе необходим платиновый (или иридиевый) анод, высокие анодные плотности тока, кислая среда, низкая температура и высокая концентрация соли карбоновой кислоты. Если в качестве растворителя применять метанол с добавкой или без добавки воды, то в этом случае природа анода, изменения плотности тока, концентрации и температуры уже не столь важны. В результате побочных реакций образуются алкены, спирты и сложные эфиры. Наилучшие выходы алканов получаются из карбоновых кислот с нормальной цепью, содержащих шесть или большее число атомов углерода. Из смесей двух карбоновых кислот получают один ожидаемый несимметричный и два симметричных алкана. α-Разветвленные, α,β-ненасыщенные и ароматические карбоновые кислоты реагируют с трудом или совсем не вступают в реакцию. Двухосновные карбоновые кислоты от малоновой до себациновой не дают алканов; однако из их моноэфиров с успехом можно получать диэфиры.

$$2C_2H_5OOC(CH_2)_nCOOK \xrightarrow{\text{электролиз}} C_2H_5OOC(CH_2)_{2n}COOC_2H_5$$

Выходы в реакции Кольбе обычно низкие, но при использовании модифицированной методики, по которой электролизу подвергают сложный эфир, выходы достигают 68—74% (пример **б.***1*).

Реакция протекает через стадию свободных радикалов.

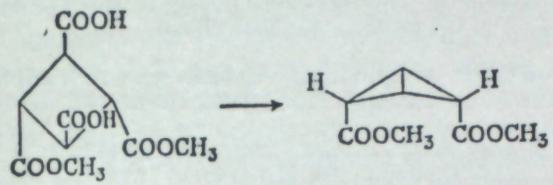


$$2RCH_2\cdot \longrightarrow RCH_2CH_2R$$

а) Получение 2,7-диметил-2,7-динитрооктана (43—56% электролизом 4-метил-4-нитровалерьяновой кислоты, едкого кали и метанола примерно при 3—5 А и 60—80 В с платиновыми анодами и катодом из нержавеющей стали) [63].

б) Другие примеры. *1) Диметиловый эфир октадекандикислоты* (68—74% электролизом монометилового эфира себациновой кислоты в растворе метилата натрия и метанола с платиновыми электродами и силе тока 1—2 А в течение 30—40 ч) [64].

2) цис-?,2,4-Дикарбметоксибициклобутан [13% электролизом (80 В, 0,8 А) *транс, транс, транс*-1,3-дикарбокси-2,4-дикарбметоксициклобутана в безводном метаноле, содержащем следы метилата натрия с платиновыми электродами в течение 4 ч; это первый пример замыкания цикла при реакции Кольбе] [65].



1. *Бахманн В. Е., Гофманн Р. А.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1950, сб. 2, стр. 244.
2. *Gomberg M., Pernert J. C.*, J. Am. Chem. Soc., 48, 1372 (1926).
3. *Elks J. et al.*, J. Chem. Soc., 1940, 1284.
4. *Abramovitch R. A., Robson A.*, J. Chem. Soc., (C), 1967, 1101.
5. *Hodgson H. H., Marsden E.*, J. Chem. Soc., 1940, 208; *Hey D. H., Lawton S. E.*, J. Chem. Soc., 1940, 374.
6. *France H. et al.*, J. Chem. Soc., 1938, 1364; 1939, 1288.
7. [1], стр. 256; *Haworth J. W. et al.*, J. Chem. Soc., 1940, 349.
8. *Кэзлоу К., Сэммерс Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 46.
9. *Bumgardner C. L. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 85, 97 (1963).
10. *Buskas I., Fields E. K.*, J. Org. Chem., 33, 4237 (1968).
11. *Zollinger H.*, Azo and Diazo Chemistry, Interscience Publishers, New York, 1961.
12. *Augood D. R., Williams G. H.*, Chem. Rev., 57, 123 (1957).
13. *Де-Тар Д. Л. Ф.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 529.
14. *Cadogan J. I. G.*, J. Chem. Soc., 1962, 4257.
15. [1], стр. 267
16. [1], стр. 273.
17. *Dickerman S. C. et al.*, J. Org. Chem., 29, 26 (1964).
18. *Hey D. H. et al.*, Chem. Ind. (London), 1963, 83.
19. *Hey D. H. et al.*, J. Chem. Soc., (C), 1967, 1153.
20. *Gill G. B., Williams G. H.*, J. Chem. Soc., 1965, 7127.
21. *Story P. R. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 90, 817 (1968).
22. *Wolf W., Kharasch N.*, J. Org. Chem., 30, 2493 (1965).
23. *Kharasch N.*, Photochemical Arylations, Intra-Science Research Foundation, P. O. Box 430, Santa Monica, Calif., 90406, 1967; *Sharma R. K., Kharasch N.*, Angew. Chem., Intern. Ed. Engl., 7, 36 (1968).
24. *Kharasch N. et al.*, Chem. Commun., 1965, 242.
25. *Walling C., Gibian M. J.*, J. Am. Chem. Soc., 86, 3902 (1964).
26. *McCracken J. H. et al.*, пат. США 3384658, 21/V 1968 [C.A., 69, 7177 (1968) .
27. *Fields E. K., Meyerson S.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 724 (1967).
28. *Eaton P. E.*, Accounts Chem. Research, 1, 50 (1968).

29. *Corey E. J. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 5570 (1964).
30. *Kan R. O.*, Organic Photochemistry, McGraw-Hill Book Co., New York, 1966.
31. *Scharf H.-D., Korte F.*, Chem. Ber., **97**, 2425 (1964).
32. *Scharf H.-D., Korte F.*, Tetrahedron Letters, **1963**, 821.
33. *Dziewonski K., Paschalski C.*, Chem. Ber., **46**, 1986 (1913).
34. *Sasse W. H. F. et al.*, Tetrahedron Letters, **1965**, 3373.
35. *Van Tamelen E. E., Pappas S. P.*, J. Am. Chem. Soc., **84**, 3789 (1962); *Viehe H. G.*, Angew. Chem., **77**, 768 (1965).
36. *Wilzbach K. E., Kaplan L.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 4004 (1965).
37. *Srinivasan R.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 3048 (1963).
38. [30], p. 74.
39. *Julia M.*, Record Chem. Progr. (Kresge-Hooker Sci. Lib.), **25**, 3 (1964).
40. *Quinkert G.*, Pure Appl. Chem., **9**, 607 (1964); *Quinkert G. et al.*, Tetrahedron Letters, **1963**, 1863.
41. *Bonner W. A., Mango F. D.*, J. Org. Chem., **29**, 29 (1964); *de Mayo P., Reid S. T.*, Quart. Rev. (London), **15**, 393 (1961).
42. *Slaugh L. H.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 2262 (1959).
43. *Hawthorne J. O., Wilt M. H.*, J. Org. Chem., **25**, 2 215 (1960).
44. *Tsuji J., Ohno K.*, Tetrahedron Letters, **1965**, 3969.
45. *Hine J.*, Divalent Carbon, The Ronald Press Co., New York, 1964.
46. *Kirmse W.*, Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., **4**, 1 (1965).
47. *Seyferth D., Eisert M. A.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 121 (1964).
48. *Smith P. A.*, The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds, Vol. 2, W. A. Benjamin, New York, 1966, p. 187.
49. *Simmons H. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 1337, 1347 (1964).
50. *Furukama J. et al.*, Tetrahedron Letters, **1966**, 3353.
51. *Wineman R. J. et al.*, J. Org. Chem., **26**, 3122 (1961).
52. *Simmons H. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 4256 (1959).
53. *Simmons H. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 1347 (1964).
54. *Dvoretzky I. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 1934 (1961).
55. *Frey H. M., Stevens I. D. R.*, Proc. Chem. Soc., **1962**, 79.
56. *LeGoff E.*, J. Org. Chem., **29**, 2048 (1964).
57. *Смит Р. Д., Симмонс Х. Э.*, Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», М., 1964, сб. 12, стр. 110.
58. *Dvoretzky I. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 2763 (1965).
59. *Doering W. E., von, Knox L. H.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 297 (1953).
60. *Friedman L., Shechter H.*, [45], p. 111.
61. *Moore W. R., Ward H. R.*, J. Org. Chem., **25**, 2073 (1960).
62. *Weedon B. C. L.*, Quart. Rev. (London), **6**, 380 (1952); *Thiessen G. W.*, Record Chem. Progr. (Kresge — Hooker Sci. Lib.), **21**, 243 (1960).
63. *Шарки У. Х., Лангкаммерер*, Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», М., 1964, сб. 12, стр. 37.
64. *Сванн Ш., мл., Гаррисон У. Э., мл.*, Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», М., 1964, сб. 12, стр. 42.
65. *Vellturo A. F., Griffin G. W.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 3021 (1965).

3. ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ

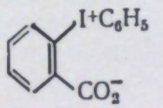
Наиболее характерными продуктами термической полимеризации ацетилена в интервале температур 400—600 °С являются углерод и бензол, причем выход последнего составляет 20—90% в зависимости от скорости пропускания ацетилена и поверхности контакта [1]. Эта реакция взрывоопасна и более подходит к использованию в промышленности, чем в лаборатории. С другой стороны, жидкофазная тримеризация замещенных ацетиленов с использованием соответствующих катализаторов легко может быть осуществлена в лаборатории. Гексаалкилбензолы, например, могут быть получены из диалкилацетиленов в присутствии катализатора Циглера [2], а гексафенилбензол получают с выходом 80—85% из толана ($C_6H_5C{\equiv}CC_6H_5$), используя комплекс хлористый палладий — бензонитрил $(C_6H_5CN)_2PdCl_2$ [3]. Аналогично в присутствии катализатора хлорид титана — диэтилалюминийхлорид $Al(C_2H_5)_2ClTiCl_4$ из фенилацетилена был получен с выходом 80% трифенилбензол [4]. Используя в качестве катализатора галогениды или цианид никеля в тетрагидрофуране в безводных условиях, можно получить тетрамер ацетилена—циклооктатетраен с выходом около 70% [5].

Целый ряд металлоорганических соединений способны вызвать циклизацию неконцевых ацетиленовых соединений в бензоидные структуры [6]. Наиболее важным из них, по-видимому, является катализатор, содержащий карбонил никеля $Ni(CO)_2I(C_6H_5)_3PI_2$, который способен превращать в тример почти любой ацетилен, не имеющий объемистых заместителей [7]. Однако выходы при этом весьма различны. К таким катализаторам относится и $Co_2(CO)_8$ или $[Co(CO)_4]_2Hg$ в диоксане; последний дает 95% гекса-(*n*-хлорфенил)-бензола из 1,2-ди-(4-хлорфенил)ацетилена. Диарилкобальт ведет себя как истинный катализатор, поскольку небольшое его количество вызывает высокую конверсию бутина-2 в гексаметилбензол [6]; трифенилхром в ТГФ вызывает превращение бутина-2 в 1,2,3,4-тетраметилнафталин.

Хотя реакция Дильса — Альдера рассматривается в гл. 2, «Алкены» (разд. В.2), ниже приведено несколько примеров использования производных дегидробензола в качестве промежуточных соединений (примеры **б**.*2* и **б**.*3*).

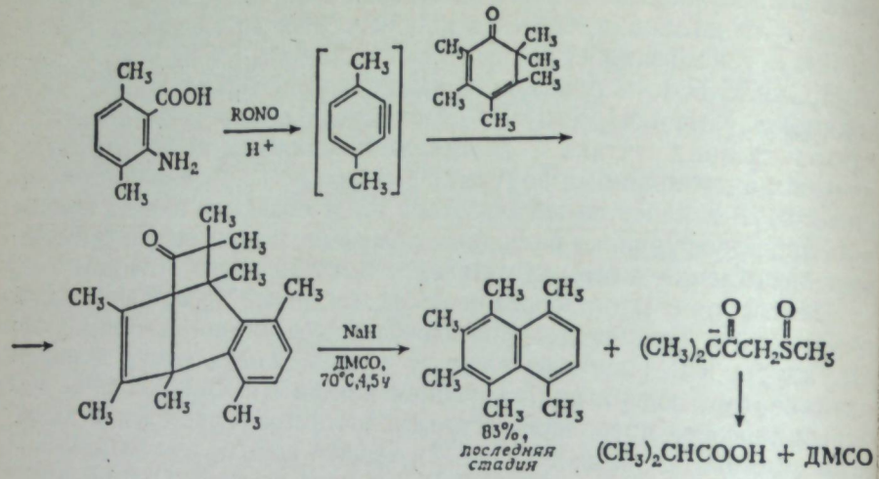
а) Получение гексафенилбензола (84%, т. пл. 454—456 °С, при кипячении тетрафенилциклопентадиенона и толана в бензофеноне при 300°С до посветления окраски и прекращения выделения окиси углерода) [8].

б) Другие примеры. *1) 1,2,3,4-Тетрафенилнафталин* (82—90% из дифенилиодоний-2-карбоксилата и тетрафенилциклопентадиенона в кипящем диэтилбензоле) [9].



2) Триптицен (59% из антраниловой кислоты при медленном ее прибавлении к кипящему раствору амилнитрита и антрацена в метиленхлориде. Избыток антрацена удаляют в виде его аддукта с малеиновым ангидридом) [10].

3) 1,2,3,4,5,8-Гексаметилнафталин [11]



1. *Nieuwland J. A., Vogt R. R.*, The Chemistry of Acetylene, Reinhold Publishing Corp., New York, 1945, Chap. 5.
2. *Hopff H., Gati A.*, Helv. Chim. Acta, 48, 509 (1965).
3. *Blomquist A. T., Maitlis P. M.*, J. Am. Chem., Soc., 84, 2329 (1962).
4. *Furlani A. et al.*, J. Polymer Sci., Part. B, 5, 523 (1967).
5. *Reppe W.*, Acetylene Chemistry, Charles A. Meyer and Co., 25, Vanderbilt Avenue, New York, 17, 1949, p. 133, 182.
6. *Цейсс Г.*, Химия металлоорганических соединений, изд-во «Мир», М., 1964,
7. *Рейхсфельд В. О., Маковецкий К. Л.*, Усп. хим., 35, 510 (1966).
8. *Fieser L. F.*, Org. Syn., 46, 44 (1966).
9. *Fieser L. F., Haddadin M. J.*, Org. Syn., 46, 107 (1966).
10. *Friedman L., Logullo F. M.*, J. Am. Chem. Soc., 85, 1549 (1963).
11. *Hart H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 4554 (1967).

Глава 2

АЛКЕНЫ, ЦИКЛОАЛКЕНЫ И ДИЕНЫ

В настоящей главе приведены основные методы синтеза соединений, содержащих двойную связь. Рассмотрены как типичные методы синтеза, так и последние нововведения, а также методы, имеющие более ограниченное применение.

При дегидратации метод с использованием бисульфата калия, по-видимому, имеет наиболее широкое применение и наиболее надежен; однако осуществление дегидратации в паровой фазе над окисью тория позволяет контролировать ориентацию (разд. А. 1). Использование при дегидрогалогенировании алкоголятов в неполярных растворителях открывает широкие возможности, однако 1,5-диазабицикло-[4,3,0]-нонен-5 (ДБН), возможно, вскоре заставит пересмотреть положение алкоголятов (разд. А. 2). Восстановление ацетиленов представляет собой наиболее распространенный метод получения *цис*-олефинов (разд. Б. 1). *транс*-Изомеры получить легче, поскольку они часто образуются в качестве главных продуктов в большинстве реакций элиминирования и в других реакциях, однако дегалогеналкоксилирование α-алкил-β-хлортетрагидропиранов — надежный метод для получения *транс*-олефинов, которые затем используются для дальнейших превращений (разд. А. 4). Метод с применением фосфоранов — другой метод, позволяющий получать либо *цис*-, либо *транс*-олефины (разд. Д. 2). Если из одного и того же исходного вещества можно получить алкены-1 или алкены-2, то существует ряд методик, чтобы контролировать ориентацию (разд. А. 1, А. 3, А, 8 и особенно А. 16). Для синтеза олефинов с неконцевой двойной связью, по-видимому, все еще наилучшим остается старый надежный способ Боорда (разд. А. 4). Наибольших успехов в развитии новых способов синтеза олефинов, очевидно, можно достигнуть при применении катализатора Циглера (разд. В. 1) и в результате фотохимических реакций (разд. В. 3). Нет сомнения в том, что материал, изложенный в этих разделах, уже устареет ко времени опубликования настоящей монографии. В данной главе также приведен ряд интересных методов, имеющих более узкие границы применения.

Следует сказать несколько слов о самих олефинах. Олефины, не содержащие других функциональных групп — реакционноспо-

собные соединения. Если учесть, что большинство из них являются жидкостями, необходимо соблюдать меры предосторожности при их выделении, очистке и хранении. У авторов имеются некоторые сомнения относительно степени чистоты отдельных олефинов, описанных в настоящей главе.

Ниже приведены ссылки на работы, в которых рассматривается синтез олефинов.

Asinger F., Olefins, Pergamon Press, New York, 1966.
Saunders W. H., Jr., in Patai S., ed., «The Chemistry of Alkenes», Interscience Publishers, New York, 1964, Chapt. 2.

А. ЭЛИМИНИРОВАНИЕ

Реакции элиминирования с образованием олефинов весьма разнообразны в отношении как природы элиминируемой молекулы, так и механизмов элиминирования этих молекул. В данном разделе реакции подразделяются на основании природы элиминируемой молекулы, а их механизмы обсуждаются в соответствующих местах. Обзор механизмов элиминирования см. в работе Банторпа [1].

1. ИЗ СПИРТОВ (ДЕГИДРАТАЦИЯ)

$$RCH_2CHOHR \longrightarrow RCH{=}CHR + H_2O$$

В этом широко применяемом синтезе алкенов из спиртов были использованы весьма разнообразные дегидратирующие агенты. Наиболее часто используются кислоты, например, серная [2, 3], безводная или водная щавелевая [4] или фосфорная [5, 6], кислотные окислы, например фосфорный ангидрид [7, 8], а также основания типа едкого кали [8—10] и соли, такие, как бисульфат натрия или калия [8, 11], а также иод [12], диметилсульфоксид [13], фенилизоцианат [14], N-бромсукцинимид в пиридине [15] или хлорокись фосфора или тионилхлорид [16]. Интересно отметить, что из этих двух хлорангидридов тионилхлорид более сильный реагент, тогда как хлорокись фосфора более специфична. Из всех методов, перечисленных выше, чаще всего применяется дегидратация с бисульфатом калия, особенно при получении стиролов [17]. Дегидратацию обычно проводят в вакууме, чтобы удалять олефин по мере его образования,

$$ArH \longrightarrow ArCOCH_3 \longrightarrow ArCHOHCH_3 \xrightarrow{KHSO_4} ArCH{=}CH_2$$

но можно также экстрагировать его из реакционной смеси, если олефин сравнительно мало летуч (пример а).

Многие спирты успешно дегидратируются, если их пары пропускать над окисью алюминия при 350—400 °С. В случае, например, октанола-2 образуется в основном октен-2, т. е. тот продукт, который следовало ожидать в соответствии с правилом Зайцева (разд. А.2). Как это ни удивительно, но при использовании в качестве катализаторов соединений редкоземельных элементов, например окиси тория, получается продукт, который следовало ожидать по правилу Гофмана [18]

$$\text{октанол-2} \xrightarrow[ThO_2]{\text{350—400 °C, 0,1—0,5 с}} \underset{95—97\%}{\text{октен-1}} + \underset{3—5\%}{\text{октен-2}}$$

Для одноатомных спиртов легкость дегидратации различна; спирты по их способности к дегидратации можно расположить в следующий ряд: третичные > вторичные > первичные. Так, если в качестве дегидратирующего агента использовать серную кислоту, то требуется меньшая концентрация и (или) более низкая температура для третичных спиртов по сравнению со вторичными, и аналогичным образом дегидратацию вторичных спиртов следует проводить в более мягких условиях, чем первичных спиртов. Действительно, в соответствующих условиях можно дегидратировать только ту спиртовую функцию, которая более подвержена атаке

$$(CH_3)_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[-H_2O]{H^+} (CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2OH$$

Образование алкена из первичного спирта с использованием серной кислоты, по-видимому, протекает по механизмам S_N2 и E2 [19]. Стадия S_N2 приводит к иону оксония (I), из которого на стадии E2 образуется алкен (II)

$$CH_3CH_2OH + H_2SO_4 \longrightarrow \underset{\text{I}}{CH_3CH_2\overset{+}{O}H_2} + \overset{-}{H}SO_4$$

$$\overset{-}{H}SO_4 + \underset{\displaystyle H}{\underset{|}{CH_2}}{-}CH_2{-}\overset{+}{O}H_2 \longrightarrow \underset{\text{II}}{CH_2{=}CH_2} + H_2O + H_2SO_4$$

Реакции дегидратации третичных спиртов и в какой-то степени вторичных спиртов протекают по механизмам S_N1 и E1. Так, в случае *трет*-бутилового спирта образовавшийся первоначально ион оксония (III) теряет воду на стадии S_N1 и образует ион карбония (IV), который на стадии E1 дает алкен (V)

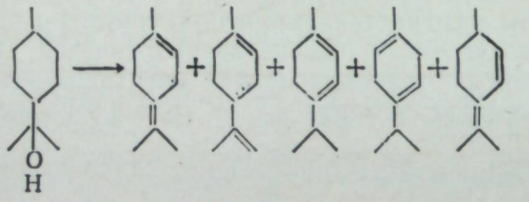
$$\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH_3{-}C{-}OH}} \xrightarrow{H_2SO_4} \underset{\text{III}}{\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH_3{-}C{-}\overset{+}{O}H_2}}} \longrightarrow \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH_3{-}C^+}} \xrightarrow[\displaystyle CH_3]{\text{IV}} \underset{\text{V}}{CH_3{-}C{=}CH_2 + \overset{+}{H}}$$

Кислотная дегидратация спиртов с целью получения определенных олефинов не дает удовлетворительных результатов даже при применении самых мягко действующих катализаторов. Ниже приведены три примера, иллюстрирующие возможные изомеризации:

1. Октанол-1 и фосфорная кислота дают преимущественно октен-2, небольшое количество октена-3 и совсем не дают октена-1 [20].

2. Из 3,3-диметилбутанола-2 (в присутствии любого кислотного дегидратирующего агента) образуются главным образом тетраметилэтилен, 2,3-диметилбутен-1 и следы *трет*-бутилэтилена [21].

3. Утверждение, согласно которому возможна селективная дегидратация α-терпинеола при правильном выборе кислотных катализаторов, было опровергнуто [22], как показано ниже:



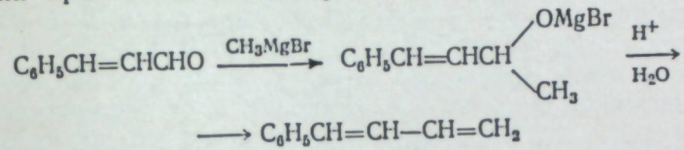
α-терпинеол терпинолен дипентен α- и γ-терпинены $\Delta^{2,4(8)}$-*п*-ментадиен

При действии водного раствора щавелевой кислоты — очень мягкого дегидратирующего агента — выход терпинолена со временем достигает 25%, а затем уменьшается до 10%, а выход дипентена достигает 12% и уменьшается до 5%; последние три продукта преобладают на последних стадиях дегидратации. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании прокаленного бисульфата калия (плавленного до прекращения выделения паров), с которым выход олефина составил 70% (содержание в последнем терпинолена составляло 75%); однако, по данным авторов, прокаленный бисульфат калия вызывает частичное обугливание. Положение, правда, не безнадежно, если хотят получить наиболее термодинамически стабильный продукт (в кислых условиях). Имеются и другие методы разложения (см. следующие разделы); при некоторых из них изомеризация незначительна (разд. Г).

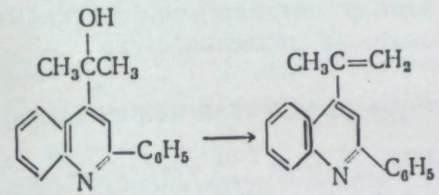
Кроме того, упомянутая выше дегидратация в присутствии окиси тория в проточной системе представляет собой только *цис*-элиминирование, при котором из алканолов-2 образуются только алкены-1. При этом, по-видимому, осуществляется специфическая хемосорбция спирта на решетке окиси тория, в результате чего происходит согласованная дегидратация, причем меньшая алкильная группа лучше вписывается в кристаллическую решетку, чем алкильная группа большего размера (пример в).

Дегидратация альдолей и родственных соединений с образованием алкенов описана в гл. 4 «Спирты», разд. Ж.1 и гл. 10 «Альдегиды», разд. Е.3. Аналогичные дегидратации, протекающие в результате реакций Кневенагеля и Дебнера, рассмотрены соответственно в гл. 14 «Эфиры карбоновых кислот», разд. В.4 и в гл. 13 «Карбоновые кислоты», разд. Г.2.

2,3-Диметилбутадиен-1,3 можно получить из пинакона при действии различных дегидратирующих агентов, таких, как бромистоводородная кислота, окись алюминия и фосфат кальция [23—25] с выходами до 86%. Менее прямой способ синтеза *транс*-1-фенилбутадиена-1,3 (выход 72—75%) состоит в кислотном гидролизе (30%-ная серная кислота) аддукта, образующегося из коричного альдегида и метилмагнийбромида [26] (в качестве ингибитора полимеризации прибавляют следы фенил-β-нафтиламина).



а) Получение 2-фенил-4-изопропенилхинолина. Свежесплавленный бисульфат калия (38 г) и 2-фенил-4-(2-оксипропил)хинолин



(15 г) тщательно перемешивают и быстро переносят в колбу; смесь нагревают при 180 °С в течение 3 ч. По охлаждении смесь подщелачивают водным раствором едкого натра и экстрагируют несколько раз эфиром (суммарный объем 400 мл). Эфирные вытяжки промывают водой, высушивают, упаривают и получают 12 г (86%) тяжелого масла, которое перегоняется при 167 °С/0,13 мм. (Вторичные спирты приведенного выше строения так легко не дегидратируются, но образуют простые эфиры [27].)

б) Получение циклогексена (79—84% из циклогексанола и 85%-ной фосфорной кислоты при 165—170 °С) [6], см. также [28].

в) Получение 4-метилпентена-1. Дегидратацию проводят в проточной системе из стекла пирекс, состоящей из испарителя, трубки с катализатором и ловушки. В качестве катализатора используют 50 г стеклянных шариков диаметром 0,57 мм, покрытых 3 г окиси тория и смоченных 0,5 мл спирта, подлежащего дегидратации. 4-Метилпентанол-2 (1 моль) пропускают со скоростью 60 мл/ч при давлении 100 мм над катализатором, температуру которого поддерживают при 387 °С. Конденсат собирают, высушивают и перегоняют; конверсия в указанный выше алкен-1 составляет 87% (97% алкена-1 и 3% алкена-2) [29].

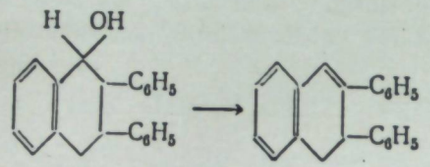
г) Другие примеры. *1) Стильбен* (94% из 2,2-дифенилэтанола и трехбромистого фосфора в бензоле в течение ночи; перегруппиров-

ка протекает также и в присутствии других кислотных реагентов) [30].

2) Тетрафенилэтилен (83% из 1,1,2,2-тетрафенилэтанола и тионилхлорида в хлороформе в течение 1 ч) [31].

3) Пентен-2 (65—80% в результате перегонки смеси равных объемов концентрированной серной кислоты и воды при медленном прибавлении пентанола-2) [3].

4) 2,3-Дифенил-1,2-дигидронафталин (96% из 1-окси-2,3-дифенил-1,2,3,4-тетрагидронафталина при кипячении с реактивом Лукаса в течение 2 ч) [32].

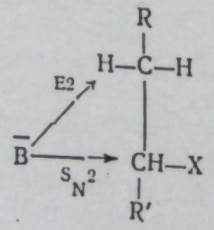


5) 2,3-Диметилбутадиен-1,3 (79—86% из пинакона путем пропускания его паров над активированной окисью алюминия при 420—470 °С и пониженном давлении) [33].

2. ИЗ АЛКИЛГАЛОГЕНИДОВ (ДЕГИДРОГАЛОГЕНИРОВАНИЕ)

$$RCH_2CHXR' \xrightarrow[C_2H_5OH]{KOH} RCH{=}CHR'$$

Дегидрогалогенирование — реакция сложная, вследствие того что возможно протекание либо *цис-*, либо *транс*-элиминирования, а также конкурирующих побочных реакций. Для синтетических целей процесс проводят так, чтобы происходило E2-элиминирование. В переходном комплексе нуклеофильный реагент $\overline{B}$ может



либо отщепить β-протон и тем самым вызвать элиминирование, либо атаковать α-углеродный атом, в результате чего протекает S_N2-реакция. Возможно также α-элиминирование протона

$$CH_3CH_2CH_2CH_2Cl + CH_3ONa \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH{:} \longrightarrow CH_3CH_2CH{=}CH_2$$

С метилатом натрия на 10% проходит α-элиминирование и на 90% — β-элиминирование, что было доказано при работе с дейтерированными соединениями [34]. С более сильными основаниями, такими, как фенилнатрий, α-элиминирование проходит на 94%. Обычно α-элиминирование приводит к тому же продукту, что и β-элиминирование, но в первом случае возможно также образование циклопропанового кольца, если алкилгалогенид имеет разветвленную цепь.

Элиминирование и замещение обычно сопровождают друг друга. Однако если нуклеофил $\overline{B}$ является сильным основанием, то обычно элиминированию благоприятствуют пространственные факторы у α-углеродного атома или в нуклеофиле, наличие электроноакцепторных групп в R и высокая температура. Характер отщепляемого галогена (за исключением фторидов) мало влияет на отношение продуктов элиминирования и сольволиза, однако если отщепляется тозилатная группа, то в условиях S_N2-реакции образуются лишь следы продукта элиминирования [35]

$$н\text{-}C_{18}H_{37}Br \xrightarrow[(CH_3)_3COH,\ 40\ °C]{(CH_3)_3COK} \underset{85\%}{\text{олефин}} + \underset{12\%}{\text{простой эфир}}$$

$$н\text{-}C_{18}H_{37}OTs \xrightarrow[(CH_3)_3COH,\ 40\ °C]{(CH_3)_3COK} \underset{1\%}{\text{олефин}} + \underset{99\%}{\text{простой эфир}}$$

β-Фенилэтилтозилат ($C_6H_5CH_2CH_2OTs$) дает преимущественно продукты элиминирования в результате электроноакцепторной природы фенильной группы и сопряжения двойной связи с бензольным ядром. Действительно, образование стиролов в результате дегидрогалогенирования протекает легко и вызывается большим числом сильных и слабых оснований [17].

Когда могут образоваться сравнительно простые изомерные олефины, то в результате дегидрогалогенирования в нормальных условиях (основанием служит алкоголят) в преобладающих количествах образуется олефин в соответствии с правилом Зайцева [36]

$$2\text{-}C_5H_{11}Br + C_2H_5OK \longrightarrow \underset{\text{олефин по правилу Зайцева, 18\% } цис,\ 51\% \text{ } транс}{CH_3CH_2CH{=}CHCH_3} + \underset{\text{олефин по правилу Гофмана, 31\%}}{CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2}$$

Однако пространственные затруднения в алкильной группе, атакующем нуклеофиле или отщепляемой группе увеличивают тенденцию к элиминированию по Гофману. Например, при реакции третичного галогенида $RCH_2C(CH_3)_2Br$ с этилатом калия выход алкена-1 колеблется от 30% при $R = CH_3$ до 86% при $R = трет\text{-}C_4H_9$ [37]; при реакции *трет*-пентилбромида с алкоголятом калия ROK выходы алкенов-1 следующие: при $R = C_2H_5$ 30%; *трет*-C_4H_9 72,5%; *трет*-C_5H_{11} 77,5%; *трет*-C_7H_{15} 89% [37].

Уже давно известно, что ониевые ионы в качестве отщепляющихся групп при реакции E2 предпочтительно образуют олефин

по правилу Гофмана. Например, из *трет*-$C_5H_{11}N^+(CH_3)_3$ под действием щелочного раствора едкого кали получают 84% олефинов, из которых 93% составляет 2-метилбутен-1 [37]. С другой стороны, недавно было обнаружено, что если элиминируемой группой является фторид-ион, то образуется значительное количество алкена-1 [38]. Сондерс приписывает увеличение выхода образующегося алкена-1 по мере уменьшения размера атома галогена большему карбанионному характеру переходного состояния, связанного с фторид-ионом, но Браун и Климиш [39] в более исчерпывающем исследовании считают, что это обусловлено усилением сольватации с уменьшением величины галогена, поскольку при этом начинают играть роль стерические факторы в отщепляющейся группе. Возможно,

$$2\text{-}C_5H_{11}X \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa} CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2$$

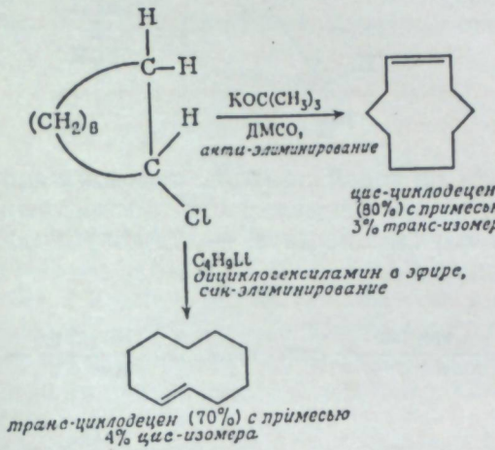
X	F	Cl	Br	I
Выход, %	82	35	25	20

оба объяснения правильны, поскольку направление ориентации зависит не только от пространственных эффектов отщепляющейся группы и нуклеофила, но и от возрастающего карбанионного характера переходного состояния по мере увеличения электроноакцепторного характера отщепляющихся групп и в случае более сильных щелочей. Все эти факторы благоприятствуют отщеплению по правилу Гофмана [40].

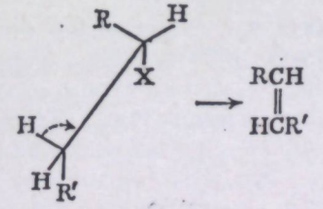
При дегидрогалогенировании циклических соединений преимущественно преобладает *транс*-элиминирование атомов галогена и водорода (см. переходное состояние в начале разд. А. 2), а не ориентация по правилу Зайцева [41]. Однако *транс*-элиминирование атомов галогена и водорода еще не означает, что будет получен *транс*-олефин. Действительно, при дегидрогалогенировании обычно образуются смеси *цис*- и *транс*-олефинов; см. предыдущий пример [36]. Согласно литературным данным [42], термодинамическое равновесие в случае сильнощелочных растворов не благоприятствует исключительному образованию либо *цис*-, либо *транс*-олефина

$$\text{Пентен-1} \xrightarrow[\text{ДМСО, 55 °C}]{\textit{трет}\text{-}C_4H_9OK} \underset{60\ 2\%}{\textit{транс}\text{-пентен-2}} + \underset{36\ 9\%}{\textit{цис}\text{-пентен-2}} + \underset{3{,}1\%}{\text{пентен-1}}$$

Таким образом, приходится применить другие методы синтеза олефинов, чтобы получить чистый *цис*- или *транс*-изомер. Однако известен один интересный и составляющий исключение пример контроля ориентации путем использования соответствующего основания [43]

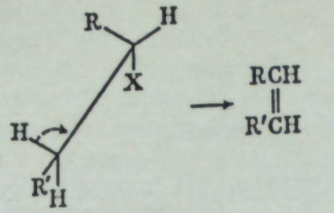


Если в качестве растворителя используют диметилсульфоксид, то основание сильно диссоциировано, что благоприятствует нормальному пути — *анти*-элиминированию. В эфире литиевое основание ведет себя скорее как ионная пара, что способствует *син*-элиминированию. В других примерах наблюдается та же тенденция [44]. Углы между связями обусловливают следующее: могут быть выделены только *цис*-формы циклоолефинов от C_3 до C_7; *цис*-формы циклоолефинов от C_8 до C_{11} термодинамически более стабильны, чем *транс*-формы; *транс*-формы стабильнее *цис*-форм в случае C_{12} и более высокомолекулярных циклоолефинов. При образовании ациклических олефинов достигнуть стереоспецифического дегидрогалогенирования не так легко. Предполагая, что линейное (*транс*) дегидрогалогенирование требует наименьшего количества энергии и что конформация в переходном состоянии ограничена, можно получить *транс*-олефин так, как показано ниже

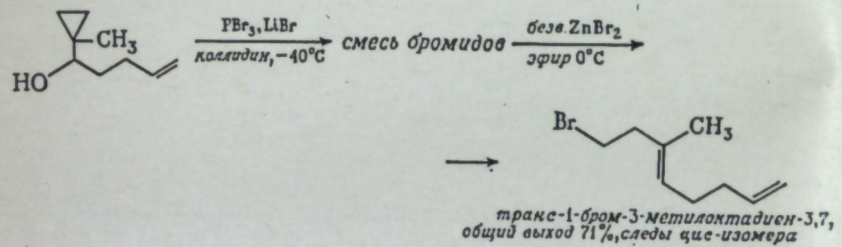


Чем больше стерическое отталкивание между R и R′, тем больше выход *транс*-изомера без примеси продукта с иной конформацией,

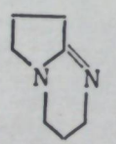
как, например, в случае



Хотя механизм не такой простой, как показано выше, наиболее характерным примером применимости рассмотренных выше принципов является случай, когда R — циклопропильная, а R′—бутенильная группа [45]:

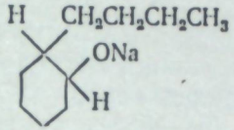


Кроме обычно используемого спиртового раствора едкого кали, применяют также диметиланилин [46], диметилформамид [47], триэтиламин [48], анилин [49], пиридин [50], коллидин [51], хинолин [52], ацетат натрия [53] и окись серебра [54]. Недавно появились сообщения о том, что наиболее универсальным из числа известных агентов дегидрогалогенирования является новое органическое основание 1,5-диазабицикло-[3,4,0]-нонен-5 (ДБН) [55, 62]. ДБН легко синтезировать и в настоящее время он имеется в продаже. Это сильнодействующий агент по отщеплению протонов, и, по-видимому,



его катион образует необычно стабильную ионную пару с отщепляемым галогенидом. Техника работы с ним очень проста, однако проведено еще слишком мало опытов, чтобы этот реагент можно было рекомендовать без всяких ограничений. Действительно, по крайней мере в ограниченном числе случаев 1,5-диазабицикло-[4,5,0]-ундецен-5 более эффективен, чем ДБН (пример б). *трет*-Бутилат калия, помимо уже упомянутых выше преимуществ, является наиболее эффективным реагентом для дегидробромирования α-бромкарбоновых кислот в Δ^2-алкеновые кислоты [56] (пример в.*8*). Бромид лития — карбонат лития в диметилформамиде [57] находит особенно

широкое применение в ряду стероидов, где он обычно имеет преимущества по сравнению с одним бромидом лития [58], а также с коллидином [59]. В случае нереакционноспособных хлоридов, таких, как борнилхлорид и 2,6-дихлоркамфан, наилучшим дегидрогалогенирующим агентом является натриевое производное 2-*н*-бутилциклогексоксида [60]



Дегидрогалогенирование аллилгалогенидов под действием щелочных катализаторов приводит к 1,3-диенам. Например, из 3-хлорциклогексена с диметиланилином образуется циклогексадиен (80%) [46], а из 1-*п*-нитрофенил-4-хлорбутена-2 при действии метанольного раствора едкого кали — 1-(*п*-нитрофенил)бутадиен-1,3 (57—62% в расчете на *п*-нитроанилин, взятый в качестве исходного вещества) [61] (пример в.*4*).

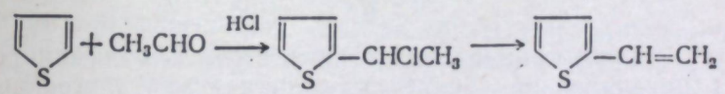
а) Получение октадецена-1 (85% при кипячении *н*-октадецилбромида с 1 н. раствором *трет*-бутилата калия в безводном *трет*-бутиловом спирте при 80 °С в течение 20 ч) [35].

б) Получение гептена-3. Эквимолярные количества 4-бромгептана и ДБН кратковременно нагревают при 80—90 °С и олефин отгоняют; выход 60%. Аналогично при применении 1,5-диазабицикло-[4,5,0]-ундецена-5 выход составляет 91%. В случае других галогеналкилов выходы колеблются от 78 до 91%. Реакцию можно также проводить в диметилсульфоксиде в качестве растворителя [62].

в) Другие примеры. *1) 1-(2-Нафтил)бутен-1* (81% в расчете на 2-*н*-бутилнафталин, который сначала превращают в 1-бром-1-(2-нафтил)бутан, а последний дегидробромируют при нагревании с хинолином при 150—160 °С) [63].

2) 1-Циклогексилциклогексен (90,5% из 1-бром-1-циклогексилциклогексана при кипячении в течение 0,5 ч с анилином в толуоле) [49].

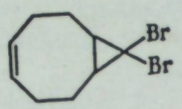
3) 2-Винилтиофен (50—55% из тиофена, паральдегида и кон-



центрированной соляной кислоты; в эту смесь вводят хлористый водород в течение 25 мин при 10—13 °С; на конечной стадии добавляют пиридин и α-нитрозо-β-нафтол (стабилизатор); продукт перегоняют в токе азота при пониженном давлении) [64].

4) 1-(п-Нитрофенил)бутадиен-1,3 (57—62% в расчете на исходный *п*-нитроанилин из 1-(*п*-нитрофенил)-4-хлорбутена-2 и раствора едкого кали в метиловом спирте при 15—30 °С в течение около 30 мин) [61].

5) Метилциклооктатетраен (53% из 9,9-дибромбицикло-[6,1,0]-нонена-4 и *трет*-бутилата калия при 40—45 °С; эта реакция может

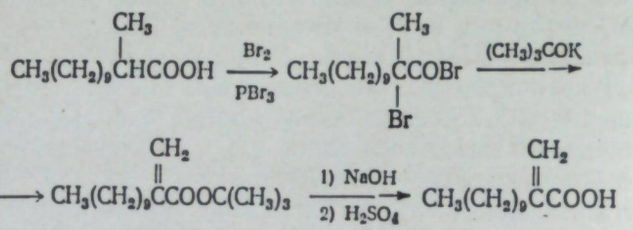


служить примером использования легкодоступных дибромбициклоалканов или дибромбициклоалкенов) [65].

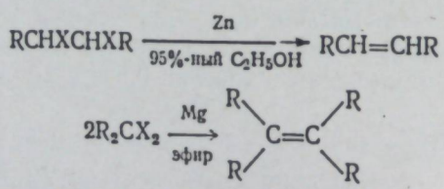
6) Циклогексадиен-1,3 (54—55%, т. кип. 80—83 °С; отгонкой углеводорода, образующегося в результате приливания по каплям 1,2-дибромциклогексана к изопропилату натрия в диметиловом эфире триэтиленгликоля при 110 °С) [66].

7) 2-Метилциклогексен-2-он (43—45% из 2-метил-2-хлорциклогексанона и хлорида лития в диметилформамиде при нагревании до 100 °С) [67]. α-Галогенкетоны также мгновенно дегидрогалогенируются при образовании 2,4-динитрофенилгидразонов [68].

8) 2-Метилендодекановая кислота (35—40% из 2-метилдодекановой кислоты) [69].



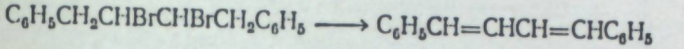
3. ИЗ ДИГАЛОГЕНИДОВ (ДЕГАЛОГЕНИРОВАНИЕ)



а) Из 1,2-дигалогенидов. Этот синтез (*транс*-элиминирование) имеет ограниченное применение, поскольку 1,2-дигалогениды часто получают из соответствующего алкена. Он оказался, однако, полезным при очистке алкенов путем превращения их в дигалогенпроизводные с последующим дегалогенированием. Применялись следующие агенты дегалогенирования: цинк в метиловом спирте со следами хлористого цинка [70] или в этиловом спирте [71, 72], цинк и эфир в присутствии уксусной кислоты [73], иодид натрия в ацетоне [74], магний и иодид магния в сухом эфире [75], тиомочевина [76], триметилфосфит [77], триэтилфосфит [78], трифенилфосфин [79],

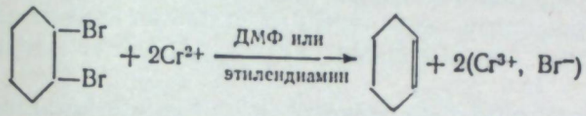
метилсульфинилметид натрия [80], соли хрома(II) [81] и просто нагревание [82].

При нагревании смеси хинолина и дибромида, имеющего водородные атомы по соседству с атомами брома, образуется 1,3-диен [83] (пример **б.4**).



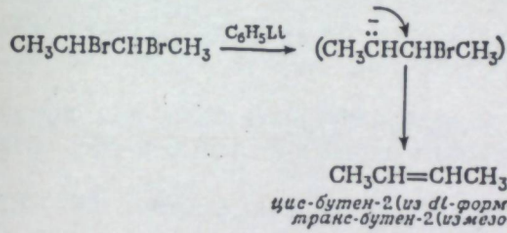
транс-транс-1,4-дифенилбутадиен

Соли хрома(II) в водном растворе диметилформамида [84] или в виде комплекса с этилендиамином [81] позволяют превратить вицинальные дигалогениды в олефины в результате восстановительного элиминирования



циклогексен, 99%

При применении солей хрома(II) [81] или сильных оснований [85] в качестве дегалогенирующих агентов реакция, по-видимому, является стереоспецифической

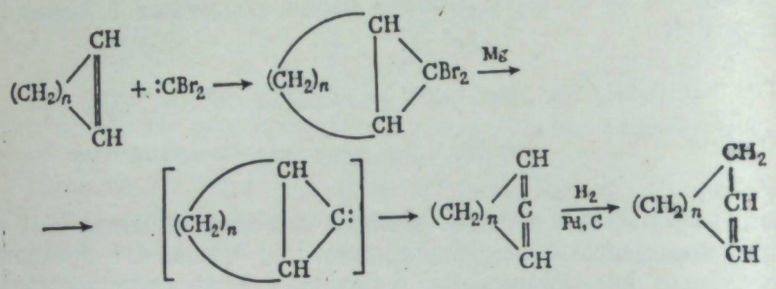


цис-бутен-2 (*из dl-формы*)
транс-бутен-2 (*из мезо-формы*)

б) Из *гем*-дигалогенидов. В этом случае элиминирование протекает, по-видимому, через стадию промежуточного образования карбена [86], хотя, вероятно, возможны и другие механизмы. Некоторые из использованных реагентов, такие, как иодид натрия в ацетоне или пиридине [87], магний в эфире [88] (пример **б.5**) и натриевое производное метилсульфинилметида [86], также вызывают дегалогенирование 1,2-дигалогенпроизводных с удовлетворительными результатами. Для этой цели также использовались пентакарбонил железа [89] и медь [90].

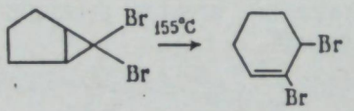
гем-Дигалогенциклопропаны, которые в настоящее время легкодоступны исходя из дигалогенкарбенов и олефинов, являются удобными промежуточными продуктами для удлинения цепи олефина на один

атом углерода через стадию карбена (пример 6.5 и гл. 1 «Алканы» разд. Ж.6).



Интерес представляет также одностадийный процесс с использованием ингредиентов дигалогенциклопропановой реакции, в котором исходными соединениями служат олефин и хлороформ (пример 6.6).

Следует отметить, что некоторые дибромциклопропаны легко претерпевают перегруппировку просто при нагревании, как показано ниже [91]:

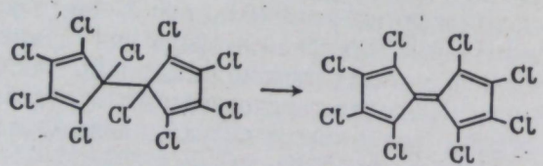


2,3-дибромциклогексен

а) Получение 1,3-дифенилбутена-1 (89% при кипячении 1,3-дифенил-1,2-дибромбутана с цинковой пылью в абсолютном этиловом спирте) [71].

б) Другие примеры. *1) Тетрафенилэтилен* (55—70% при кипячении дифенилдихлорметана в безводном бензоле с медью) [90], см. также [89].

2) Перхлорфульвален (85%, из перхлор-9,10-дигидрофульвалена при нагревании до 250 °С) [82], см. также [78, 92].

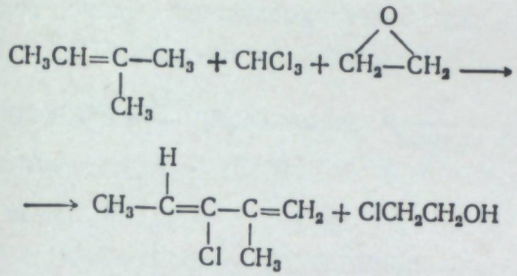


3) Аллен (80% из 2,3-дихлорпропена, цинковой пыли и водного этилового спирта при температуре кипения смеси) [93].

4) транс, транс-1,4-Дифенилбутадиен-1,3 (92% при нагревании 1,4-дифенил-2,3-дибромбутана с хинолином в течение 30 мин при 160 °С) [83].

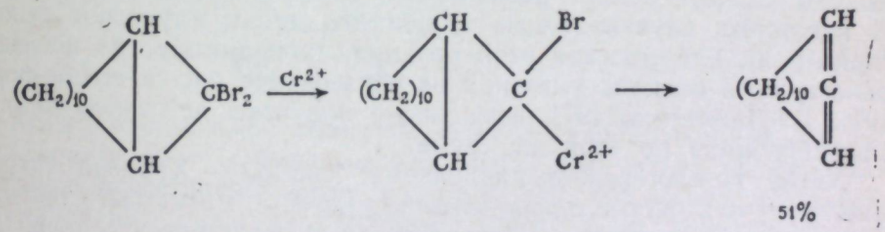
5) Циклононадиен-1,2 (59% при приливании по каплям раствора 9,9-дибромбицикло-[6,1,0]-нонана в эфире к магниевым стружкам в эфире при перемешивании. После индукционного периода протекает быстрая реакция. Возможно, реакцию будет легче контролировать, если до прибавления дибромида магний активировать дибромэтаном) [88].

6) 2-Метил-3-хлорпентадиен-1,3 (104 г при нагревании 84 г



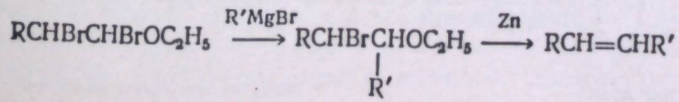
2-метилбутена-2, 180 г хлороформа, 132 г окиси этилена, 2 г тетраэтиламмонийбромида и 0,5 г гидрохинона в течение 10 ч в автоклаве при 150 °С) [94].

7) Циклотридекадиен-1,2. Образование в качестве промежуточного продукта металлоорганического соединения доказано следующим образом: при использовании оптически активного лиганда,

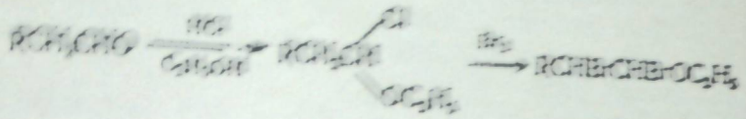


например тартрата, вместе с солью хрома(II) образуются оптически активные аллены. Для этого превращения можно также использовать бутиллитий [95].

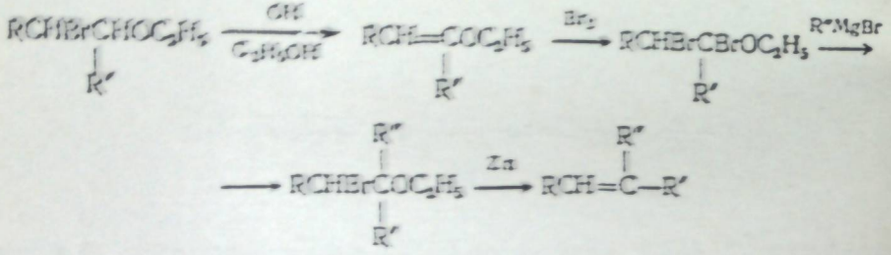
4. ИЗ ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ (РЕАКЦИЯ БООРДА)



Этот синтез [96] имеет значение для получения замещенных алкенов. Преимущество этого метода, несмотря на наличие нескольких стадий, состоит в том, что образуются продукты, строение которых устанавливается самим типом реакции. α,β-Дибромзамещенный эфир может быть получен с выходом 70—90% следующим образом:

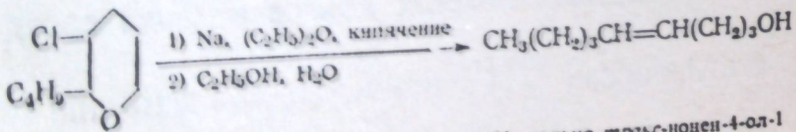


Можно получить еще более замещенные эфиры, если исходить из β-бромэфира.



Получение галогензамещенных эфиров обсуждается в гл. 6, разд. Б.7 и 8. Такие эфиры, а также α,β-дибромэфиры не нужно выделять для этого синтеза. Следует отметить, что реактив Гриньяра реагирует с α-, но не с β-галогеном. Для отщепления брома и этоксигруппы на последней стадии обычно применяют цинк [97, 98]; при этом выходы бывают весьма различными, но иногда достигают 75%. В некоторых случаях следы хлористого цинка улучшают выход (пример а). Стереохимия этой реакции, по-видимому, не исследовалась, хотя имеются указания на образование *цис*- и *транс*-форм [99]. 1,4-Диолефины [97] были также получены действием аллилмагнийбромида по этой же схеме.

Метод дегалогеналкоксилирования Кромби — Харпера позволяет получать чистые *транс*-олефины, которые могут быть превращены в другие чистые *транс*-производные. Этот метод основан на том, что как *цис*-, так и *транс*-α-алкил-β-хлортетрагидропираны превращаются в *транс*-олефины с открытой цепью при действии натрия в эфире [100]. Возможно, образуется натрийалкил, который в результате раскрытия кольца дает алкоксианион. *цис*-Изомер

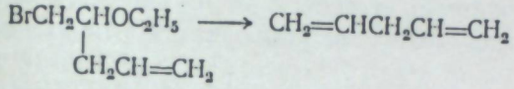


цис или *транс*

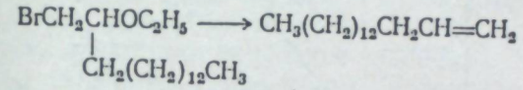
94%, только *транс*-нонен-4-ол-1

можно получить восстановлением соответствующего ацетиленового соединения (разд. Б.1). Возможны значительные вариации в структуре *транс*-производного. Можно изменять алкильную группу в α-положении тетрагидропирана, причем это изменение зависит только от сочетания α,β-дихлортетрагидропирана и реактива Гриньяра, заменять спиртовую группу в продукте реакции на галоген, а галогенпроизводное подвергать различным реакциям замещения.

а) Получение пентадиена-1,4 (72—76% из α-аллил-β-бромэтилэтилового эфира, цинковой пыли и хлористого цинка в бутиловом спирте; реакционную смесь нагревают до тех пор, пока не отгонится диен) [97].

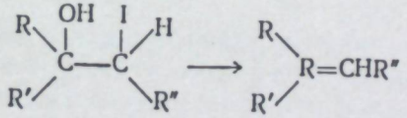


б) Получение гексадецена-1 (62,5% из α-тетрадецил-β-бромэтил-



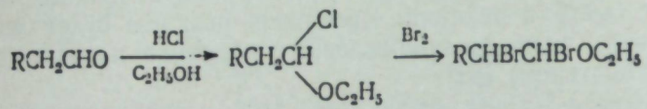
этилового эфира и цинковой пыли в бутиловом спирте при кипячении в течение 24 ч) [98].

5. ИЗ ГАЛОГЕНГИДРИНОВ

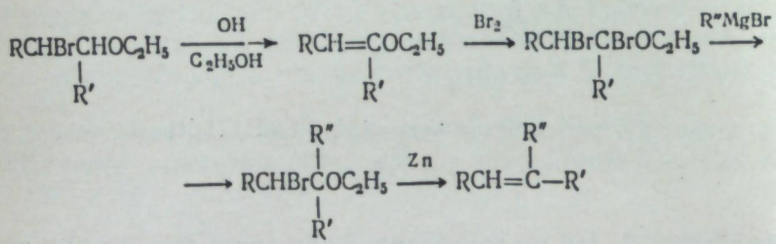


Хотя олефины были получены из хлор- и бромгидринов, однако иодгидрины дают лучшие выходы [101]. Этот метод образования олефинов представляет интерес потому, что, как и при дегидрогалогенировании галогенпроизводных (разд. А.2), элиминирование проходит стереоспецифично. Чтобы не пользоваться хлоргидрином (II), который получают непосредственно из хлоркетона (I), английские исследователи исходили из окиси (III), которую превращали в иодгидрин (IV). Из последнего при действии хлористого олова, хлорокиси фосфора и пиридина получили 80—85% «3-метил-*цис*-пентена-2» (V). Аналогичным образом «3-метил-*транс*-пентен-2» получили с выходом 80—85% из 3-хлор-2-кетобутана; в этом случае на первой стадии вместо метилмагнийбромида использовали этилмагнийбромид. При такой схеме предполагается, что алкильная группа реактива Гриньяра присоединяется преимущественно в

Этот синтез [96] имеет значение для получения замещенных алкенов. Преимущество этого метода, несмотря на наличие нескольких стадий, состоит в том, что образуются продукты, строение которых устанавливается самим течением реакции. α,β-Дибромзамещенный эфир может быть получен с выходом 70—90% следующим образом:

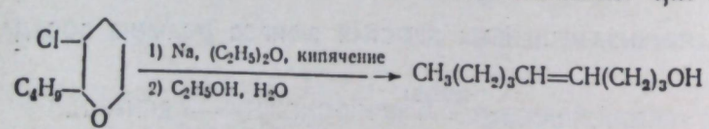


Можно получить еще более замещенные эфиры, если исходить из β-бромэфира.



Получение галогензамещенных эфиров обсуждается в гл. 6, разд. Б.7 и 8. Такие эфиры, а также α,β-дибромэфиры не нужно выделять для этого синтеза. Следует отметить, что реактив Гриньяра реагирует с α-, но не с β-галогеном. Для отщепления брома и этоксигруппы на последней стадии обычно применяют цинк [97, 98]; при этом выходы бывают весьма различными, но иногда достигают 75%. В некоторых случаях следы хлористого цинка улучшают выход (пример а). Стереохимия этой реакции, по-видимому, не исследовалась, хотя имеются указания на образование *цис*- и *транс*-форм [99]. 1,4-Диолефины [97] были также получены действием аллилмагнийбромида по этой же схеме.

Метод дегалогеналкоксилирования Кромби — Харпера позволяет получать чистые *транс*-олефины, которые могут быть превращены в другие чистые *транс*-производные. Этот метод основан на том, что как *цис*-, так и *транс*-α-алкил-β-хлортетрагидропираны превращаются в *транс*-олефины с открытой цепью при действии натрия в эфире [100]. Возможно, образуется натрийалкил, который в результате раскрытия кольца дает алкоксианион. *цис*-Изомер

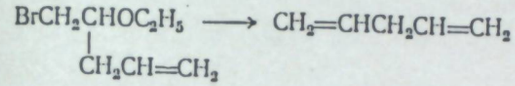


цис или *транс*

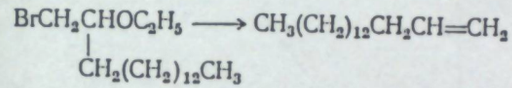
94%, только *транс*-нонен-4-ол-1

можно получить восстановлением соответствующего ацетиленового соединения (разд. Б.1). Возможны значительные вариации в структуре *транс*-производного. Можно изменять алкильную группу в α-положении тетрагидропирана, причем это изменение зависит только от сочетания α,β-дихлортетрагидропирана и реактива Гриньяра, заменять спиртовую группу в продукте реакции на галоген, а галогенпроизводное подвергать различным реакциям замещения.

а) Получение пентадиена-1,4 (72—76% из α-аллил-β-бромэтилэтилового эфира, цинковой пыли и хлористого цинка в бутиловом спирте; реакционную смесь нагревают до тех пор, пока не отгонится диен) [97].

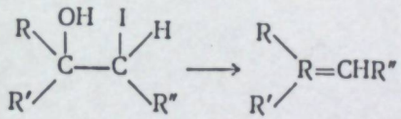


б) Получение гексадецена-1 (62,5% из α-тетрадецил-β-бромэтил-



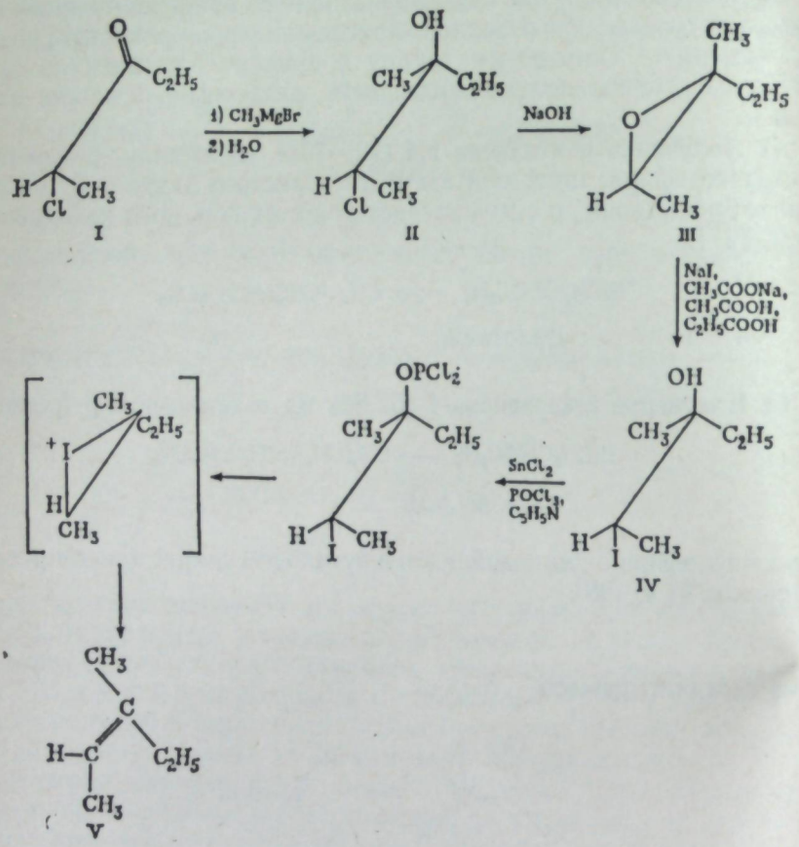
этилового эфира и цинковой пыли в бутиловом спирте при кипячении в течение 24 ч) [98].

5. ИЗ ГАЛОГЕНГИДРИНОВ



Хотя олефины были получены из хлор- и бромгидринов, однако иодгидрины дают лучшие выходы [101]. Этот метод образования олефинов представляет интерес потому, что, как и при дегидрогалогенировании галогенпроизводных (разд. А.2), элиминирование проходит стереоспецифично. Чтобы не пользоваться хлоргидрином (II), который получают непосредственно из хлоркетона (I), английские исследователи исходили из окиси (III), которую превращали в иодгидрин (IV). Из последнего при действии хлористого олова, хлорокиси фосфора и пиридина получили 80—85% «3-метил-*цис*-пентена-2» (V). Аналогичным образом «3-метил-*транс*-пентен-2» получили с выходом 80—85% из 3-хлор-2-кетобутана; в этом случае на первой стадии вместо метилмагнийбромида использовали этилмагнийбромид. При такой схеме предполагается, что алкильная группа реактива Гриньяра присоединяется преимущественно в

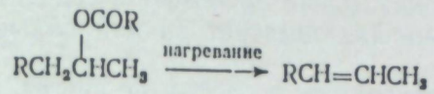
анти-положение к алкильной группе соседнего углеродного атома, согласно правилу Крама [102].



а) Получение «3-метил-*цис*-пентена-2». К смеси 45 г иодида натрия, 4 г ацетата натрия, 40 мл уксусной кислоты и 100 мл пропионовой кислоты при —30 °С прибавляют 22 г 2,3-эпокси-3-метилпентана (III). Смесь выдерживают при температуре от —20 до —30 °С в течение 30 мин, затем ей дают нагреться до 0 °С, выдерживают при этой температуре еще 30 мин, после чего ее выливают в смесь эфира и водного раствора бикарбоната натрия. Эфирный слой промывают небольшим количеством раствора бисульфита натрия, сушат сульфатом магния и выпаривают; выход иодгидрина (IV) 49 г (97%). К нему добавляют охлажденный до 0 °С раствор 70 г безводного хлорида олова(II) в 250 мл пиридина, а затем через 5 мин 18 мл хлорокиси фосфора в 50 мл пиридина. После охлаждения в течение 10—15 мин смесь затвердевает; через 2 ч приливают 300 мл воды. После перегонки получают 15 г (83%) 3-метилпентена-2.

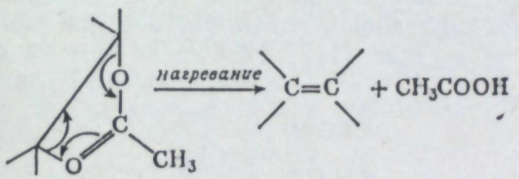
После повторной перегонки, по данным ИК-спектроскопии, продукт содержит 80—85% «3-метил-*цис*-пентена-2» (V) [101].

6. ИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ



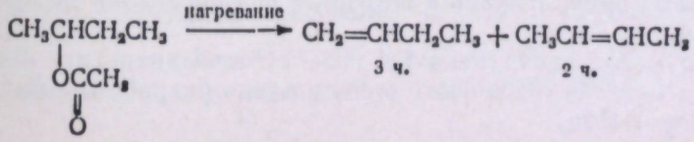
Для получения олефинов был использован ряд сложных эфиров, таких, как ацетаты [103—110], арилсульфонаты [111], стеараты [112], карбонаты и карбаматы [113] и бораты [114]. Отщепление происходило в результате простого нагревания или при действии основания, такого, как амид лития в жидком аммиаке [107], пиридин [112], 2,6-лутидин [108], этилат натрия [110], диметилсульфоксид [111] или едкое кали [109].

Наилучшая методика заключается в пропускании сложного эфира через трубку, наполненную битым стеклом, при 450—600 °С в зависимости от природы сложного эфира (пример а). В результате пиролиза происходит *цис*-элиминирование [115], однако *цис*-олефин не образуется, поскольку свободное вращение атома углерода дает возможность отщепиться различным водородам. Было отме-



чено лишь небольшое различие между атомами водорода, обусловленное объемом заместителей у α- и β-углеродных атомов. Однако в случае алициклических сложных эфиров, когда свободное вращение отсутствует, совершенно очевидно, что *цис*-элиминирование приводит к определенным результатам. Если имеется *цис*-водородный атом, то реакция элиминирования протекает при более низкой температуре и выходы более высокие. Если *цис*-водородный атом отсутствует, то реакция элиминирования протекает труднее.

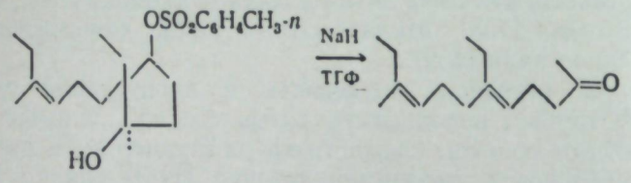
Несмотря на данные, приведенные в более ранних работах, при *цис*-элиминировании в результате пиролиза сложных эфиров не происходит преимущественного образования продуктов по правилу Гофмана или правилу Зайцева. Скорее отщепление водорода подчиняется статистической закономерности, хотя отмечаются и не-



большие отклонения от статистического соотношения. Тем не менее, если олефин устойчив при столь высокой температуре и если нагревание кратковременно, то этот синтез представляет интерес для получения труднодоступных олефинов. В случае недостаточно стойких олефинов пиролиз можно проводить в условиях незначительной конверсии (более низкая температура или бóльшие скорости пропускания).

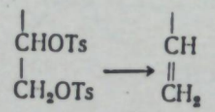
Можно также превратить в олефин не ацетат, а смесь соответствующего спирта и уксусного ангидрида (пример **б.3**).

Ниже приведен необычный пример элиминирования кислоты из сложного эфира, который несколько напоминает реакцию, обратную реакции Принса (гл. 4 «Спирты», разд. Б.4) [116].

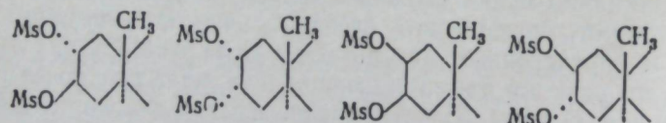


цис — *транс-цис*-6-этил-10-метилдодекадиен-5,9-он-2, 80%

Вицинальные дигалогениды (разд. А.3), вицинальные дитозилаты или димезилаты можно превратить в алкены при действии иодида натрия в ацетоне [117, 118].



Удивительные результаты были получены при применении этой реакции к 2,3-диолам, полученным из 5α-спиростанона-12 [119].

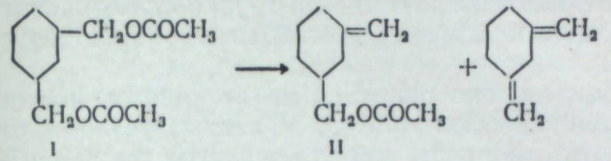


реагируют с NaI — не реагируют с NaI

В результате элиминирования брома от дибромхолестанов можно было ожидать, что последнее из приведенных соединений, *транс*-диаксиальный изомер, легко отщепит две мезильные группы. Однако при действии иодида натрия в ацетоне два первых соединения гладко превратились в олефин, а два последних не претерпели изменений.

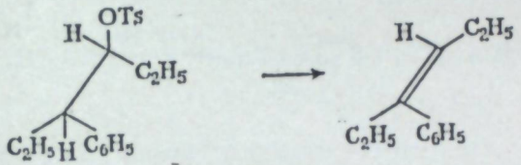
а) Получение пентадиена-1,4 (63—71% из диацетата пентандиола-1,5 при нагревании в азоте в специально разработанном стеклянном приборе) [120].

б) Другие примеры. *1) 1,3-Диметиленциклогексан* (конверсия 61% или выход 94% в расчете на выделенные обратно соединения I и II, для чего 1,3-диацетат по каплям пропускают через трубку,



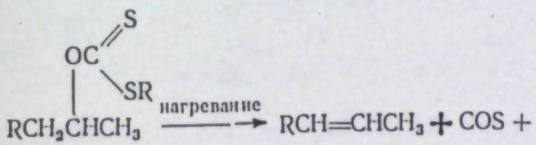
наполненную стеклянными спиралями, при 555 °С в токе азота) [103].

2) 3-Фенил-транс-гексен-3 (85% из *трео*-2-фенил-1-этилбутилтозилата и этилата натрия при кипячении в течение 14 ч; аналогично была получена и *цис*-форма с тем же выходом из *эритро*-тозилата) [110].

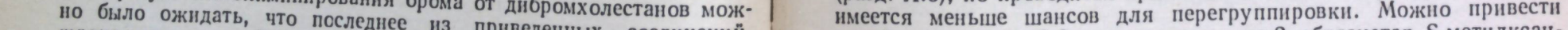


3) Октадецен-1 (68% из раствора октадеканола-1 в 1,5 экв уксусного ангидрида, который пропускают сверху вниз через колонку, наполненную силикагелевой ватой и нагретую до 600 °С; время контакта 2 мин. Конденсат кипятят со спиртовым раствором едкого кали для того, чтобы освободиться от непрореагировавшего сложного эфира) [121].

7. ИЗ КСАНТОГЕНАТОВ (РЕАКЦИЯ ЧУГАЕВА)



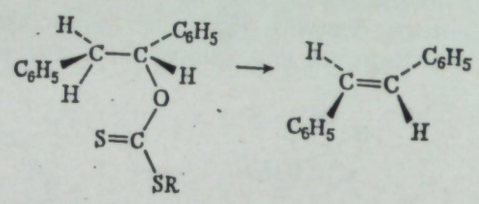
Этот синтез рассмотрен в сравнительно недавно опубликованном обзоре [122]. Реакция аналогична пиролизу сложных эфиров (разд. А.6), но проводится при более низкой температуре и поэтому имеется меньше шансов для перегруппировки. Можно привести такой пример: из 3,3-диметилпентанола-2 образуется S-метилксантогенат с выходом 50% и из последнего получается в свою очередь 3,3-диметилпентен-1 с выходом 67% [123]



Обычно при дегидратации таких разветвленных спиртов образуются смеси алкенов, а не неперегруппированный продукт. Другое преиму-

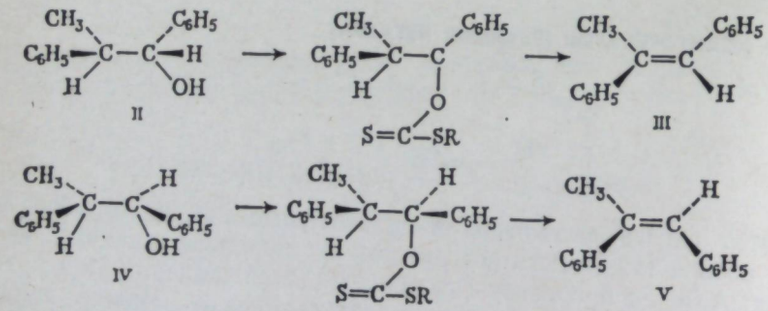
щество ксантогенатного метода состоит в том, что все промежуточные продукты получают в щелочных растворах, а соблюдение этого условия часто бывает желательным. Недостатки метода заключаются в том, что ксантогенаты иногда трудно синтезировать и очистить и что полученный олефин может быть загрязнен серусодержащими примесями.

Метод был широко применен ко вторичным спиртам ациклического и алициклического рядов. Механизм реакции тот же самый, что и приведенный в разд. А.6 для пиролиза ацетатов. В переходном состоянии I β-водородный атом и ксантогенатная группа должны



I

быть копланарными. Так же как и при пиролизе ацетатов, это еще не означает, что получаются *цис*-олефины. Но это помогает предсказать, какой олефин получится при разложении ксантогенатов алициклических спиртов (пример **б**.*3*) и диастереомерных спиртов. Примерами могут служить превращения S-метилксантогенатов *эритро*-(II) и *трео*-1,2-дифенилпропанолов-1 (IV) (пример **б**.*2*) в *транс*-(III) и *цис*-α-метилстильбены (V) соответственно (пример **б**.*2*) [102]



II III IV V

а) Получение циклопентена (70% в виде дибромида; для разложения ксантогената циклопентанола его прибавляют по каплям к кипящему бифенилу; для получения ксантогената смесь гидрида натрия и циклопентанола в эфире кипят 3 ч, затем приливают сероуглерод, кипятят еще 3 ч, после чего приливают иодистый метил и кипятят еще 3 ч) [124].

б) Другие примеры. *1) трет-Бутилэтилен* (58% в результате перегонки ксантогената 3,3-диметилбутанола-2 при атмосферном давлении) [123].

2) транс-α-Метилстильбен (77% из ксантогената *эритро*-1,2-дифенилпропанола-1 нагреванием при 20—22 мм и 130—195 °С; *цис*-изомер, 65%, был получен аналогичным образом из ксантогената *трео*-1,2-дифенилпропанола-1) [102].

3) 3-Бензилциклопентен-1 (90%, чистота 95—98%, пиролизом метилксантогената *цис*-2-бензилциклопентанола-1. При пиролизе эфира метилсернистой кислоты и этого спирта (отщепление по Берти) была получена смесь, содержащая примерно по 48% 1- и 3-бензилциклопентенов) [125].

8. ИЗ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ ГИДРООКИСЕЙ АММОНИЯ (РЕАКЦИЯ ГОФМАНА)

$$RCHN(CH_3)_3OH \xrightarrow{\text{нагревание}} RCH{=}CH_2 + N(CH_3)_3 + H_2O$$

Реакция отщепления описана в обзоре [126]. Хотя она, по-видимому, применялась наиболее широко при определении строения алкалоидов и при изучении реакций элиминирования, иногда ее используют и для синтетических целей. В противоположность правилу Зайцева (разд. А.2), согласно которому в тех случаях, когда возможно образование алкенов-1 или алкенов-2, должны образоваться алкены-2, при разложении четвертичных гидроокисей аммония образуются алкены-1 (правило Гофмана). В настоящее время установлено, что, если действовать *трет*-бутилат-ионом на алкилгалогенид [37, 127] (см. также разд. А.2), алкены-1 образуются в большем количестве, чем алкены-2. Если принять во внимание стадии, необходимые для перехода от амина к четвертичной гидроокиси аммония, то возникает предположение, согласно которому может оказаться более желательным получение алкенов-1 из алкилгалогенидов, а не через стадию первичных или третичных аминов [37, 127] (см. также разд. А.2). Тем не менее выход алкенов-1 при разложении четвертичных аммониевых оснований обычно бывает высоким [128].

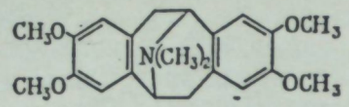
$$ArCH_2NH_2 \xrightarrow[HCHO]{HCOOH} ArCH_2N(CH_3)_2 \xrightarrow{CH_3I} ArCH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3\overset{-}{I} \xrightarrow{Ag_2O} ArCH_2N(CH_3)_3OH$$

$$CH_3CH_2CH_2\underset{\displaystyle +N(CH_3)_3\ I^-}{\underset{|}{C}}HCH_3 \xrightarrow[\text{нагревание}]{C_2H_5ONa} CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2$$

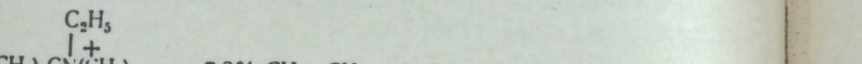
63%; чистота 94%

Если в этой реакции *трет*-бутилат заменить на этилат, то выход алкена-1 достигает 84% и степень чистоты возрастает до 97%. Однако обычно препарат содержит небольшую примесь спирта, отвечаю-

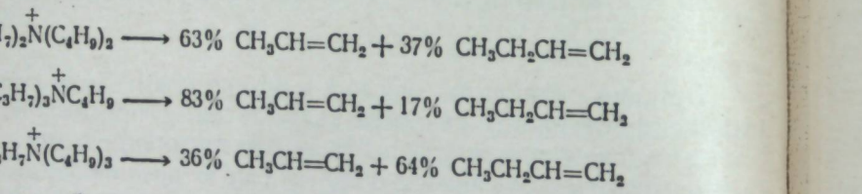
щего получаемому олефину [129]. В случае производных тетрагидрохинолинов и павина образуется только спирт



В противоположность утверждениям, имеющимся в учебниках, не во всех случаях происходит преимущественное отщепление этилена [130]



Из приведенных ниже уравнений видно нивелирующее влияние различных заместителей [131]:

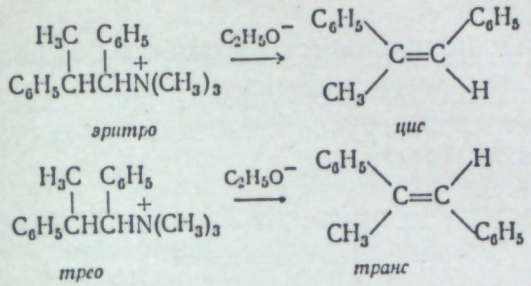


Имеются также более полные данные о составе продуктов расщепления по Гофману [132].

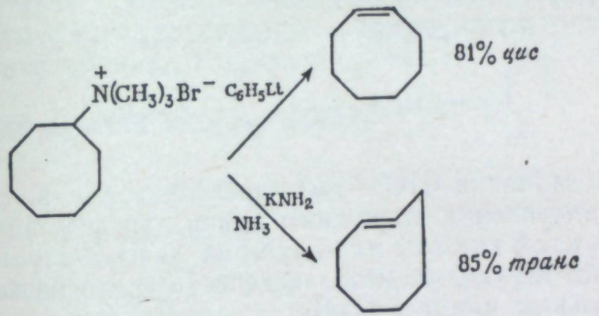
Наиболее целесообразно проводить эту реакцию следующим образом. Водный раствор четвертичной гидроокиси аммония нагревают и упаривают в вакууме до начала разложения. Для того чтобы превратить четвертичную соль аммония в гидроокись, обычно предпочитают использовать гидроксильный ион, однако применялись также амберлит IRA-400(OH) [133], алкоголяты, феноляты и карбонаты [134, 135]. Как правило, при использовании перечисленных выше основных анионов образуется меньше олефина и больше спирта, который является побочным продуктом реакции.

Для успешного протекания реакции элиминирования необходимо, чтобы в четвертичной гидроокиси аммония имелся β-водородный атом. Обычно, хотя и не всегда, реакция протекает по механизму E2, как при реакции отщепления галогеноводорода от галогенидов (разд. А.2). И в данном случае можно отметить как следствие *транс*-элиминирование атома водорода и аминогруппы в случае некоторых диастереомерных четвертичных солей [136]. Интересно заметить, что при использовании *трет*-бутилата вместо этилата из обоих диастереомеров образуется *транс*-олефин.

Реакцию применяли к алифатическим, алициклическим и гетероциклическим аминам. В случае алициклических аминов с семью или меньшим числом атомов углерода в кольце получаются только более устойчивые *цис*-олефины. Но в случае 8-, 9- и 10-членных циклов образуются как *цис*-, так и *транс*-олефины, причем преобладают последние [137—139]. Выходы различные, но чаще удовлетворительные



В видоизмененной реакции Гофмана вместо гидроокиси исходят из четвертичного аммонийбромида [140]. Если, например, взбалтывать триметилциклооктиламмонийбромид с фениллитием в эфире в течение 1 сут, то образуется циклооктен (выход 64%), содержащий



81% *цис*-изомера. С амидом калия в жидком аммиаке при кипячении в течение 4 ч из четвертичной соли выход был 68%; содержание *транс*-циклена в препарате 85% [141].

а) Получение *цис*- и *транс*-циклооктенов. 29,2 г N,N,N-триметилциклооктиламмонийиодида в 150 мл воды перемешивают 4 ч при комнатной температуре с влажной нейтральной окисью серебра, свежеприготовленной из 34 г нитрата серебра. Осадок отфильтровывают, промывают 75 мл воды, фильтрат упаривают при 30 мм (температура бани 65 °С). Остаток — четвертичное основание — нагревают в атмосфере азота при 11 мм (температура бани 105—120 °С). Дистиллят собирают в ловушке, охлаждаемой жидким азотом, и подкисляют разбавленной серной кислотой. После вымораживания водного слоя сухим льдом смесь олефинов отделяют с помощью пипетки и перегоняют на полумикроколонке; выход циклооктена 9,73 г (89%). По данным ИК-спектроскопии смесь состоит из 60% *транс*- и 40% *цис*-циклооктенов [142].

б) Получение гексена-1 (60% из гексиламина, который метилируют диметилсульфатом и едким натром, после чего четвертичную соль сначала нагревают с 20%-ной серной кислотой, а затем с не-

большим избытком гидроокиси бария. Фильтрат упаривают, нагревают с 50%-ным раствором едкого кали и перегоняют. Выход алкенов после очистки 60%) [143].

9. ИЗ β-ДИАЛКИЛАМИНОКЕТОНОВ И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

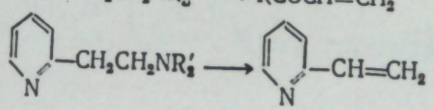
Известно, что диалкиламиногруппы в β-положении по отношению к электроноакцепторной группе легко элиминируются с образованием непредельного соединения

$$R_2NCH_2CH_2Y \overset{B^-}{\rightleftharpoons} R_2NCH_2\bar{C}HY \xrightarrow{BH} CH_2{=}CHY + R_2NH$$

Y = электроноакцепторная группа

Такой распад обусловлен сравнительно большой кислотностью α-водородных атомов. Обычно исходными веществами для получения олефинов по этому методу служат основания Манниха [144] и 2- либо 4-(β-диалкиламиноэтил)пиридины или 2- либо 4-(β-диалкиламиноэтил)хинолины (пример б)

$$RCOCH_2CH_2NR'_2 \longrightarrow RCOCH{=}CH_2$$



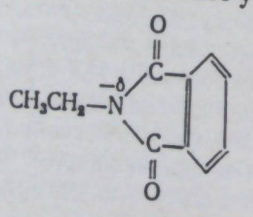
Основания Манниха [145—147] превращаются в кетоалкены в результате отщепления вторичного амина при действии диметиланилина, щавелевой кислоты или даутерма. В ряде случаев β-диалкиламинокетоны могут быть использованы in situ в качестве источника непредельных кетонов [144].

Эта реакция родственна распаду по Гофману. Отщепление от третичного амина протекает с трудом и возможно лишь для соединений с активным атомом водорода у углеродного атома, расположенного рядом с углеродом, при котором находится аминогруппа. Элиминирование в случае четвертичной соли аммония происходит легко и без ограничений.

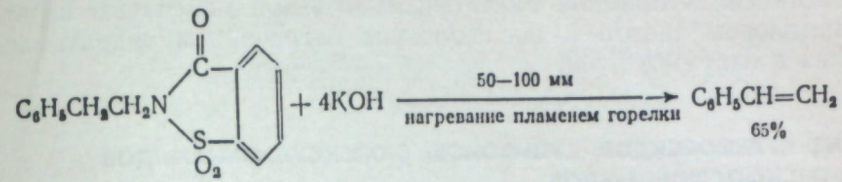
$CH_3CH_2{-}\overset{-\delta}{N}R_2$ трудно

$CH_3CH_2{-}\overset{+}{N}R_3$ легко

Когда электроноакцепторная группа связана с атомом азота, то отщепляющаяся группа должна быть более устойчивой в виде аниона



Это было подтверждено экспериментальным путем [148]

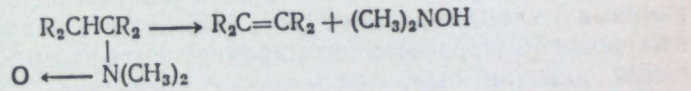


Интересно, вступают ли в эту реакцию амины с менее кислыми β-водородными атомами?

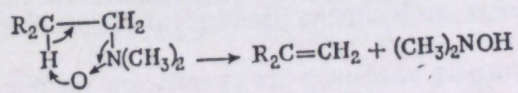
а) Получение α-феноксиакрилофенона. Смесь 50 г (0,186 моля) β-диметиламино-α-феноксипропиофенона и 50 мл диметиланилина кипятят 1 ч с обратным холодильником. Эфирный раствор смеси дважды экстрагируют 400 мл 1 н. соляной кислоты, высушивают и растворитель отгоняют. Остаток кристаллизуют из этилового спирта. Выход акрилофенона 35,4 г (85%) [146].

б) Получение 1-винилизохинолина (70% в результате перегонки 1-β-диметиламиноэтилизохинолина с твердым едким кали и следами N-фенил-β-нафтиламина в вакууме) [149].

10. ИЗ ОКИСЕЙ АМИНОВ (РЕАКЦИЯ КОУПА)



Опубликован обзор [150] по пиролизу окисей по Коупу. Хотя эта реакция имеет менее широкое распространение, чем расщепление по Гофману (разд. А.8), иногда она обладает определенными преимуществами, заключающимися в легкости ее проведения и отсутствии изомеризации. Как и реакция Гофмана, она была применена к ациклическим, алициклическим и гетероциклическим аминам. Обычно для элиминирования соединение подвергают пиролизу при 120—150 °С, но реакцию можно проводить и при 25 °С в безводной смеси диметилсульфоксида и тетрагидрофурана [151]. Механизм реакции, по-видимому, состоит в *цис*-отщеплении, как и в случае пиролиза ксантогенатов (реакция Чугаева) (разд. А.7) и сложных эфиров (разд. А.6)

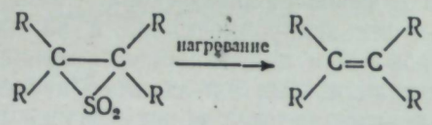


И в этом случае необходимы β-водородные атомы, однако интересно отметить, что в данном случае не наблюдается заметного предпочтения для атаки на β-метильную группу, как в реакции Гофмана [152]. Выходы часто бывают удовлетворительными.

а) **Получение метиленциклогексана** (79—88%, из N,N-диметилциклогексилметиламина окислением 30%-ной перекисью водорода в метиловом спирте и последующим нагреванием гидрата окиси амина в вакууме) [153].

11. ИЗ СУЛЬФОКСИДОВ, СУЛЬФОНОВ, β-ОКСИСУЛЬФИНАМИДОВ И β-ОКСИФОСФОНАМИДОВ

$$RCH_2CH_2SOR \xrightarrow{\text{нагревание}} RCH{=}CH_2 + RSOH$$



$$(CH_3)_2CHSOCH(CH_3)_2 \xrightarrow{трет\text{-}C_4H_9OK} 2CH_3CH{=}CH_2$$

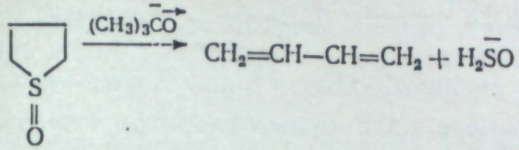
$$(CH_3)_2CHSO_2CH(CH_3)_2 \xrightarrow{трет\text{-}C_4H_9OK} 2CH_3CH{=}CH_2$$

Сульфоксиды и сульфоны можно превратить в олефины, подвергая их пиролизу [154—156] или в результате катализируемого основаниями β-элиминирования [157, 158]. В двух недавно опубликованных подробных работах по пиролизу сульфоксидов с целью получения алкенов было исследовано поведение 1,2-дифенилпропилфенилсульфоксида [154] и 3-фенилпропилметилсульфоксида [155]. При сравнительно низкой температуре реакция стереоспецифична — происходит *цис*-отщепление, как и при пиролизе окисей амина по Коупу (разд. А.10). Поскольку диметилсульфоксид можно конденсировать с рядом олефинов, в результате расщепления продуктов реакции можно получить олефины, содержащие на один атом углерода больше исходных (пример б). Недавно был получен ряд циклоолефинов путем отщепления фенилсульфеновой кислоты C_6H_5SOH [159].

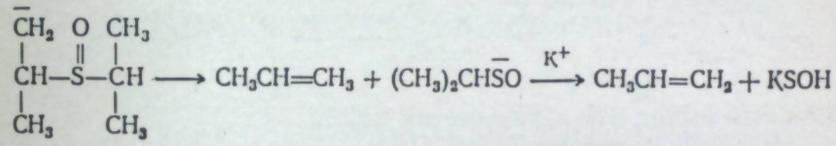
$$RCH_2CH_2SOR \longrightarrow RCH(H)-CH_2(S(O)R) \longrightarrow RCH{=}CH_2 + RSOH$$

Для получения олефинов из сульфонов на последние действуют этилатом натрия в этиловом спирте при температурах от 200 °С и выше [160]. В дальнейшем было установлено [157, 158], что наилучшим реагентом является *трет*-бутилат калия в диметилсульфоксиде. Реагент испытан на ограниченном числе сульфоксидов и сульфонов при 55 °С и в ряде случаев дал прекрасные результаты.

Например, из тетраметиленсульфоксида за 117 ч был получен бутадиен-1,3 с выходом 80%



Сульфоны разлагаются легче, чем сульфоксиды; реакционная способность сульфоксидов убывает в ряду: *трет*-$C_4H_9SOC_4H_9$-*трет* > > *изо*-$C_3H_7SOC_3H_7$-*изо* > *н*-$C_4H_9SOC_4H_9$-*н*. Механизм, приведенный ниже на примере дизопропилсульфоксида, заключается, по-видимому, в том, что в результате отщепления β-водородного атома образуется карбанион (I), от которого отщепляется алкилсульфенатный ион (III), что приводит к образованию алкена (II). Второй моль алкена II образуется при действии реагента на алкилсульфенатный ион

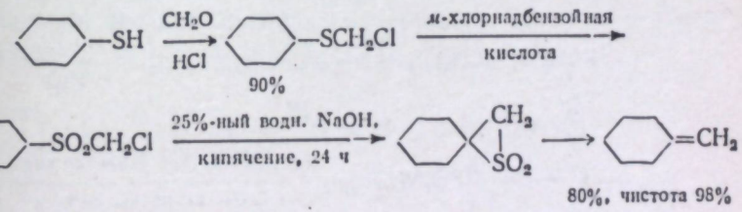


I II III IV

Непредельные углеводороды, в которых двойная связь сопряжена с ароматическим ядром, например такие, как стирол и 1,1-дифенилэтилен, присоединяются к диметилсульфоксиду в щелочных условиях, образуя с почти количественным выходом соответствующие метил-3-арилсульфоксиды, из которых можно получить фенилзамещенные алкены [155].

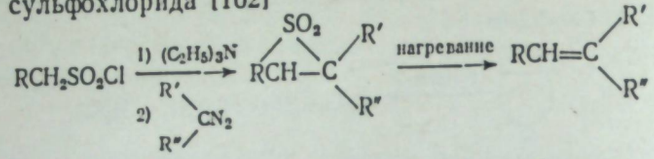
Ниже приведены четыре видоизменения реакции вытеснения двуокиси серы, которые расширяют границы применения реакции.

1. Через хлорметилсульфон (реакция Ромберга — Бекланда) [161]



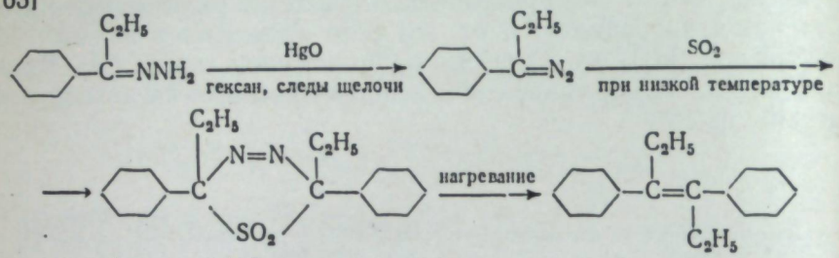
Аналогичным образом из *н*-гексилмеркаптана получили гептен-1 с суммарным выходом 54%. Из α-хлордиэтилсульфона получили с выходом 75% бутен-2 (смесь 78,8% *цис*- и 21,2% *транс*-изомеров) [161]. Эти результаты типичны для реакции Ромберга — Бекланда.

2. Из сульфохлорида [162]



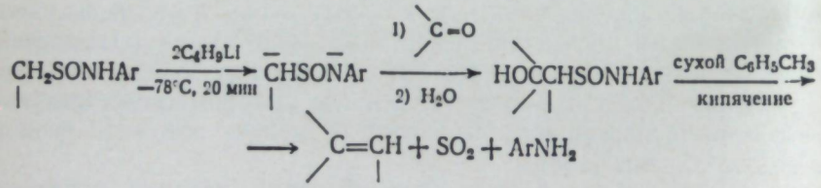
Выходы на примере ряда сульфохлоридов колеблются от 35 до 97% (пример в).

3. Отщепление по Штаудингеру — Пфеннингеру. Эта реакция довольно сложная и пригодна для синтеза весьма разветвленных олефинов. В ней происходят одновременно элиминирование азота и двуокиси серы и сдваивание обоих образовавшихся фрагментов [163]



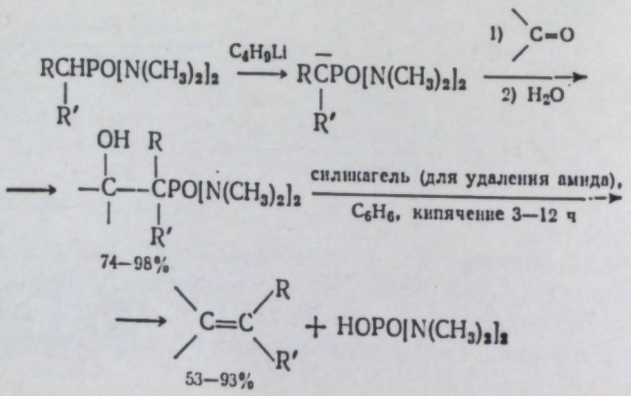
Суммарный выход 8% в расчете на кетон.

4. Из β-оксисульфинамидов [164]. В результате приведенных ниже реакций получают олефины с хорошим выходом



Происходит *цис*-отщепление.

Более разносторонним является расщепление β-оксифосфонамидов [165]

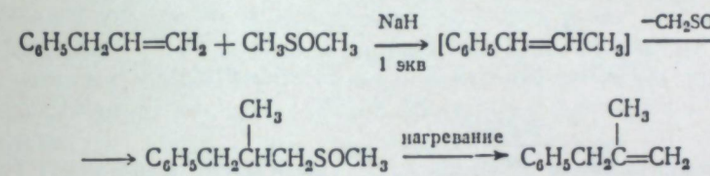


Кроме того, различным образом замещенные β-оксифосфонамиды можно разделить кристаллизацией. Поскольку в случае каждого диастереомера будет происходить *цис*-отщепление, из одного изомера должен образоваться *цис*-олефин, а из другого — *транс*-олефин. *цис*-Фенилпропен-1 был получен с выходом 90% нагреванием соответствующего диастереомера β-оксифосфонамида с т. пл. 80,5—82 °С.

Отщепление от карбонильного соединения и фосфорана, происходящее на промежуточной стадии, рассмотрено в разд. Д.2.

а) Получение пропилена. 2,24 ммоля диизопропилсульфоксида обрабатывают 7 мл 0,6 М раствора *трет*-бутилата калия в диметилсульфоксиде при 55 °С. Через 17 ч, по данным газовой хроматографии и масс-спектрометрического анализа, выход 95 мол. %; при аналогичной обработке диизопропилсульфона в течение 24 ч выход пропилена был количественным [157].

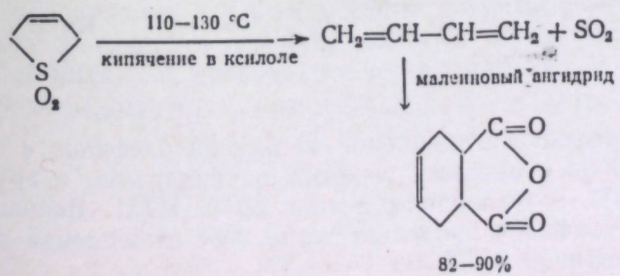
б) Получение 3-фенил-2-метилпропена (92% из аллилбензола и диметилсульфоксида в присутствии гидрида натрия при 25 °С



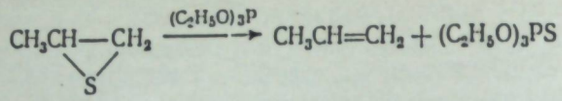
с последующим пиролизом образовавшегося сульфоксида при 165 °С) [155].

в) Получение бензилэтилена. Эфирный раствор диазометана и триэтиламина медленно приливают при охлаждении к β-фенилэтилсульфохлориду. В осадок выпадает хлоргидрат триэтиламина и выделяется азот. После упаривания фильтрата при комнатной температуре остается циклический сульфон (99%), при нагревании которого при 80 °С выделяется сернистый газ и образуется олефин (97%) [162].

г) Получение бутадиена. 3-Сульфолен служит удобным источником бутадиена для его использования в реакции Дильса — Альдера без необходимости его выделения [166]

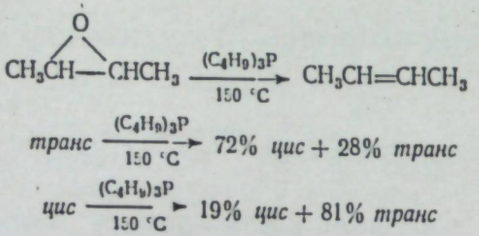


12. ИЗ 1,2-ЭПИТИОАЛКАНОВ ИЛИ ОКИСЕЙ ОЛЕФИНОВ

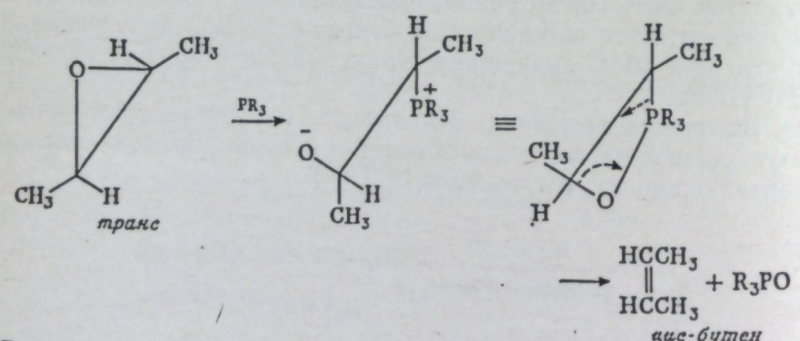


Для удаления серы из 1,2-эпитиоалканов используют никель Ренея или медную бронзу [167], триэтилфосфит [168], трибутилфосфин [169], трифенилфосфин [170], литийалкилы или литийарилы [171]. При использовании первых двух методов выходы превосходны. Последний метод, по-видимому, имеет большую ценность для получения тиолов, особенно тиофенолов. Механизм реакции отщепления при действии триэтилфосфита и литийалкилов или литийарилов обсужден в работах [168, 171].

В случае триэтилфосфита, трибутилфосфина или фениллития отщепление протекает стереоспецифично: из *цис*-эписульфида образуется *цис*-олефин, а из *транс*-изомера — *транс*-олефин. С теми же реагентами окиси олефинов дают почти противоположные результаты [169]; см. также [172].



Очевидно, механизмы реакций отщепления от эписульфидов и эпоксидов должны быть различными; в случае окисей олефинов реакция может протекать следующим образом:



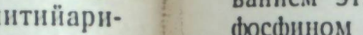
Восстановительное отщепление от окисей олефинов с образованием олефинов с высоким выходом осуществлено в присутствии комплекса Cr^{2+} — этилендиамин при 25 °C [173]. Вообще обессеривание эписульфидов протекает легче, чем отщепление кислорода от окисей олефинов [170].

а) Получение пропилена. Смесь 14,8 г (0,20 моля) 1,2-эпитиопропана и 33,2 г (0,20 моля) триэтилфосфита перегоняют на колонке высотой 30 см с насадкой Фенске в течение 3 ч; за это время температура остатка повышается до 180 °C. Пропилен (97%) улавливают во время перегонки в виде 1,2-дибромпропана в ловушках, являющихся частью прибора [168].

б) Получение тетрафенилэтилена (с почти количественным выходом нагреванием тетрафенилэтиленсульфида в этиловом спирте с никелем Ренея в течение примерно 5 мин) [167].

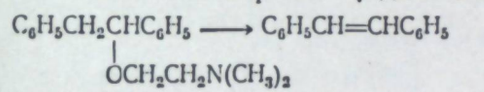
в) Получение этилового эфира коричной кислоты (82% нагреванием этилового эфира β-фенилглицидной кислоты с трифенилфосфином при 125—178 °C в присутствии гидрохинона) [174].

13. ИЗ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ



В ограниченном числе случаев удавалось отщепить спирт от простых эфиров и получить алкены. Обычно в исходном веществе имеются и другие функциональные группы, такие, как амино- [175], карбалкокси- [176] или оксигруппы [177]. Для реакции отщепления применяли следующие реагенты: 20%-ную соляную кислоту [175], метафосфорную кислоту [177] и фосфорный ангидрид [176]. Выходы хорошие.

а) Получение стильбена. Раствор 5 г β-диметиламиноэтил-1,2-

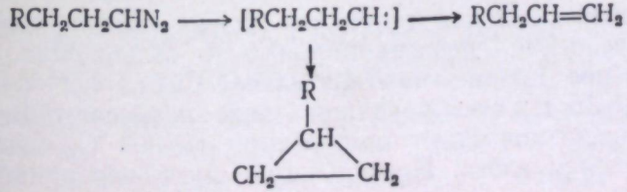


дифенилэтилового эфира в 25 мл 20%-ной соляной кислоты нагревали 1 ч на кипящей водяной бане. Из эфирного экстракта охлажденной смеси, предварительно промытого водой, получили 3,34 г (95%) неочищенного стильбена [175].

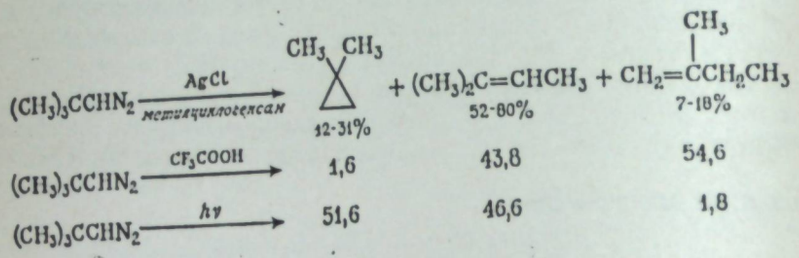
б) Получение этилметакрилата (90% при нагревании этилового эфира α-этоксиизомасляной кислоты с фосфорным ангидридом при 80 °C в течение 2 ч) [176].

14. ИЗ ДИАЗОСОЕДИНЕНИЙ, ТОЗИЛГИДРАЗОНОВ И АНАЛОГИЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

При разложении диазосоединений образуются олефины. Промежуточно получается карбен, который может изомеризоваться или в олефин, или в производное циклопропана

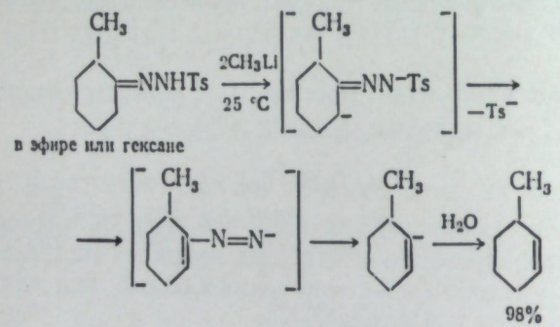


Разветвление цепи благоприятствует увеличению выхода циклопропанового производного. Разложение может быть вызвано нагреванием, кислотой или фотохимическим возбуждением. Хорошим катализатором при термическом разложении служит хлорид серебра. Недавно проведено сравнение различных способов разложения [178]



Суммарные выходы для ряда диазосоединений и солей серебра составляют 60—98%.

Более полезной для получения олефинов является реакция тозилгидразонов с метиллитием [179—182]



Борнен-2 был получен из камфоры с количественным выходом.

В реакции, не связанной с рассмотренной выше, но в которой образование газообразного азота служит движущей силой, азины были превращены в олефины с плохими выходами (пример а).

Диазометан и арилзамещенные диазометаны в присутствии тритилперхлората в качестве катализатора в результате реакции димеризации образуют олефины [183] (пример б)

$$(C_6H_5)_2C{=}\overset{+}{N}{=}\overset{-}{N} \xrightarrow{(C_6H_5)_3CClO_4} (C_6H_5)_2C{=}C(C_6H_5)_2 + N_2$$

Высказано предположение о том, что стадии этой реакции следующие: присоединение, перегруппировка и отщепление.

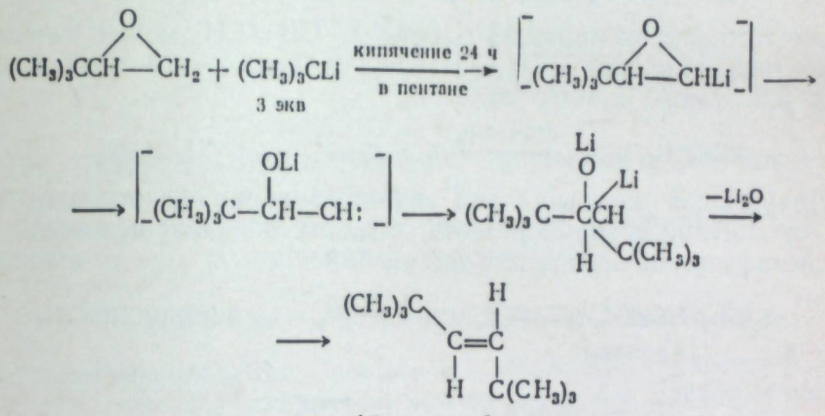
а) Получение 1,2-ди-α-нафтилэтилена. Смесь 3 г α-нафтальдегидазина и 0,15 г активированной меди нагревают до 270 °С, а затем постепенно повышают температуру до 300 °С, следя за скоростью выделения азота. Неочищенную смесь перекристаллизовы-

вают четыре раза из бензола и других растворителей, затем хроматографируют на окиси алюминия и получают 0,3 г ожидаемого продукта с т. пл. 161 °С [184].

б) Получение тетрафенилэтилена (97%; 64,5 ммоля дифенилдиазометана в 100 мл абсолютного эфира приливают к 3,35 ммоля тритилперхлората в 100 мл эфира при 0 °С) [183].

15. ИЗ ЛИТИЙЗАМЕЩЕННЫХ ОКИСЕЙ ОЛЕФИНОВ (ОТЩЕПЛЕНИЕ Li_2O) И ИЗ НЕКОТОРЫХ АНИОНОВ

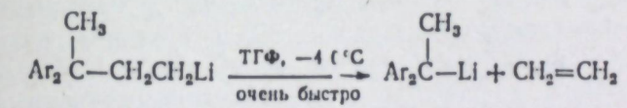
При прибавлении литийалкилов к окисям олефинов протекает необычная реакция отщепления [185].



транс-1,2-ди-*трет*-бутилэтилен

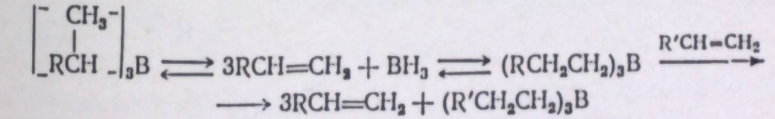
В других случаях выходы колеблются от 39 до 67%, но при действии C_2H_5Li на окись бутена-1 выход был очень низким.

Другая необычная реакция — отщепление этилена от металлоорганических производных, образующих устойчивые анионы [186]



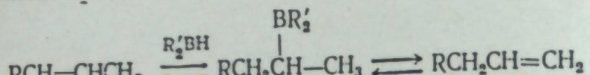
Аналогично образуются также триарилметил- и 9-метил-9-флуоренил-анионы.

16. ИЗ АЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БОРА

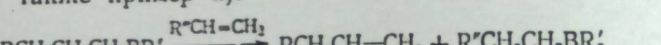


Плодотворные исследования Г. Брауна с сотрудниками в области алкильных производных бора сделали возможным синтез таких олефинов с концевой двойной связью, которые иным путем

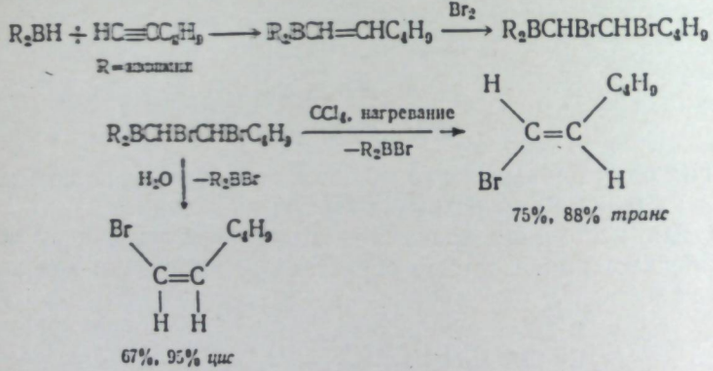
трудно получить. Была использована диссоциация триалкилпроизводных бора с образованием олефинов с последующей рекомбинацией, что приводило к более устойчивым триалкилборам. Наиболее устойчивыми триалкилпроизводными бора являются те, в которых бор связан с концевым атомом углерода; это делает обоснованным предположение о том, что термическая устойчивость триалкилборов определяется стерическим сжатием. Таким образом, эта реакция дает возможность синтезировать алкены-1 из изомерных им алкенов с двойной связью в более центральном положении



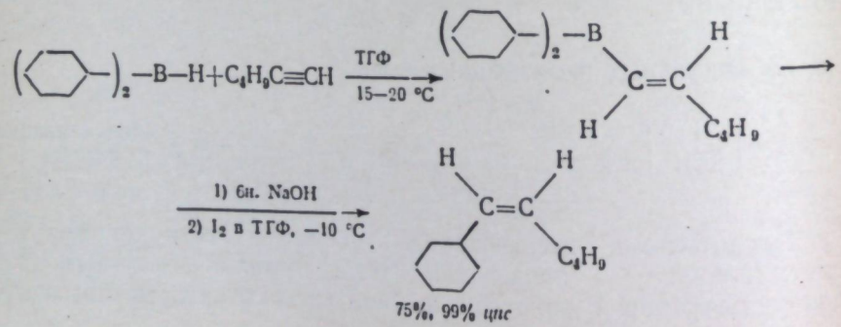
Кроме того, высококипящий олефин $R''CH=CH_2$ может вытеснить более низкокипящий $RCH_2CH=CH_2$ из алкильного производного бора (см. также пример а).



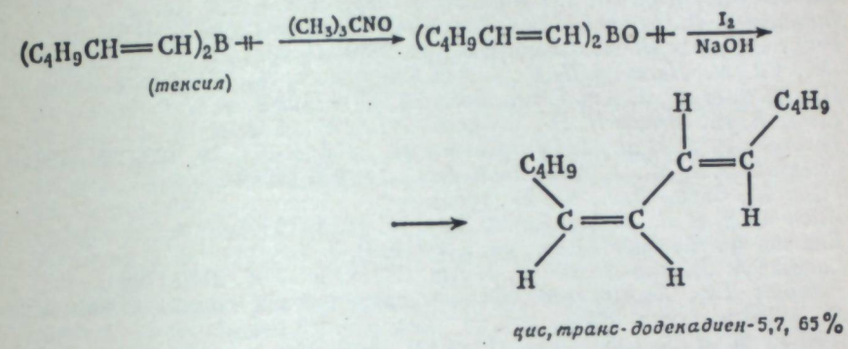
Дальнейшей модификацией является превращение ацетиленовых соединений в винилбромиды; реакция обладает некоторой стереоспецифической избирательностью [187]



Еще более необычное превращение ацетиленового соединения в олефин открыл Цвейфель [188]

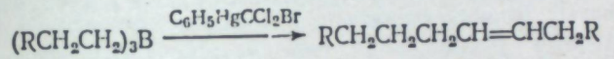


В более поздней работе [189] был предложен селективный окислитель, что дало возможность синтезировать *цис*, *транс*-бутадиены путем сдваивания под действием иода



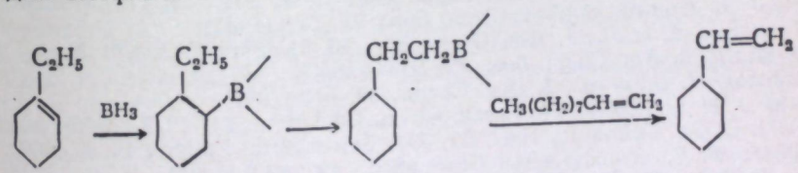
цис,*цис*-Бутадиены можно получить, прибавляя диизобутилалюминийгидрид к диалкилацетиленам [190].

Алкены можно также синтезировать из триорганоборанов при действии на них фенил(бромдихлорметил)ртути [191]



Из три-*н*-гексилборана, например, образуется тридецен-6 (52% *цис*, 48% *транс*) с выходом 58%. Полагают, что механизм реакции заключается в нуклеофильной атаке дихлоркарбена на бор с последующей миграцией алкильной группы от бора к углероду.

а) Получение винилциклогексана. К раствору 100 ммолей 1-этилциклогексена и 30 мл 1 М раствора боргидрида натрия в диглиме добавляют 11 мл 3,65 М раствора трехфтористого бора в диглиме и смесь кипятят 4 ч. Затем добавляют 200 ммолей децена-1 и после кипячения в течение 6 ч смесь подвергают фракционной перегонке на небольшой колонке Вигре; выход $CH_2=CHC_6H_{11}$ 62%. Из 1-метил- или изопропилциклогексенов получены с выходами того же порядка олефины с концевой двойной связью [192].



1. *Banthorpe D. V.*, Elimination Reactions, Elsevier Publishing Co., New York, 1963.
2. *Коулман, Джонстон*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 509; *Аллен Ч. Ф. Х., Конверс*, там же, стр. 207; *Адкинс Г., Цартман В.*, там же, сб. 2, стр. 483.
3. *Норрис*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 335.

4. *Carlin R. B., Constantine D. A.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 50 (1947); *Miller R. E., Nord F. F.*, J. Org. Chem., **15**, 89 (1950).
5. *Levas E.*, Ann. Chim. (Paris), (12), **3**, 145 (1948).
6 *Корсон Б.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 567.
7. *Campbell N., Kidd D.*, J. Chem. Soc., **1954**, 2154.
8. *Bachman G. B., Lewis L. L.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 2022 (1947).
9. *Profft E., Linke H.-W.*, Chem. Ber., **93**, 2591 (1960).
10. *Schick J. W., Hartough H. D.*, J. Am. Chem. Soc., **70**, 1646 (1948).
11. *Dice J. R. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 1738 (1950).
12. *Elsner B. B., Strauss H. E.*, J. Chem. Soc., **1957**, 588.
13. *Traynelis V. J. et al.*, J. Org. Chem., **27**, 2377 (1962); **29**, 123, 221 (1964).
14. *Oroshnik W. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 295 (1952).
15. *Filler R.*, Chem. Rev., **63**, 21 (1963).
16. *Allen W. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 1028 (1955).
17. *Emerson W. S.*, Chem. Rev., **45**, 347 (1949).
18. *Lundeen A. J., Van Hoozer R.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 2180 (1963).
19. *Робертс Дж., Кассерио М.*, Основы органической химии, изд-во «Мир», М., 1968, ч. 1, стр. 357.
20. *Abel E. W. et al.*, Chem. Ind. (London), **1958**, 158.
21. *Whitmore F. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **56**, 1395 (1934).
22. *Rudloff E., von*, Can. J. Chem., **39**, 1 (1961).
23. *Аллен Ч., Белл А.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 187.
24. *Ньютон Л., Кобурн Э.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 189.
25. *Фрейдлин Л. Х., Шарф В. З.*, Изв. АН СССР, ОХН, **1962**, 698.
26. *Грумминт О., Беккер Э.*, Синтезы органических препаратов. ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 504.
27. *Wommack J. B., Pearson D. E.*, unpublished results.
28. *Коулман, Джонстон*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 509; *Waldmann H., Petry F.*, Chem. Ber., **83**, 287 (1950).
29. *Lundeen A. J., Van Hoozer R.*, J. Org. Chem., **32**, 3386 (1967).
30. *Hamrick P. J., Jr., Hauser C. R.*, J. Org. Chem., **26**, 4199 (1961).
31. *Hauser C. R. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 1653 (1956).
32. *Crawford H. M., Nelson H. B.*, J. Am. Chem. Soc., **68**, 134 (1946).
33. [24], стр. 189.
34. *Friedman L., Berger J. G.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 492 (1961).
35. *Arnold R. T. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 3072 (1964).
36. *Brown H. C., Wheeler O. H.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 2199 (1956).
37. *Brown H. C., Moritani I.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 2203 (1956).
38. *Saunders W. H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 2401 (1965); *Bartsch R. A., Bunnett J. F.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 408 (1968).
39. *Brown H. C., Klimisch R. L.*, J. Am. Chem. Soc., **88**, 1425 (1966).
40. *Froemsdorf D. H., Robbins M. D.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 1737 (1967).
41. *Cristol S. J. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 674 (1951).
42. *Schriesheim A. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 2115 (1963); *Smith W. B., Watson W. H.*, J. Am. Chem. Soc., **84**, 3174 (1962).
43. *Traynham J. G., et al.*, J. Org. Chem., **32**, 510 (1967).
44. *Sicher J. et al.*, Collection Czech. Chem. Commun., **31**, 4273 (1966); **32**, 2122 (1967); Chem. Commun., **1967**, 66; 394; Tetrahedron Letters, **1968**, 4269.
45. *Johnson W. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 2882 (1968).
46. *Grob C. A. et al.*, Helv. Chim. Acta, **40**, 130 (1957).
47. *Bernstein S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 2309 (1964).
48. *Price C. C., Judge J. M.*, Org. Syn., **45**, 22 (1965).
49. *Косм А. Н., Грандберг Н. Н.*, ЖОХ, **25**, 2064 (1955).
50. *Эмерсон У., Патрик Т., мл.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1960, сб. 10, стр. 16.
51. *Inhoffen H. H. et al.*, Chem. Ann., **585**, 132 (1954).

52. *Pickering G. B., Smith J. C.*, Rec. Trav. Chim., **69**, 535 (1950).
53. *Кромвелл Н., Крэм Д., Гаррис Ч.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 91.
54. *Steiner U., Schinz H.*, Helv. Chim. Acta, **34**, 1176 (1951).
55. *Eiter K. et al.*, Chem. Ber., **99**, 2012 (1966).
56. *Cason J. et al.*, J. Org. Chem., **18**, 850 (1953).
57. *Joly R. et al.*, Bull. Soc. Chim. France, **1958**, 366.
58. *Holysz R. P.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 4432 (1953).
59. *Plieninger H. et al.*, Chem. Ber., **94**, 2115 (1961); *Corey E. J., Hortmann A. G.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 5736 (1965).
60. *Hanack M. et al.*, Chem. Ber., **95**, 191 (1962); Ann. Chem., **652**, 96 (1962).
61. *Ponn Г., Койпер Ю.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 380.
62. *Oediger H., Möller F.*, Angew. Chem., **79**, 53 (1967).
63. *Pickering G. B., Smith J. C.*, Rec. Trav. Chim., **69**, 535 (1950).
64. [50]. стр. 16.
65. *Gardner P. D. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 3158 (1965).
66. *Schaefer J. P., Endres L.*, Org. Syn., **47**, 31 (1967).
67. *Уорнхоф Э., Мартин Д., Джонсон У.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 77.
68. *Rinne W. W. et al.*, J. Am. Chem. Soc. ,**72**, 5759 (1950).
69. *Аллен Ч., Кальм М.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1960, сб. 10, стр. 37.
70. *Зауер Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 18; *Alfrey T., Jr. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 2097 (1952).
71. *Spoerri P. E., Rosen M. J.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 4918 (1950).
72. *Haszeldine R. N. et al.*, J. Chem. Soc., **1954**, 2040.
73. *Физер Л.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 7, стр. 78.
74. *Физер Л., Физер М.*, Реагенты для органического синтеза, т. II, изд-во «Мир», 1970, стр. 412.
75. *Summerbell R. K., Umhoefer R. R.*, J. Am. Chem. Soc., **61**, 3016 (1939).
76. *Ibne-Rasa K. M. et al.*, Chem. Ind. (London), **1966**, 1418.
77. *Dershowitz S., Proskauer S.*, J. Org. Chem., **26**, 3595 (1961).
78. *Mark V.*, Tetrahedron Letters, **1961**, 333.
79. *Tung C. C., Speziale A. J.*, J. Org. Chem., **28**, 1521 (1963).
80. *Gardner P. D. et al.*, Chem. Ind. (London), **1965**, 345.
81. *Singleton D. M., Kochi J. K.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 6547 (1967); **90**, 1582 (1968).
82. *McBee E. T. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4942 (1955).
83. *Домбровский А. В., Терентьев А. П.*, ЖОХ, **26**, 2776 (1956).
84. *Castro C. E., Kray W. C.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 2768 (1963).
85. *Winkler H. J. S., Winkler H.*, Ann. Chem., **705**, 76 (1967).
86. *Gardner P. D. et al.*, Chem. Ind. (London), **1965**, 766.
87. *Gorvin J. H.*, J. Chem. Soc., **1959**, 678.
88. *Gardner P. D., Narayana M.*, J. Org. Chem., **26**, 3518 (1961).
89. *Coffey C. E.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 1623 (1961).
90. *Бэкас Р., Мэтлэк Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 460.
91. *Sonnenberg J., Winstein S.*, J. Org. Chem., **27**, 748 (1962).
92. *Mark V.*, Org. Syn., **46**, 93 (1966).
93. *Cripps H. N., Kiefer E. F.*, Org. Syn., **42**, 12 (1962).
94. *Finger C. et al.*, пат ФРГ 1235293 2/III 1967 [C.A., **67**, 9353 (1967)].
95. *Nozaki H. et al.*, Tetrahedron Letters, **1968**, 2087.
96. *Boord C. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **52**, 3396 (1930); *Schmitt C. G., Boord C. E.*, ibid., **54**, 751 (1932); *Soday F. J., Boord C. E.*, ibid, **55**, 3293 (1933).
97. *Грумминт О., Будевиц Э., Чудд Ч.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 40.
98. *Niemann C., Wagner C. D.*, J. Org. Chem., **7**, 227 (1942).

99. *Crombie L.*, Quart. Rev. (London), **6**, 131 (1952).
100. *Green N. et al.*, J. Med. Chem., **10**, 533 (1967).
101. *Cornforth J. W. et al.*, J. Chem. Soc., **1959**, 112.
102. *Cram D. J., Elhafez F. A. A.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 5828 (1952).
103. *Bailey W. J., Economy J.*, J. Org. Chem., **23**, 1002 (1958).
104. *Stewart J. M. et al.*, J. Org. Chem., **25**, 913 (1960).
105. *Alexander E. R., Mudrak A.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 1810 (1950).
106. *Emerson W. S.*, Chem. Rev., **45**, 347 (1949).
107. *Hamrick P. J., Jr., Hauser C. R.*, J. Org. Chem., **26**, 4199 (1961).
108. *Blickenstaff R. T., Chang F., C.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 2726 (1958).
109. *Eglinton G., Whiting M. C.*, J. Chem. Soc., **1950**, 3650.
110. *Cram D. J. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2293 (1953).
111. *Nace H. R.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 5428 (1959).
112. *Davis M. A., Hickinbottom W. J.*, J. Chem. Soc., **1957**, 1998.
113. *O'Connor G. L., Nace H. R.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2118 (1953).
114. *O'Connor G. L., Nace H. R.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 1578 (1955).
115. *DePuy C. H., King R. W.*, Chem. Rev., **60**, 431 (1960).
116. *Siddall J. B. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 6224 (1968).
117. *Bladon P., Owen L. N.*, J. Chem. Soc., **1950**, 598.
118. *Foster A. B., Overend W. G.*, J. Chem. Soc., **1951**, 3452.
119. *Slates H. L., Wender N. L.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 3749 (1956).
120. *Бенсон Р., Мак-Кузик Б.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1960, сб. 10, стр. 68.
121. *Aubrey D. W. et al.*, Chem. Ind. (London), **1965**, 681.
122. *Нэс Г. Р.*, Органические реакции, изд-во, «Мир», М., 1965, сб. 12, стр. 71.
123. *Schurman I., Boord C. E.*, J. Am. Chem. Soc., **55**, 4930 (1933).
124. *Roberts J. D., Sauer C. W.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3925 (1949).
125. *McNamara L. S., Price C. C.*, J. Org. Chem., **27**, 1230 (1962).
126. *Кон А. К., Трумбулл Э. Р.*, Органические реакции, изд-во «Мир», М., 1965, сб. 11, стр. 327.
127. *Brown H. C., Moritani I.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 4112 (1953).
128. *Feit I. N., Saunders W. H., Jr.*, Chem. Commun., **1967**, 610.
129. *Baumgarten R. J.*, J. Chem. Ed., **45**, 122 (1968).
130. *Freedman L. D.*, J. Chem. Ed., **43**, 662 (1966).
131. *Smith P. A. S., Frank S.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 509 (1952).
132. *Banthorpe D. V. et al.*, J. Chem. Soc., **1960**, 4054.
133. *Weinstock J., Boekelheide V.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2546 (1953).
134. *Hanhart W., Ingold C. K.*, J. Chem. Soc., **1927**, 997.
135. *Ingold C. K., Patel C. S.*, J. Chem. Soc., **1933**, 68.
136. *Cram D. J. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 790 (1956).
137. *Ziegler K., Wilms H.*, Ann. Chem., **567**, 1 (1950).
138. *Blomquist A. T. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 3643 (1952).
139. *Cope A. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 1628 (1955); **81**, 3153 (1959); **82**, 1744 (1960).
140. *Rabiant J., Wittig G.*, Bull. Soc. Chim. France, **1957**, 798.
141. *Wittig G., Polster R.*, Ann. Chem., **612**, 102 (1958).
142. *Cope A. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 3212 (1953).
143. *Braun J., von, Anton E.*, Chem. Ber., **64**, 2865 (1931).
144. *Блик Ф. Ф.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 399.
145. *Hagemeyer H. J., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 1119 (1949).
146. *Wright J. B.*, J. Org. Chem., **25**, 1867 (1960).
147. *Cardwell H. M. E.*, J. Chem. Soc., **1950**, 1056.
148. *Baumgarten R. J., DeChristopher P. L.*, Tetrahedron Letters, **1967**, 3027.
149. *Boekelheide V., Sieg A. L.*, J. Org. Chem., **19**, 587 (1954).
150. [126], стр. 372.
151. *Cram D. J. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **84**, 1734 (1962).
152. *Cope A. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 4720 (1957).

153. *Кон А., Цизанек Э.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1961, сб. 11, стр. 35.
154. *Kingsbury C. A., Cram D. J.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 1810 (1960).
155. *Walling C., Bollyky L.*, J. Org. Chem., **29**, 2699 (1964).
156. *Varghа L. V., Kovács E.*, Chem. Ber., **75**, 794 (1942).
157. *Hofmann J. E. et al.*, Chem. Ind. (London), **1963**, 1243.
158. *Wallace T. J. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 2739 (1963).
159. *Kice J. L., Campbell J. D.*, J. Org. Chem., **32**, 1631 (1967).
160. *Fenton G. W., Ingold C. K.*, J. Chem. Soc., **1930**, 705.
161. *Paquette L. A.*, Accounts Chem. Research, **1**, 209 (1968); J. Am. Chem. Soc., **86**, 4383 (1964).
162. *Opitz G., Fischer K.*, Angew. Chem., **77**, 41 (1965).
163. *Inhoffen H. H. et al.*, Ann. Chem., **694**, 19 (1966).
164. *Corey E. J., Durst T.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 5548, 5553 (1968).
165. *Corey E. J., Kwiatkowski G. T.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 6816 (1968).
166. *Sample T. E., Hatch L. F.*, J. Chem. Ed., **45**, 55 (1968).
167. *Schönberg A., Frese E.*, Chem. Ber., **95**, 2310 (1962).
168. *Schuetz R. D., Jacobs R. L.*, J. Org. Chem., **23**, 1799 (1958); **26**, 3467 (1961).
169. *Boskin M. J., Denney D. B.*, Chem. Ind. (London), **1959**, 330.
170. *Davis R. E.*, J. Org. Chem., **23**, 1767 (1958).
171. *Bordwell F. G. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 1082 (1954).
172. *Neureiter N. P., Bordwell F. G.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 578 (1959).
173. *Kochi J. K. et al.*, Tetrahedron, **24**, 3503 (1968).
174. *Wittig G., Haag W.*, Chem. Ber., **88**, 1654 (1955).
175. *Sperber N. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 3068 (1950).
176. *Weizmann Ch. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **70**, 1153 (1948).
177. *Viscontini M., Köhler H.*, Helv. Chim. Acta, **37**, 41 (1954).
178. *Kirmse W., Horn K.*, Chem. Ber., **100**, 2698 (1967).
179. *Shapiro R. H., Heath M. J.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 5734 (1967).
180. *Shechter H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 5736, 7112 (1967).
181. *Bartlett R. K., Stevens T. S.*, J. Chem. Soc., (C), **1967**, 1964.
182. *Wilt J. W., Chenier P. J.*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 7366 (1968).
183. *Whitlock H. W., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., **84**, 2807 (1962).
184. *Малкес Л. Я., Шубина Л. В.*, ЖОХ, **32**, 287 (1962).
185. *Crandall J. K., Lin L.—H. C.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 4527 (1967).
186. *Fischer H. P. et al.*, Chimia, **22**, 338 (1968).
187. *Brown H. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 4531 (1967); **81**, 1512 (1959).
188. *Zweifel G. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 3652 (1967).
189. *Zweifel G. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 6243 (1968).
190. *Wilke G., Müller H.*, Ann. Chem., **629**, 222 (1960).
191. *Seyferth D., Prokai B.*, J. Am. Chem. Soc., **88**, 1834 (1966).
192. *Brown H. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 567 (1967).

Б. ВОССТАНОВЛЕНИЕ

1. ИЗ АЦЕТИЛЕНОВ

$$RC{\equiv}CR + H_2 \xrightarrow{[Pd-BaSO_4} RCH{=}CHR \ (цис)$$

$$RC{\equiv}CR \xrightarrow{LiAlH_4} RCH{=}CHR \ (транс)$$

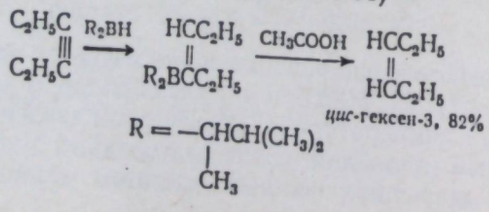
Каталитическое гидрирование ацетиленов до олефинов рассмотрено в работах [1, 2]. Наилучшим катализатором для гидрирования при комнатной температуре и атмосферном давлении является дезактивированный палладий. Этот благородный металл на карбонате кальция, дезактивированный ацетатом свинца и хинолином

(катализатор Линдлара) [3], получил довольно широкое распространение, хотя тот же металл на сульфате бария, дезактивированный равным по весу количеством чистого синтетического хинолина, обладает лучшими свойствами как в отношении легкости приготовления, так и в воспроизводимости результатов [4]. Для частичного восстановления ацетиленовых спиртов предпочитают палладий на карбонате бария, дезактивированный едким кали в порошке [5]. Недавно было показано, что весьма перспективным катализатором является борид никеля, названный P-2, который получают взаимодействием боргидрида натрия с ацетатом никеля в этиловом спирте [6]. Он обладает избирательным действием и весьма незначительной способностью вызывать изомеризацию. При гидрировании гексина-3, например, в присутствии этого катализатора получают 98—99% *цис*-гексена-3. Можно также использовать для гидрирования при комнатной температуре и атмосферном давлении различные формы никеля Ренея [7—9], но, как правило, подобные катализаторы менее эффективны, чем дезактивированный палладий. Такие металлы, как платина, родий и рутений, не обладают селективностью при таком восстановлении.

Тройная связь гидрируется в присутствии палладия или никеля легче любой другой функциональной группы. Адсорбция тройной связи на катализаторе, по-видимому, настолько сильна, что при соответствующих количествах катализатора и субстрата все остальные группы будут вытеснены. Обычно берут 1—2% катализатора от веса субстрата [1]. В случае дизамещенного ацетилена в результате избирательного гидрирования образуется почти исключительно *цис*-олефин; в мягких условиях не происходит ни миграции двойной связи, ни изомеризации.

Этот синтез был использован, также и для получения этиленовых производных. Например, из соответствующих производных ацетилена был синтезирован ряд непредельных соединений: кислоты [9], спирты [8, 10], сложные эфиры [4, 10], циклические ацетали [11] и эфиры енолов [12].

Другой метод превращения алкинов в *цис*-алкены с хорошими выходами заключается в промежуточном образовании продукта присоединения к диалкилборану [13] с объемистыми алкильными группами. При действии уксусной кислоты при 0 °C непредельное соединение бора распадается и образуется *цис*-олефин. Алкины можно также превратить в *цис*- и *транс*-алкены через дибромид продукта присоединения борана (разд. А.16)



Чистые *транс*-олефины можно получить также восстановлением ацетиленов натрием в жидком аммиаке [7], литием в жидком аммиаке [14] или алюмогидридом лития в тетрагидрофуране [15]. В последнем случае в более поздних работах рекомендуют проводить реакцию при более высокой температуре [16]; реакция протекает ступенчато.

$$LiAlD_4 + HC{\equiv}CH \longrightarrow LiAlD_3CH{=}CHD \xrightarrow{D_2O} DCH{=}CHD$$

Интересно отметить, что при частичном каталитическом гидрировании циклинов в присутствии палладия на карбонате бария получаются *цис*-циклены, тогда как при гидрировании натрием в жидком аммиаке — *транс*-изомеры [17].

Ацетилены можно также восстанавливать солями хрома(II) (пример в.2).

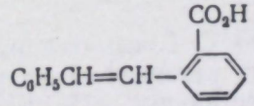
а) Получение *цис*-олефина (общий метод). 10 г ацетиленового соединения в 75—100 мл метилового спирта гидрируют при комнатной температуре и атмосферном давлении над 200 мг 5% палладия на сульфате бария [18], предварительно дезактивированного путем прибавления 200 мг (5—6 капель) чистого синтетического хинолина к реакционной смеси. После поглощения 1 экв водорода реакция резко замедляется и *цис*-олефин получают с прекрасным выходом [1].

б) Получение *трео-транс*-1,3-диокси-2-аминогептадецена-4 (70% при кипячении *трео*-1,3-диокси-2-аминогептадецина-4 в тетрагидрофуране с алюмогидридом лития в течение 4 ч) [15].

$$C_{12}H_{25}C{\equiv}CCHOHCHNH_2CH_2OH \longrightarrow \overset{C_{12}H_{25}CH}{\overset{\|}{H}CCHOHCHNH_2CH_2OH}$$

в) Другие примеры. *1) Диэтилвинилкарбинол* (82% восстановлением 0,2 моля диэтилэтинилкарбинола в присутствии 0,034 г 5% палладия на карбонате бария в 50 мл гексана при давлении водорода 2,8 атм и температуре ниже 40 °C, чтобы предотвратить более глубокое восстановление) [10].

2) о-Карбокси-транс-стильбен (85% из 0,15 г 2-карбоксидифенилацетилена в 10 мл диметилформамида, к которому добавляют



раствор 0,43 г пентагидрата сульфата хрома(II) в 30 мл воды и 50 мл диметилформамида. Раствор окрашивается сперва в красный, а затем через 3 дня в зеленый цвет. Реакционную смесь разбавляют эфиром, эфирные вытяжки экстрагируют водным раствором бикарбоната натрия и после подкисления получают ожидаемую кислоту). В тех же условиях изомер с 4-карбоксильной группой не восстанавливается [19].

3) транс-Гексен-3 (96%, препарат содержит около 4% *цис*-изомера; из 85 ммолей алюмогидрида лития в 50 мл тетрагидрофурана и 50 мл диглима; смесь нагревают для удаления части растворителя до тех пор, пока температура жидкости не достигнет 138 °С, после чего приливают 50 ммолей гексина-3 и смесь кипятят 4,5 ч) [20].

2. ИЗ ДИЕНОВ

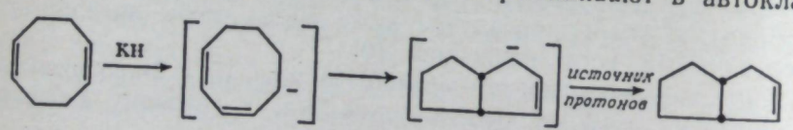
Частичное восстановление ацетиленов имеет важное значение и широко используется, поскольку оно дает возможность синтезировать *цис*-олефины. Что же касается частичного восстановления диенов, то оно находит ограниченное применение и им пользуются редко. Восстановление проводят водородом в присутствии никеля или хромита цинка [21]. Сопряженные диены можно восстановить также гидридами металлов. Гидрид калия — достаточно сильный восстановитель, и им можно восстановить диены до предельных углеводородов, однако в случае гидрида натрия восстановление можно остановить на стадии олефина. По-видимому, любое сопряженное непредельное соединение может быть восстановлено с помощью гидридов, однако можно подобрать условия и так, чтобы избежать восстановления двойной связи [22]

$$\underset{2{,}9\ г}{C_6H_5CH{=}CHCO_2CH_3} + \underset{0{,}7}{LiAlH_4} \xrightarrow[60\ ^\circ C,\ 14{,}5\ ч]{45\ мл\ C_6H_6} \underset{\text{коричный спирт, 73\%, чистота 96\%}}{C_6H_5CH{=}CHCH_2OH}$$

Если в качестве растворителя вместо бензола использовать эфир, то образуется $C_6H_5CH_2CH_2CH_2OH$.

При восстановлении гидридами может пройти изомеризация аниона (пример а).

а) Получение бицикло-[3,3,0]-октена-2. Смесь 0,02 моля гидрида калия и 4,7 моля циклооктадиена-1,5 перемешивают в автоклаве



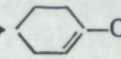
в течение 10—11 ч при 190 °С. Смесь охлаждают, декантацией жидкость отделяют от гидрида калия и ее фракционируют. Выход неочищенного препарата составляет 94% [23].

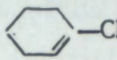
3. ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПО БЕРЧУ)

Щелочные металлы в жидком аммиаке или аминах являются высокоэффективными восстановителями [24]. Очень важно удалить соли железа, которые часто содержатся в неперегнанном жидком аммиаке, поскольку они ингибируют восстанавливающее действие

натрия или калия и промотируют образование амида металла [25]. Примеры восстановления литием и этиламином приведены ниже. К жидкому амину прибавляют спирт в качестве буфера, чтобы сделать протоны более доступными для того, чтобы прервать реакцию на стадии дигидросоединения или чтобы предотвратить изомеризацию.

$$\underset{\text{циклогексен, 51\%}}{C_6H_8} \longrightarrow \underset{17\%}{C_6H_{10}} + C_6H_{12}$$

$$C_6H_5C_2H_5 \longrightarrow \underset{\text{1-этилциклогексен, 44\%}}{\text{}}-C_2H_5 + \underset{24\%}{C_6H_{11}C_2H_5}$$

$$C_6H_5COCH_3 \longrightarrow \underset{\text{метилциклогексен-1-илкарбинол, 65\%}}{\text{}}-CHOHCH_3$$

Чаще используют металлический литий, но калий обладает более избирательным действием при синтезе 1-алкилциклогексенов [26]. В качестве растворителя следует предпочесть этилендиамин ввиду его высокой температуры кипения, что дает возможность варьировать температуру в более широких пределах (пример **б.***1* и *2*).

а) Получение 5,8-дигидро-α-нафтола. 0,75 моля α-нафтола растворяют в жидком аммиаке, добавляют 3 г-атома лития в виде небольших кусочков, чтобы реакционная смесь не сильно кипела. Раствор становится темно-синим, и к нему по каплям прибавляют 3 моля абсолютного этилового спирта. После улетучивания аммиака продукт реакции растворяют в воде и осторожно подкисляют: выход 97—99% [27].

б) Другие примеры. *1)* $\Delta^{9,10}$*-Окталин* (97% из 0,2 моля тетралина в 375 мл сухого этилендиамина; при 100 °С медленно прибавляют 1,6 моля лития; вероятно, препарат содержит небольшие количества и других изомеров) [26, 28].

2) 1,4-Ди-трет-бутилциклогексен [44% (содержит 12% исходного вещества) из 1,4-ди-*трет*-бутилбензола в этилендиамине в результате прибавления к нему лития при 100 °С в атмосфере азота] [29].

4. ИЗ БЕНЗОИНОВ

$$ArCOCHOHAr \xrightarrow[H_2]{Zn + HCl} ArCH{=}CHAr$$

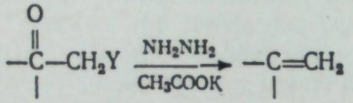
В ограниченном числе случаев удалось получить стильбены восстановлением бензоинов. В наиболее интересном случае *цис-n,n'*-дифенилстильбен был синтезирован восстановлением *n,n'*-дифенилбензоина цинковой пылью, тогда как при восстановлении амальгамированным цинком продуктом восстановления оказался *транс-n,n'*-дифенилстильбен [30] (примеры **а, б**).

а) Получение *цис-п,п'*-дифенилстильбена. В смесь 1,5 г *п,п'*-дифенилбензоина и 1 г цинковой пыли в 19 мл спирта при перемешивании и кипячении пропускают хлористый водород и водород в течение 2,5—3 ч. После разбавления водой выпадает желтый осадок, который отфильтровывают, промывают водой и высушивают. После перекристаллизации из бензола и возгонки в вакууме получают *цис*-стильбен (84,6%), т. пл. 221—222 °С [30].

б) Получение *транс-п,п'*-дифенилстильбена (82% из смеси *п,п'*-дифенилбензоина, амальгамированного цинка и соляной кислоты в спирте, причем через смесь в течение 1 ч пропускают водород) [30].

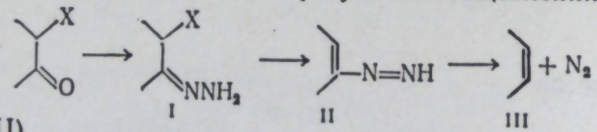
в) Получение *транс*-стильбена (53—57% восстановлением бензоина амальгамой цинка и соляной кислотой при температуре ниже 15 °С) [31].

5. ИЗ КЕТОНОВ (ВОССТАНОВЛЕНИЕ — ОТЩЕПЛЕНИЕ ПО КИЖНЕРУ)



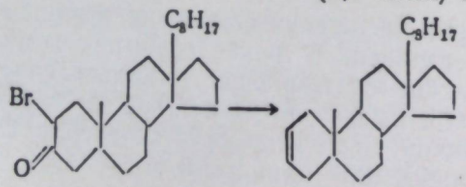
В случае нормального восстановления по Кижнеру карбонильная группа восстанавливается до метиленовой. Протекающая иногда побочная реакция приводит к образованию олефина. Эта реакция отщепления была изучена [32, 33] для соединений, в которых Y — галоген, замещенная аминогруппа, остаток простого эфира или тиоэфира. Выходы при реакции отщепления невысокие. Наилучший выход (71%) был получен исходя из α-фторхолестанона-2 в результате прибавления α-галогенкетона к двухфазной системе из кипящего циклогексена или циклогексана и взятого в избытке гидразингидрата и ацетата калия в качестве буфера [33]. Выход уменьшается с увеличением атомного веса галогена и в случае α-иодхолестанона-2 равен 54%.

Высказано предположение [33], что реакция протекает через гидразон (I), от которого отщепляется галогеноводород, а образовавшийся алкенилдиимид (II) в результате отщепления азота дает



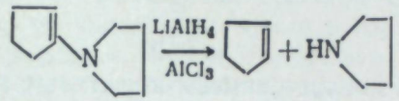
алкен (III).

а) Получение холестена-2. К 13 мл (0,4 моля) гидразингидрата,

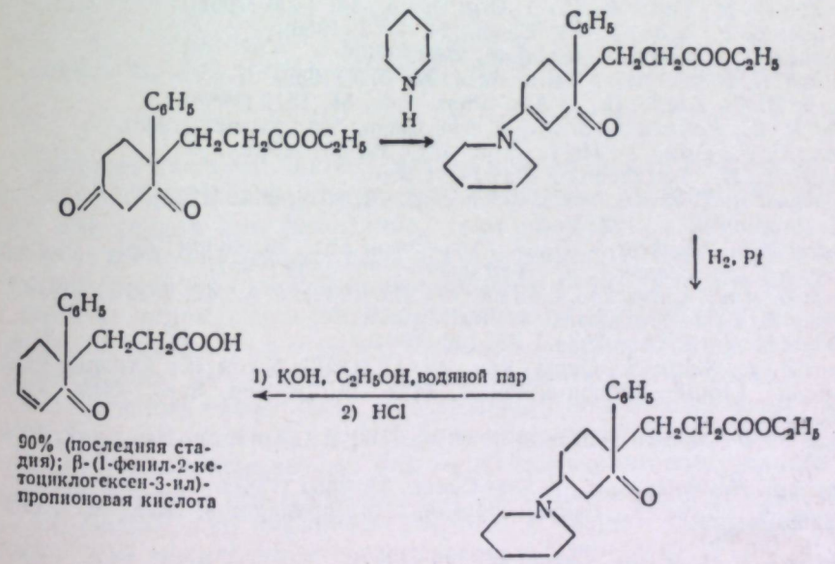


2 г (20 ммолей) ацетата калия и 10 мл циклогексена при температуре кипения смеси прибавляют 2,004 г (4,3 ммоля) α-бромхолестанона-2 в 30 мл циклогексена в течение 10 мин при перемешивании, после чего эту температуру поддерживают еще в течение 30 мин; затем смесь охлаждают, экстрагируют смесью эфира и воды, эфирный слой высушивают, растворитель отгоняют и остаток растворяют в гексане. Раствор пропускают через колонку с окисью алюминия, предварительно промытую кислотой (препарат фирмы «Мерк»), и растворитель отгоняют. Выход холестена-2 995 мг (64%), т. пл. 72—74 °С [33].

6. ИЗ ЕНАМИНОВ

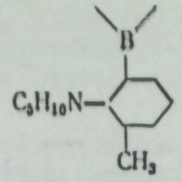


Енамины восстанавливают до алкенов алюмогидридом лития и хлористым алюминием [34] или каталитическим гидрированием над платиной с последующей обработкой спиртовым раствором едкого кали и водяным паром [35]. Более высокие выходы (85—98%) получают, превратив сначала исходное вещество в боран с последующей обработкой карбоновой кислотой [36] (пример б). Поскольку енамины получают из карбонильных соединений, этот метод ценен тем, что дает возможность синтезировать циклоалкены из кетонов. Наличие в цикле двух карбонильных групп дает возможность ввести одну двойную связь [35]



а) Получение циклопентена. Енамин в эфире кипятят с 1 молем алюмогидрида лития и 1 молем хлористого аллила в течение 5—24 ч. Смесь подкисляют холодной соляной кислотой, экстрагируют эфиром, от экстракта отгоняют растворитель, остаток перегоняют и получают циклопентен (83%) [34].

б) Получение 3-метилциклогексена. Смесь 1-пирролидиноциклопентена, метилциклогексанона и пирролидина обрабатывают боргидридом натрия и трехфтористым бором в диглиме и получают производное боргидрида



Приливают уксусную кислоту, смесь кипятят и получают 3-метилциклогексен с выходом 95% [36].

1. *Augustine R. L.*, Catalytic Hydrogenation, Marcel Dekker, New York, 1965, p. 69.
2. *Rylander P. N.*, Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals, Academic Press, New York, 1967, p. 59.
3. *Lindlar H.*, Helv. Chim. Acta, **35**, 446 (1952); *Lindlar H., Dubuis R.*, Org. Syn., **46**, 89 (1966).
4. *Cram D. J., Allinger N. L.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 2518 (1956).
5. *Tedeschi R. J., Clark G., Jr.*, J. Org. Chem., **27**, 4323 (1962).
6. *Brown H. C., Brown C. A.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 1005 (1963).
7. *Campbell K. N., Eby L. T.*, J. Am. Chem. Soc., **63**, 216 (1941).
8. *Harper S. H., Smith R. J.*, J. Chem. Soc., **1955**, 1512.
9. *Hoxton D. R., Davis R. H.*, J. Org. Chem., **16**, 1405 (1951).
10. *Hennion G. F. et al.*, J. Org. Chem., **21**, 1142 (1956).
11. *Newman H.*, Chem. Ind. (London), **1963**, 372.
12. *Heusser H. et al.*, Helv. Chim. Acta, **33**, 370 (1950).
13. *Brown H. C., Zweifel G.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 1512 (1959).
14. *Dear R. E., Pattison F. L. M.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 622 (1963).
15. *Jenny E. F., Druey J.*, Helv. Chim. Acta, **42**, 401 (1959).
16. *Slaugh L. H.*, Tetrahedron, **22**, 1741 (1966).
17. *Blomquist A. T. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 3636; 3643 (1952).
18. [1], Appl. 4B, p. 152.
19. *Castro C. E., Stephens R. D.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 4358 (1964).
20. *Magoon E. F., Slaugh L. H.*, Tetrahedron, **23**, 4509 (1967).
21. *Natta G. et al.*, Chim. Ind. (Milan), **29**, 235 (1947); C.A., **42**, 5839 (1948).
22. *Snyder E. I.*, J. Org. Chem., **32**, 3531 (1967).
23. *Slaugh L. H.*, J. Org. Chem., **32**, 108 (1967).
24. *Birch A. J., Smith H.*, Quart. Rev., **12**, 17 (1958); *Smith H.*, Organic Reactions in Liquid Ammonia, Vol. 1, John Wiley and Sons, New York, 1963, Pt. 2.
25. *House H. O.*, Modern Synthetic Reactions, W. A. Benjamin, New York, 1965, p. 70.
26. *Slaugh L. H., Raley J. H.*, J. Org. Chem., **32**, 2861 (1967).
27. *Гутше Ч., Петер Г.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 66.
28. *Wender I. et al.*, J. Org. Chem., **22**, 891 (1957).

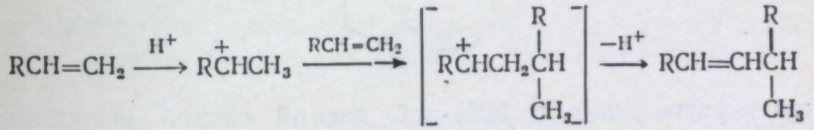
29. *Stolow R. D., Ward J. A.*, J. Org. Chem., **31**, 965 (1966).
30. *Барони Е. Е., Ковырзина К. А.*, ЖОХ, **30**, 1670 (1960).
31. *Шрайнер Р., Берджер А.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 395.
32. *Leonard N. J., Gelfand S.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 3269, 3272 (1955).
33. *Wharton P. S. et al.*, J. Org. Chem., **29**, 958 (1964).
34. *Lewis J. W., Lynch P. P.*, Proc. Chem. Soc., **1963**, 19.
35. *Kloss P.*, Chem. Ber., **97**, 1723 (1964).
36. *Lewis J. W., Pearce A. A.*, Tetrahedron Letters, **1964**, 2039.

В. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ И СДВАИВАНИЯ

Одна молекула непредельного соединения может присоединиться к аналогичной молекуле или к другим непредельным соединениям. Олефины с концевой двойной связью особенно склонны к реакциям присоединения уже при хранении; кроме того, некоторые соединения с неконцевой двойной связью, например циклогексен, образуют при стоянии смеси непредельных димеров, тримеров и полимеров. Эти реакции присоединения могут быть вызваны кислотой, основанием, источником свободных радикалов, светом или силами, вызывающими циклоприсоединение. В настоящем разделе рассмотрены подобные реакции, причем особое внимание обращено на димеризацию и тримеризацию, а не на полимеризацию.

Некоторые реакции присоединения непредельных соединений рассмотрены и в других главах (непредельные ацетали из виниловых эфиров; гл. 9, разд. Б.2).

1. ИЗ ОЛЕФИНОВ ПРИ КАТАЛИТИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ КИСЛОТ ИЛИ КАТАЛИЗАТОРОВ ЦИГЛЕРА



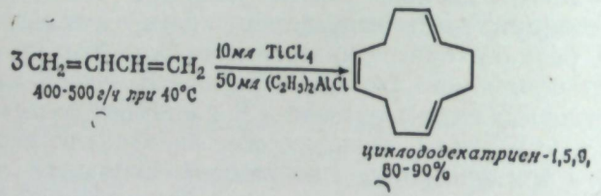
Сильные кислоты Льюиса, такие, как $AlCl_3$ или BF_3, имеют тенденцию к образованию полимеров, но водные растворы кислот, таких, как серная или фосфорная, дают продукты меньшего молекулярного веса. Поскольку реакция протекает по карбоний-ионному механизму, возможны все потенциальные реакции ионов карбония, а именно: гидридные сдвиги, миграция алкильных групп, циклизация, не говоря уже о более глубокой полимеризации. Например, при действии на тетраметилэтилен водной серной кислоты образуется фракция олефинов C_{12}, содержащая не менее 20 изомеров [1]. И тем не менее этот процесс — весьма простой и экономически выгодный и его используют как метод получения при условии, что имеется хорошее оборудование для фракционирования (пример а).

1,5-Диены под влиянием кислоты образуют преимущественно шести- или пятичленные циклоолефины (пример б).

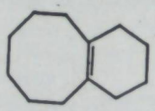
Больший интерес и все большее значение приобретают катализаторы Циглера для получения димеров или тримеров олефинов. Их можно назвать дезоксинуклеиновыми кислотами химии олефинов. Соответствующий подбор катализатора и условий работы может привести к поразительным результатам. Например, катализатор, пригодный для полимеризации бутадиена, представляет идеальный катализатор для димеризации этилена [2]

$$2CH_2{=}CH_2 \xrightarrow[Al(C_2H_5)_3]{Ti(OC_4H_9)_4} CH_3CH_2CH{=}CH_2$$

С другой стороны, катализатор, вызывающий полимеризацию этилена, служит идеальным катализатором для тримеризации бутадиена [2]

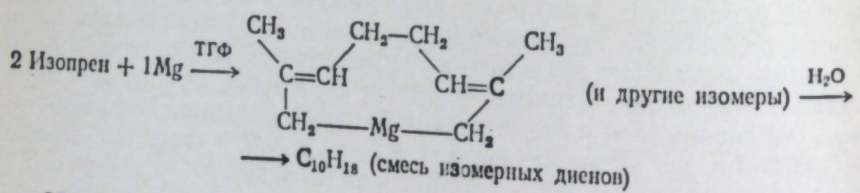


Это соединение в настоящее время имеется в продаже. Кстати сказать, его можно превратить в $\Delta^{1,6}$-бицикло-[4,6,0]-додецен с выходом



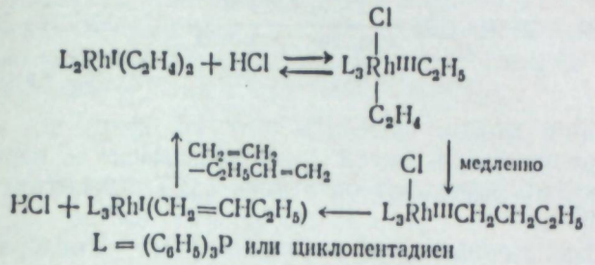
20% путем растворения в 80%-ной водной серной кислоте при 15 °C [3].

Диены реагируют даже с металлическим магнием в тетрагидрофуране [4]



Из 2,3-диметилбутадиена с катализаторами типа катализаторов Циглера образуется ациклический тример [2]. Можно применять и ионы других металлов в качестве катализаторов димеризации, тримеризации или изомеризации олефинов [5]. В качестве примера

можно привести родиевый катализатор, который ведет себя следующим образом [6]:



Образование бутена по этому процессу происходит уже при 25 °C. Замещенные олефины различных типов также можно димеризовать, если удается подобрать соответствующий катализатор [5, 7] например:

$$\underset{8\text{ ч.}}{2CH_2{=}CHCN} + \underset{0{,}255\text{ ч.}}{Cu^{2+}\text{ацетилацетонат}} + \underset{0{,}25\text{ ч.}}{Al(\textit{изо}\text{-}C_4H_9)_3} \xrightarrow[10\ ^\circ C]{H_2,\ CHCl_3} NCCH_2CH{=}CHCH_2CN$$

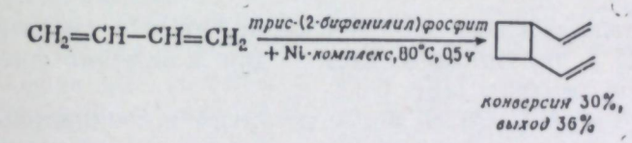
1,4-дицианбутен-2, 2,3 ч.

Кроме того, социклоолигомеризация в настоящее время возможна и при применении координационных соединений на основе никеля [8].

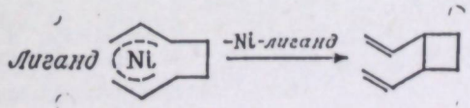
$$CH_2{=}CH_2 + CH_2{=}CHCH{=}CH_2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \textit{транс, цис}\text{-циклодекадиен-1,5} + \text{циклооктадиен-1,5}$$

Если температуру поддерживать ниже 80 °C, то удается выделить заметные количества предшественника этих соединений [9]



Реакция протекает через *бис*-π-аллильный комплекс



Хорошо известно, что соли палладия катализируют димеризацию олефинов [10]. В случае диенов они образуют π-аллильные комплексы, которые могут привести к образованию димерных продуктов. Например, можно получить с хорошим выходом новый

димер бутадиена по приведенной ниже реакции [11]. При этой реакции не образуется побочных продуктов.

$$C_6H_5OH + CH_2{=}CHCH{=}CH_2 \xrightarrow[C_6H_5ONa,\ 1{,}4\cdot10^{-2}\ M]{PdCl_2,\ 1\cdot10^{-3}\ M} C_6H_5OCHCH{=}CH(CH_2)_3CH{=}CH_2$$

0,4 моля 1,7 моля

1-феноксиоктадиен-2,7, конверсия 96% в расчете на фенол

При желании можно выделить простой эфир, но, если добавить к сырой реакционной смеси трифенилфосфин и перегонку проводить в вакууме, выделяют октатриен-1,3,7 с выходом 85%; степень чистоты 98%.

С модифицированными катализаторами Циглера можно провести олигомеризацию 1,3-диенов с олефинами. Так, катализатор хлорид никеля — диизобутилалюминийхлорид вызывает нестереоспецифическую реакцию присоединения (пример в). С другой стороны, катализатор ацетилацетонат железа — триэтилалюминий приводит к *цис*-присоединению [12]

$$CH_2{=}\overset{CH_3}{\underset{|}{C}}{-}CH{=}CH_2 + CH_2{=}CH_2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow CH_2{=}CHCH_2\overset{CH_3}{\underset{|}{C}}{=}CHCH_3 + CH_2{=}CH{-}CH_2CH{=}\overset{CH_3}{\underset{|}{C}}{-}CH_3$$

цис-4-метилгексадиен-1,4, 27% 5-метилгексадиен-1,4, 27%

Ориентация при присоединении этилена к другим диенам показана ниже:

$$CH_2{=}CHCH{=}CHCH_3 \qquad CH_2{=}\overset{C_6H_5}{\underset{|}{C}}{-}CH{=}CH_2$$

30% 70% 96%

Можно использовать еще один катализатор — комплекс хлорида кобальта(II) с триэтилалюминием — для получения диенов C_8 из бутадиена и этилена [13].

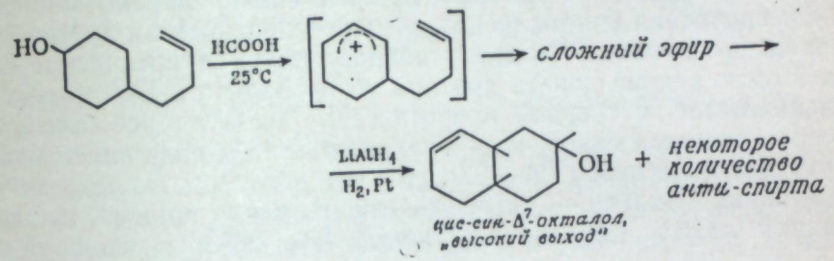
Чтобы иллюстрировать более детально потенциальные возможности различных катализаторов, недавно было осуществлено *транс*-алкилиденирование с модифицированным вольфрамовым катализатором Циглера [14]

$$\text{Пентен-2} \xrightarrow[C_2H_5AlCl_2,\ 25\%\ в\ C_6H_6]{WCl_6,\ C_2H_5OH} \begin{matrix}\text{бутен-2,}\ 25\ \text{мол. \%}\\ \text{пентен-2,}\ 50\ \text{мол. \%}\\ \text{гексен-3,}\ 25\ \text{мол. \%}\end{matrix}$$

Такую же равновесную смесь продуктов можно получить, если исходить из любого из этих трех олефинов. Это превращение протекает, вероятно, через образование квазициклобутанового кольца, дающего комплекс с вольфрамом. Применение этой реакции к цик-

лооктену приводит к образованию макроциклических полиенов: 9% C_{16}, 5% C_{24} и даже еще больших колец [15].

Некоторые реакции присоединения олефинов с образованием циклических структур протекают стереоспецифично и с высокими выходами потому, что промежуточный катион имеет только одну предпочтительную конформацию, которая благоприятствует образованию единственного продукта [16]



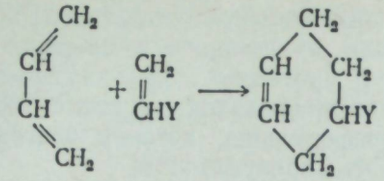
Вероятно, область применения этих интересных и легко протекающих реакций присоединения значительно расширится в ближайшем будущем.

а) Получение диизобутилена. 3,5 л *трет*-бутилового спирта смешивают с 2,5 л серной кислоты и 2,5 л воды и смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение 3 ч, после чего ее охлаждают, разбавляют и верхний слой отделяют (около 2,1 л). В результате фракционирования получают около 1500 мл диизобутилена, т. кип. 100—105 °С. Продукт реакции состоит примерно из 4 ч. 2,4,4-триметилпентена-1 и 1 ч. 2,4,4-триметилпентена-2. В остатке содержится около 500 мл тримеров и полимеров. Та же смесь получается при использовании изобутилена вместо *трет*-бутилового спирта [17].

б) Получение 1,1-диметил-2-изопропенилциклопентана. 2,7-Диметилоктадиен-2,6 (20 г) кипятят с 10 мл 85%-ной фосфорной кислоты, причем низкокипящую фракцию отгоняют по мере ее образования. Дистиллят тщательно фракционируют; выход продукта (первая фракция) составляет 49% [18].

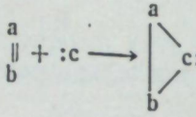
в) Получение гексадиена-1,4. Хлорид *бис*-(трибутилфосфин)никеля(II) (1 ммоль) растворяют в сухом перхлорэтилене и 3,7 моля бутадиена непосредственно перегоняют в темно-красный раствор, находящийся в автоклаве. Автоклав закрывают, нагревают до 65 °С, после чего подают этилен, поддерживая давление 7 атм. Затем впрыскивают в автоклав диизобутилалюминийхлорид (6 ммолей) в 4 мл перхлорэтилена. Поддерживают в течение 1 ч температуру 65—70 °С, после чего для прекращения реакции впрыскивают 3 мл пропанола-2. Автоклав охлаждают, давление спускают и содержимое автоклава фракционируют; выход фракции с т. кип. 49—83 °С составляет 130 г (65%). Она состоит из 53% *транс*- и 21% *цис*-гексадиена-1,4 [19].

2. ИЗ 1,3-ДИЕНОВ И АЛКЕНОВ (РЕАКЦИЯ ДИЛЬСА — АЛЬДЕРА)



Реакция Дильса — Альдера исключительно широко применяется для получения циклоалкенов, обычно содержащих и другие функциональные группы. По этому вопросу имеются прекрасные обзоры. Можно рекомендовать краткий обзор Зауэра и Вассермана для ознакомления с теорией вопроса [20]. Наиболее всеобъемлющим обзором является монография Онищенко [21]. Однако имеется также и ряд других обзоров [22—27].

Реакция Дильса — Альдера — лишь один пример из числа реакций класса циклоприсоединений [22, 28].



карбен

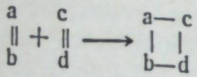
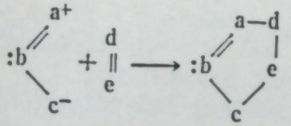
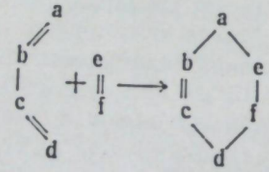


фото- и термическое присоединение (разд. В.3)

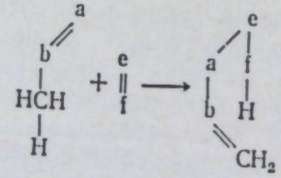


1,3-диполярное присоединение

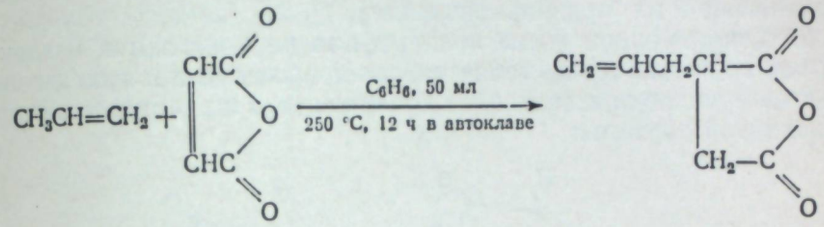


реакция Дильса—Альдера

Сюда можно добавить еще один тип:



Природа перехода атома водорода в последнем типе реакций еще не установлена; возможно, что это свободнорадикальная реакция [29], поскольку она протекает при высокой температуре. Эти реакции легко проводить [30]. В своей простейшей форме реакция Дильса — Альдера заключается в присоединении сопряженного диена к алкену (диенофилу) с образованием замещенного циклогексена.

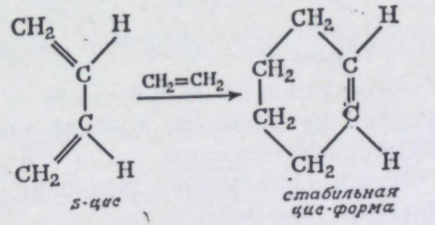


40 г 50 г аллилянтарный ангидрид, 35%

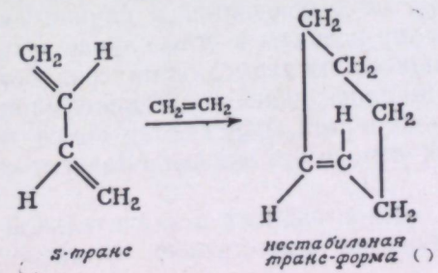
Обычно диенофил имеет электроноакцепторную группу Y, такую, как карбонильная (C=O), циан-(CN), нитро-(NO_2) или сульфогруппа (SO_2). Реакция протекает и в том случае, когда диенофил содержит не двойную, а тройную связь или если двойная связь является частью хинонного кольца. Обычно сопряженная система, способная вступать в реакцию, является ациклической (например, бутадиен-1,3), алициклической (например, циклопентадиен), ароматической (например, антрацен) и гетероциклической (например, фуран). В результате этого синтеза образуются непредельные циклические системы, которые часто трудно получить иными методами. Кроме того, реакция эта исключительно стереоспецифична и обычно образуется один или, во всяком случае, не более двух стереоизомеров. Именно по этой причине реакция диенового синтеза приобрела такое значение в синтезе природных соединений, типа кортизона, резерпина и эстрона.

Основные факты, связанные со стереоспецифичностью, следующие [20]:

1. Диен реагирует в конформации *s-цис* (двойные связи находят-



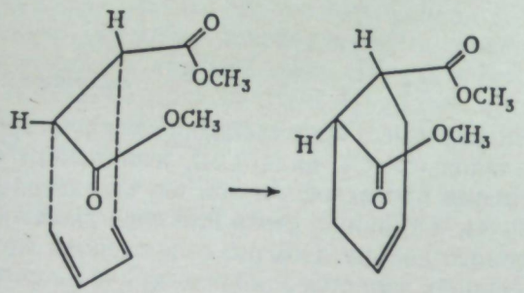
s-цис стабильная цис-форма



s-транс нестабильная транс-форма

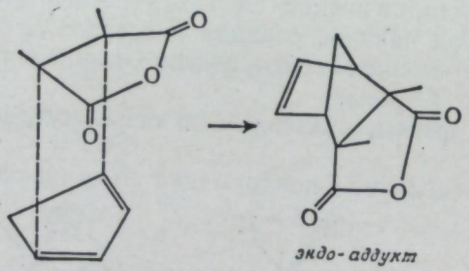
ся в одной плоскости и по одну сторону от ординарной связи, которая их соединяет), а не в конформации *s-транс* (двойные связи находятся в одной плоскости, но с противоположных сторон от соединяющей их ординарной связи).

2. Конфигурации диена и диенофила не изменяются в аддукте. Иными словами, осуществляется *цис*-присоединение, как это показано на примере присоединения бутадиена-1,3 к диметиловому эфиру малеиновой кислоты:



цис

3. В тех случаях, когда возможны два пути присоединения диена к диенофилу, обычно единственным или главным продуктом является аддукт с *эндо*-конфигурацией, как это видно на примере малеинового ангидрида и циклопентадиена:



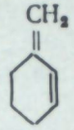
эндо-аддукт

Геометрическое перекрывание π-орбиталей у первичных центров образования связей, по-видимому, требует меньшей затраты энергии при образовании *эндо*-изомера, когда компоненты пересекаются под углом 60°, чем при образовании *экзо*-изомера, когда компоненты расположены параллельно [31].

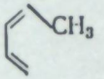
эндо-Правило не соблюдается в случае циклического диена — фурана, поскольку аддукты в этом случае легко диссоциируют, что приводит к накоплению термодинамически более устойчивого *экзо*-изомера. Из циклопентадиенов и диенофилов с открытой цепью, например метилакрилата, образуются смеси *эндо*- и *экзо*-аддуктов. В этих случаях отношение *экзо*/*эндо* зависит от природы растворителя.

Активность диенов зависит в значительной степени от электронодонорного влияния заместителей в диене, модифицированном

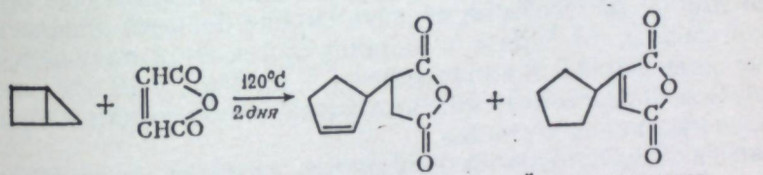
соответствующим образом ориентацией π-орбиталей, которые должны перекрываться с электроноакцепторным центром диенофила, модифицированным пространственными затруднениями. Порядок активности диенов следующий: циклопентадиен > 9,10-диметилантрацен > 1,2-диметиленциклогексан > 1,1′-бициклопентенил > 1-метоксибутадиен > 2,3-диметилбутадиен > бутадиен > 2-хлорбутадиен. 3-Метиленциклогексен не вступает в реакцию вследствие



неподходящей ориентации орбиталей. *s-цис*-1-Метилбутадиен обра-



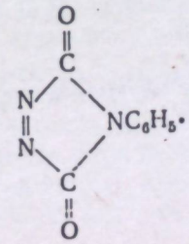
зует 1,1-аддукт с малеиновым ангидридом с выходом только 4%. Что же касается *транс*-изомера, то он вступает в экзотермическую реакцию и образует аддукт с количественным выходом. Эти факты могут быть поняты только с учетом пространственного эффекта в случае *цис*-изомера. Не только диены, но и напряженные циклопропаны вступают в реакцию с малеиновым ангидридом или с другими диенофилами, образуя, по-видимому, промежуточные дирадикалы [32], а также около 5% аддуктов за счет присоединения к голове моста исходного соединения



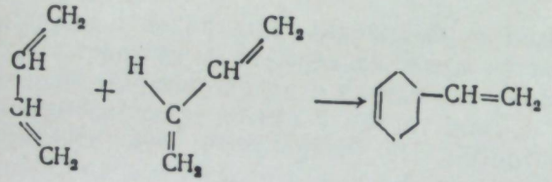
α-циклопентениянтарный ангидрид, 68%

α-циклопентилмалеиновый ангидрид, 17,4%

Малеиновый ангидрид хотя и очень хороший диенофил, но не наилучший. Диенофилы, содержащие связи N=N, по-видимому, более реакционноспособны, чем их C=C-аналоги, причем наиболее реакционноспособным из них является N-фенилазодикарбоимид



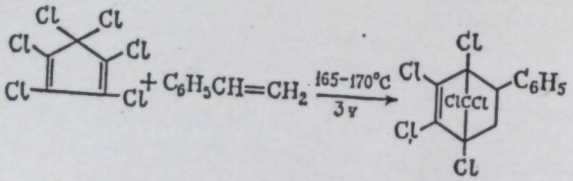
Исчерпывающие таблицы сравнительной активности диенофилов отсутствуют, однако на основании разрозненных данных [20] можно заключить, что тетрацианэтилен, *п*-бензохинондикарбоновый ангидрид и 2,3-дицианмаленновый ангидрид — весьма реакционноспособны, тогда как метиловый эфир кротоновой кислоты мало реакционноспособен. Хлорангидрид обычно более реакционноспособен, чем соответствующий сложный эфир или сама кислота. Даже этиленовую группу можно рассматривать как слабый диенофил. Бутадиен, например, при комнатной температуре обычно полимеризуется через *транс*-дирадикал. Но по мере повышения температуры образуется некоторое количество цисоидного бутадиена, который вступает в реакцию со второй молекулой, что приводит к образованию 3-винилциклогексена-1 по типичной реакции Дильса—Альдера [33]



Если реакцию проводить в присутствии фурфурола, то выходы почти количественные. Если температуру реакции поднять еще выше, от 120 до 270 °С, при которой образуется еще большее количество цисоидной формы, то наряду с винилциклогексеном получается в заметных количествах циклооктадиен-1,5 (от 2,2 до 10,6% соответственно). Обычно добавляют еще ингибитор, чтобы свести к минимуму радикальную полимеризацию.

Иногда с целью очистки полученного продукта целесообразно использовать комплексы, которые аддукт образует с нитратом серебра [34].

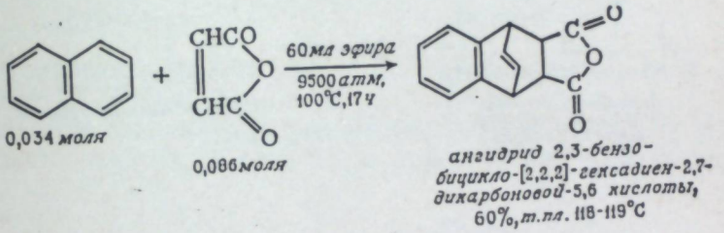
По совершенно очевидным причинам некоторые диены, такие, например, как гексахлорциклопентадиен, ведут себя как диенофилы. Эта «обратная потребность в электронах» позволяет олефинам



1,2,3,4,7,7-гексахлор-5-фенилбицикло-[2,2,1]-гептен-2, 87%

вступать в реакцию Дильса — Альдера в сравнительно мягких условиях [35].

Отсутствие влияния на скорость типичных реакций Дильса — Альдера катализаторов, полярности растворителя, кислот или щелочей является аргументом в пользу согласованной природы процесса перехода электронов, хотя многие исследователи полагают, что перекрывание орбиталей диена и диенофила происходит постадийно. Каков бы ни был механизм реакции, факты свидетельствуют о том, что только три условия оказывают заметное влияние на скорость реакции Дильса — Альдера: температура, высокое давление и образование аддукта диенофила с кислотой Льюиса. В случае реакционноспособного диена и диенофила реакция Дильса — Альдера экзотермична, и реакционную смесь необходимо охлаждать. В случае нереакционноспособных реагентов необходима довольно высокая температура и следует работать в автоклаве, чтобы сохранить летучие продукты. Влияние давления поистине поразительно [36]

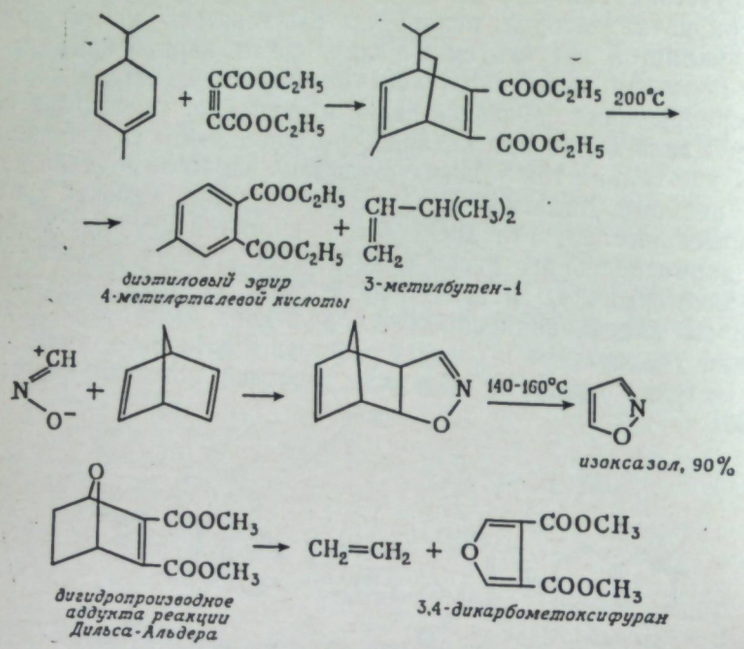


0,034 моля; 0,086 моля; ангидрид 2,3-бензобицикло-[2,2,2]-гексадиен-2,7-дикарбоновой-5,6 кислоты, 60%, т. пл. 118-119°С

При нормальном давлении образуются лишь следы этого аддукта. Но наибольший интерес представляет влияние на реакцию Дильса — Альдера аддуктов кислот Льюиса и диенофила. В случае реакционноспособных диенов не должно быть избытка кислоты Льюиса, которая является катализатором полимеризации диенов. Ускорение реакции обусловлено просто тем фактом, что аддукт с кислотой Льюиса обладает более сильными диенофильными свойствами, чем сам диенофил. Аддукт ускоряет некоторые реакции Дильса — Альдера (пример б.*3*), делает возможным протекание других реакций и в отдельных случаях изменяет течение реакции (пример г.*1*).

Реакции Дильса — Альдера обратимы, и в случае сравнительно нестойких аддуктов достигается равновесие между диеном, диенофилом и аддуктом. Однако в случае некоторых аддуктов, когда возможно образование устойчивого продукта, ретродиеновый синтез не приводит к образованию исходных компонентов. Ниже при-

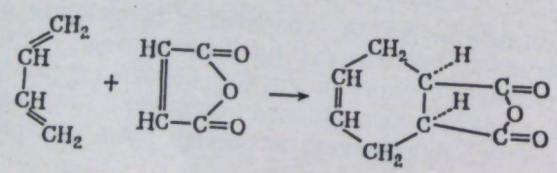
ведено несколько таких примеров [37]:



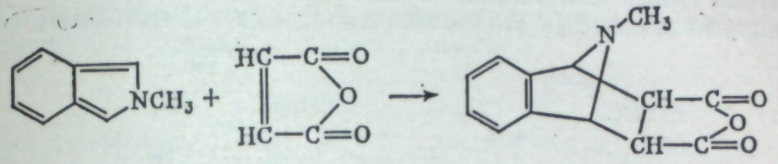
Типичные примеры реакции Дильса—Альдера описаны ниже. Легко заметить, что в результате реакции всегда образуется новая двойная связь. При синтезе углеводородов в диенофиле отсутствует электроноакцепторная группа. Однако в более общих случаях, т. е. при образовании аддуктов ангидридов, карбоновых кислот, сложных эфиров, альдегидов, хинонов и т. п., в диенофиле имеется электроноакцепторная группа.

а) Получение циклических углеводородов. *1) Триптицен* (гл. 1 «Алканы», разд. 3).

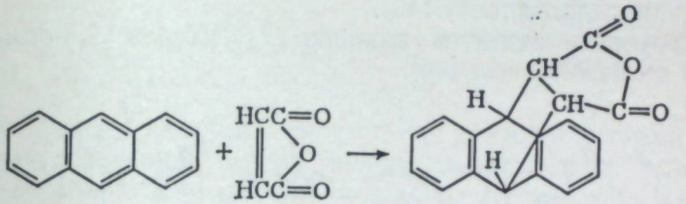
б) Получение ангидридов циклических кислот. *1) цис-Δ⁴-Тетрагидрофталевый ангидрид* (93—97% из малеинового ангидрида и бутадиена в бензоле) [38].



2) Ангидрид эндо-1,4-метилимино-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2,3-дикарбоновой кислоты (72% из N-метилизоиндола и малеинового ангидрида в эфире при комнатной температуре) [39].

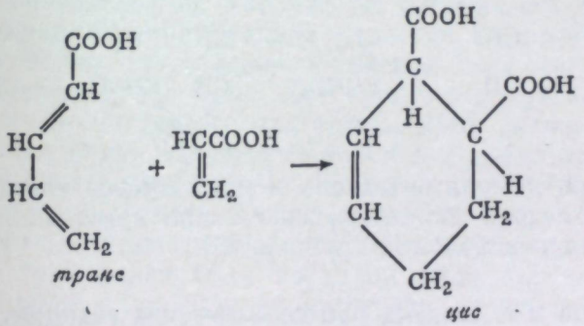


3) Ангидрид 9,10-дигидро-9,10-этаноантрацен-11,12-дикарбоновой кислоты (количественный выход из эквимолярных количеств



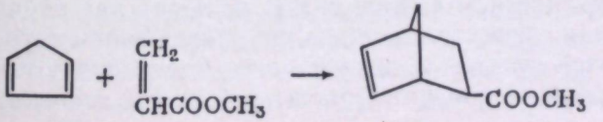
антрацена, малеинового ангидрида и хлористого алюминия в метиленхлориде за 2 мин) [40].

в) Получение циклических карбоновых кислот. *1) цис-Δ³-Тетрагидрофталевая кислота* (65—70% из *транс*-бутадиен-1-карбоновой



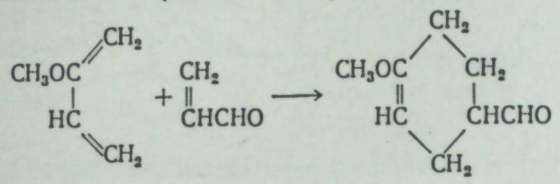
кислоты и акриловой кислоты при нагревании в течение 5 ч при 75—80 °С в присутствии следов гидрохинона) [41].

г) Получение эфиров циклических карбоновых кислот. *1) эндо-5-Карбометоксибицикло-[2,2,1]-гептен-2* (79—91% из 3—4 мол. экв



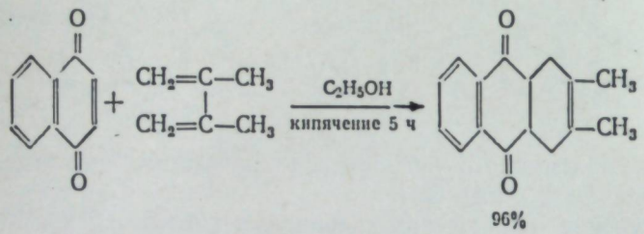
циклопентадиена, 1 мол. экв метилакрилата и 10 мол. экв $AlCl_3(C_2H_5)_2O$ в метиленхлориде при 0 °С. В отсутствие $AlCl_3$ в качестве примеси образуется до 18% *экзо*-изомера) [42].

д) Получение циклических альдегидов. *1) 4-Метоксициклогексен-3-карбоксальдегид-1* (75% из акролеина, 2-метоксибутадиена



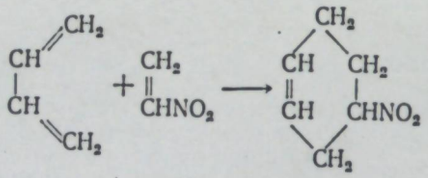
и бензола при нагревании в течение 30 мин при 160 °С в автоклаве со следами гидрохинона) [43].

е) Получение аддуктов хинонов. *1) Аддукт 2,3-диметилбутадиена и α-нафтохинона* [44].



96%

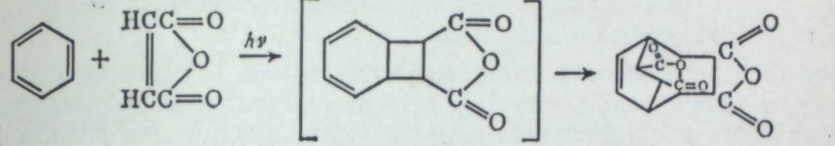
ж) Получение циклических нитросоединений. *1) 4-Нитроциклогексен* (92% из 1,8 моля бутадиена, 1 моля нитроэтилена и нескольких капель уксусной кислоты в бензоле при нагревании при 105 °С в течение 14 ч в запаянной трубке) [45].



3. ИЗ ОЛЕФИНОВ И АЦЕТИЛЕНА (ФОТОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ)

Эти реакции присоединения дополняют реакцию Дильса — Альдера. Если в результате последней реакции происходит совпадение нормальных π-электронов с электроноакцепторными центрами (чему способствует согласованная природа этого совпадения), при фотохимическом присоединении участвуют активированные π-электроны (в триплетном состоянии). В большинстве случаев о триплетном состоянии известно немного, за исключением того, что электроны находятся дальше от ядра и менее контролируются им. Фотохимические реакции распространены в большей степени, чем реакции

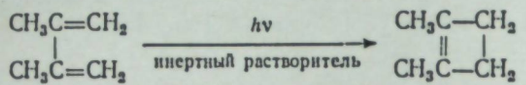
Дильса — Альдера, и предсказать, каковы будут результаты, труднее. Например, бензол и маленновый ангидрид не дают аддукта при нормальных условиях, но при облучении этой смеси образуется аддукт, представляющий собой комбинацию 2 молекул маленнового ангидрида и 1 молекулы бензола [46, 47]



диангидрид трицикло-[4,2,2,0^{2,5}]-децен-7-тетракарбоновой-3,4,9,10 кислоты

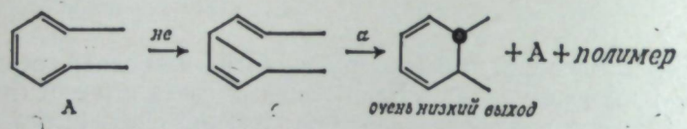
Соответствующий подбор параметров позволяет осуществить реакцию присоединения. Длину волны света следует подобрать так, чтобы она включала полосу поглощения олефинового или ацетиленового соединения и, предпочтительно, чтобы не включала полосу поглощения продукта реакции по той причине, что желательно, чтобы субстрат в противоположность конечному продукту был достаточно возбужденным, чтобы вступать в реакцию. Лучше всего работать при наименьших длинах волн света, добиваться возбуждения правильным подбором фильтров, даже если это и приведет к значительному увеличению времени реакции. Другим средством инициирования реакции является использование сенсибилизаторов, но они иногда изменяют направление реакции. В основном сенсибилизатор это агент для переноса энергии света. Он активируется до синглетного или триплетного состояния и именно в последнем состоянии активирует субстрат в результате интеркомбинационной конверсии. Энергия возбуждения триплета должна быть выше соответственно энергии субстрата [48]. Ниже приведены некоторые энергии триплетов в ккал/моль: пропиофенон 74,6; бензофенон 68,5; трифенилен 66,6; нафталин 60,9; пирен 48,7. Если энергия триплета ниже энергии субстрата, сенсибилизатор может подавить реакцию. К сожалению, в случае олефинов используемые в качестве сенсибилизаторов кетоны могут вступать в реакцию с образованием оксетанов. Наконец, выбор растворителя может оказаться решающим. Учитывая все эти переменные величины, трудно сделать обобщения относительно того, что можно и чего нельзя делать. Поэтому будут приведены характерные примеры каждого типа реакции для того, чтобы читатель мог сделать собственные заключения. Среди этих реакций имеются *цис-транс*-изомеризация (разд. Г.1), изомеризация с перемещением двойной связи (разд. Г.1), образование мостиков и сдваивание. Эти примеры взяты из работы Кана [49], если не оговорено особо.

Образование мостика — весьма распространенная реакция при облучении олефинов. При фотохимическом возбуждении 1,3-диенов часто образуется циклобутен [50, 51]

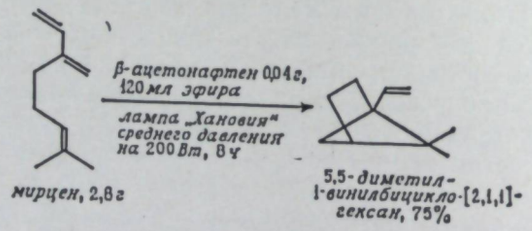


1,2-диметилциклобутен-1, 71%

Чем больше разбавлен диен, тем выше выход. Сенсибилизаторы изменяют направление реакции, причем наблюдается преувеличенная склонность к образованию димера. Если имеются две возможности образования мостика, циклобутен обычно не образуется [52]



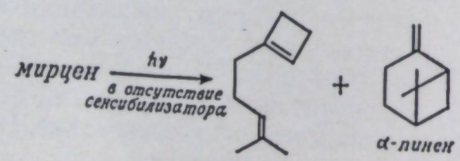
Согласно правилам Вудварда — Гофмана [53], в случае согласованных реакций для образования мостика при термическом воздействии возможен дисротаторный процесс, а для образования мостика при фотохимическом возбуждении—конротаторный процесс; в последнем случае должна образоваться *транс*-форма, что и наблюдается в действительности. Аналогичное предпочтительное образование большего кольца происходит и в случае мирцена [54]



мирцен, 2,8 г

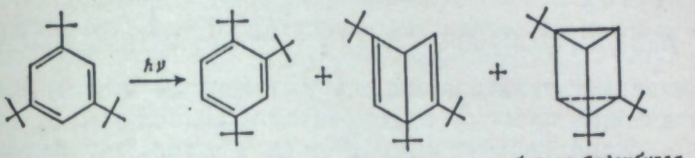
5,5-диметил-1-винилбицикло-[2,1,1]-гексан, 75%

В отсутствие сенсибилизатора реакция протекает по другому пути [55]



α-пинен

Бензолы со структурами Дьюара и Ладенбурга были получены в результате фотохимических реакций [56]

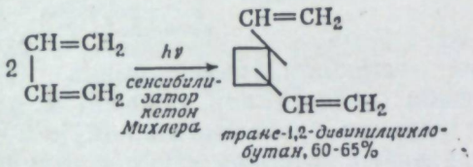


20,6%

бензол Дьюара, 7,1%

бензол Ладенбурга, 64,8%

Сдваивание производных олефинов в результате фотохимических реакций во многих случаях приводит к димерным циклобутанам; этот процесс не имеет отношения к образованию олефинов. Однако в тех случаях, когда получаются олефины, течение реакции отличается от термической димеризации или от реакции Дильса — Альдера. При облучении бутадиенов в концентрированном растворе в присутствии сенсибилизатора (в противоположность разбавленному раствору в отсутствие сенсибилизатора) образуются димерные олефины [57]



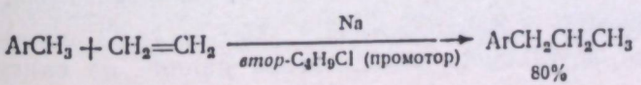
транс-1,2-дивинилциклобутан, 60-65%

При облучении получается также небольшое количество *цис*-изомера, который при перегонке перегруппировывается в более высококипящий циклооктадиен-1,5.

Если рассматривать фотохимические реакции с точки зрения синтетических возможностей, то возникает множество проблем. Из них наиболее важны три проблемы: необходимое облучение, масштаб проведения реакции и выделение из смеси соединений, весьма близких по своим физическим свойствам. Несмотря на все вышесказанное, эти процессы представляют огромный интерес, так как открывают доступ к соединениям необычной структуры.

4. ИЗ СОПРЯЖЕННЫХ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СИСТЕМ (АНИОННОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ)

Сильно нуклеофильные соединения обладают способностью присоединяться к олефинам с образованием углеводородов [58]



80%

и к сопряженным ненасыщенным системам с образованием олефинов [58]

$$ArCH_2CH_3 + CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{K\ на\ CaO} ArCHCH_2CH{=}CHCH_3 \quad (CH_3)$$

В качестве катализатора используют натрий или калий. Выходы в случае более простых алкилбензолов колеблются от 80 до 91%. Согласно одной из методик, 1,3-диен пропускают в газообразном состоянии через смесь катализатора и алкилбензола, после чего смесь кипятят с обратным холодильником.

Ниже приведен синтез 5-фенилпентена-2 [59]:

$$C_6H_5CH_2Na + CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow C_6H_5CH_2CH_2CH{=}CHCH_2Na \xrightarrow{C_6H_5CH_3} C_6H_5CH_2CH_2CH{=}CHCH_3 + C_6H_5CH_2Na$$

При присоединении метилсульфинилметид-аниона к алкадиену реакция протекает несколько иначе, поскольку одновременно происходит метилирование [60]

$$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow[(CH_3)_3COK]{ДМСО} CH_2{=}CHCH{=}CHCH_3 + CH_3SOK$$

цис/транс = 20/80
пентадиен-1,3, 50%

Применение тетраметилэтилендиамина (ТМЭДА) совместно с алкиллитиевыми соединениями привело к расширению области использования реакции присоединения [61]. ТМЭДА дает координационное соединение с катионом лития, в результате чего образуется более нуклеофильный карбанион. Например, при использовании ТМЭДА получают более высокий выход в следующей реакции [62]:

$$C_6H_5C{\equiv}CC_6H_5 + C_6H_5Li{\cdot}ТМЭДА \xrightarrow[2)\ CO_2\ 3)\ H^+,\ H_2O]{1)\ нагревание} \text{(1-фенил-2-(}\alpha\text{-фенил-}\beta\text{-(}o\text{-карбоксифенил)-гептен-2-овая кислота)}$$

30%

Комплекс литийалкила с ТМЭДА может также присоединяться к некоторым ароматическим углеводородам (пример б).

Хотя анионы редко присоединяются к изолированным двойным связям, недавно было показано, что реактив Гриньяра присоединяется к дифенилаллилкарбинолу [63]

$$(C_6H_5)_2CCH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow[1)\ 36\ ч,\ 25\ °C\ 2)\ H^+,\ H_2O]{2CH_2{=}CHCH_2MgBr} (C_6H_5)_2C(CH_2)_4CH{=}CH_2$$

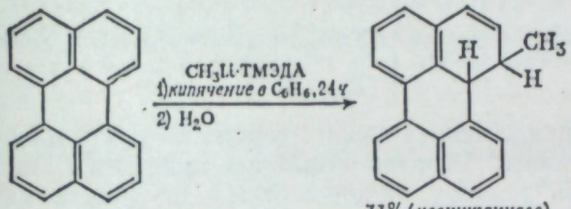
OH OH

1,1-дифенилгептен-6-ол-1, 70%

а) Получение 5-фенилпентена-2. 55,6 г (1,03 моля) бутадиена пропускают через смесь катализатора калия на окиси кальция

и 347 г (3,8 моля) толуола в течение 6,5 ч при 91—93 °С. Для разрушения катализатора добавляют изопропиловый спирт, после чего смесь фильтруют. Осадок промывают двумя порциями толуола по 100 мл и промывную жидкость присоединяют к фильтрату. Последний промывают водой до нейтральной реакции, высушивают и перегоняют; получают 120 г (80%) 5-фенилпентена-2 [59]; об использовании в этой реакции изопрена в качестве диена см. работу [64].

б) Получение 1-метилдигидроперилена [65].



33% (неочищенного)

5. ИЗ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ТЕТРАГАЛОГЕНИДОВ УГЛЕРОДА

$$3RCH_2M + CF_2Br_2 \longrightarrow RCH{=}CHCH_2R + RCH_2Br + 2MF + MBr$$

M = Li или MgBr

Этот синтез [66] приводит к олефинам с нечетным числом атомов углерода и с двойной связью в центральной части молекулы. Используют реактив Гриньяра или литийалкил и дифтордибромметан или трифторбромметан в качестве тетрагалогенида углерода. Из первичных галогенидов получают алкены, из вторичных — преимущественно непредельные галогениды. Предполагается [66], что образуется дигалокарбен, например $:CF_2$, и что он сначала внедряется между атомами углерода и металла. Подробно механизм реакции рассмотрен в оригинальной работе. Метод этот простой, и выходы, исходя из ряда первичных галогенидов, колеблются от 37 до 72%.

а) Получение нонена-4. К реактиву Гриньяра, полученному

$$3CH_3CH_2CH_2CH_2M + CF_2Br_2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_2CH{=}CH(CH_2)_3CH_3 + CH_3(CH_2)_3Br + 2MF + MBr$$

из 6,2 г магния и 35 г бутилбромида в эфире, при перемешивании и охлаждении до —70 °С медленно прибавляют 25 г дифтордибромметана в 100 мл эфира. Раствор гидролизуют 2 н. серной кислотой; эфирный слой отделяют, высушивают и перегоняют; выход нонена-4 с т. кип. 145—146 °С составляет 72% [66]. Недавно этот синтез был проведен с трифторбромметаном [67]. Выход нонена-4 составляет 52%. По-видимому, всегда в качестве побочного продукта (около 15%) образуется 1-бромпентен-1 $C_3H_7CH{=}CHBr$.

6. ИЗ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ГАЛОФОРМА

$$RCH_2MgBr + CHBr_3 \longrightarrow RCH_2Br + CHBr_2MgBr$$

$$CHBr_2MgBr + RCH_2MgBr \longrightarrow MgBr_2 + (RCH_2CHBrMgBr) \xrightarrow{-MgBr_2}$$
$$\longrightarrow [RCH_2CH:] \longrightarrow RCH{=}CH_2$$

Эта реакция дополняет реакцию, описанную в разд. В.5. Выходы для ряда алкилгалогенидов колеблются от 43 до 80%.

Недавно фосфоран заменили на реактив Гриньяра, полученный из метиленбромида или метилениодида

$$CH_2(MgBr)_2 + R_2C{=}O \longrightarrow \left[\begin{matrix} R_2COMgBr \\ | \\ CH_2MgBr \end{matrix}\right] \longrightarrow R_2C{=}CH_2 + \overline{O}MgBr + \overset{+}{M}gBr$$

Этот синтез представляет собой второй метод метиленирования альдегидов и кетонов. Реактив Гриньяра приготавливают in situ, для чего эфирный раствор эквивалентных количеств метиленбромида (или метилениодида) и карбонильного соединения приливают к взятой в избытке амальгаме магния в эфире. Следует избегать большого избытка метиленгалогенида. С рядом альдегидов и кетонов выходы составляют в среднем 70%.

а) Получение метиленциклогексана. К 0,2 моля реактива Гриньяра, полученного из циклогексилбромида в 150 мл эфира, прибавляют 0,1 моля бромоформа в 30 мл эфира с такой скоростью, чтобы смесь спокойно кипела. Раствор разлагают разбавленной холодной соляной кислотой и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают, эфир отгоняют и остаток перегоняют; выход метиленциклогексана 60% [67]. Получение этого препарата (68%) из циклогексанона, метиленбромида (или метилениодида) и амальгамы магния в эфире в атмосфере аргона описано в работе [68].

7. ИЗ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И НЕПРЕДЕЛЬНЫХ ГАЛОГЕНИДОВ

$$RMgX + CH_2{=}CHCH_2X \longrightarrow RCH_2CH{=}CH_2 + MgX_2$$

Этот синтез — наилучший метод получения алкенов-1, особенно если галогенид достаточно активен. Например, из аллилбромида были получены аллилбензол (82%) [69], аллилциклопентан (70,5%) [70] и 4,4-диметилпентен-1 (85%) [71]. Если применять диэтиловый эфир в качестве растворителя, то его можно почти полностью отогнать прежде, чем приливать к реактиву Гриньяра аллилбромид [72]. β-Металлилгалогениды $CH_2{=}C(CH_3)CH_2X$ реагируют нормально с реактивом Гриньяра [73], но кротилгалогениды $CH_3CH{=}CHCH_2X$ претерпевают аллильную перегруппировку [74]

$$CH_3CH{=}CHCH_2X \rightleftharpoons CH_2{=}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H{-}CH_2X$$

и поэтому при взаимодействии этих галогенидов с реактивом Гриньяра получаются смеси. Винилгалогениды также реагируют с реактивом Гриньяра [75], но в этом случае выходы бывают очень низкими. Интересно отметить, что эта реакция катализируется галогенидами металлов, например такими, как хлористый кобальт [76]. Кроме того, винилгалогениды образуют реактивы Гриньяра в 2-метилтетрагидрофуране или в тетрагидропиране [77] с хорошими выходами, и их можно использовать в реакции с алкилгалогенидами для получения алкенов.

Такой синтез дает возможность получать димеры в одну стадию, исходя из галогенида (пример б.*1*) или из спирта (пример б.*3*).

По-видимому, реакция протекает по S_N2-механизму

$$CH_2{=}CHCH_2Cl + \overset{-}{R}\overset{+}{M}gX \longrightarrow CH_2{=}CHCH_2R + \overset{-}{M}gX\overset{-}{Cl}$$

Возможны и другие типы замещения в непредельных галогенидах или сложных эфирах аллилового спирта при действии металлоорганических соединений, как показано ниже [78]:

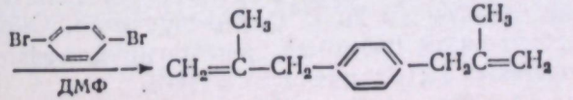
$$LiCu(CH_3)_2 + HC{\equiv}C{-}\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{C}}(R){-}OCCH_3 \xrightarrow{S_N2'} CH_3CH{=}C{=}CR_2$$

π-Комплексы никеля, образующиеся при взаимодействии карбонила никеля с аллилбромидами, легко участвуют в реакции замещения при действии алкил- или арилиодида или соответствующих бромидов почти любого типа

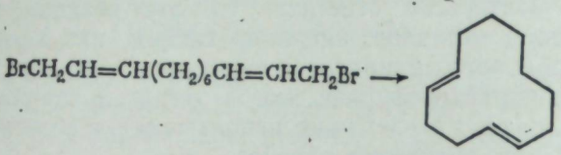
$$RCH\left(\begin{matrix} CH_2 \\ \\ CH_2 \end{matrix}\right) \begin{matrix} Br \\ Ni \\ Br \end{matrix} \left(\begin{matrix} CH_2 \\ \\ CH_2 \end{matrix}\right) CHR \xrightarrow[\text{ДМФ}]{R'I} R'CH_2CR{=}CH_2$$

Для получения хороших выходов реакцию необходимо проводить при полном отсутствии кислорода. В качестве одного из многочисленных примеров можно указать, что 1,4-диметаллилбензол был получен с выходом 97% [79]

$$2CH_2{=}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{-}CH_2Br + Ni(CO)_4 \longrightarrow Ni\text{-}\pi\text{-комплекс} \longrightarrow$$



1,12-Дибромдодекадиен-2,10 был превращен в *транс, транс*-циклододекадиен-1,5 с выходом 59% [80]



а) Получение аллилциклопентана. К прозрачному раствору циклопентилмагнийбромида, полученного из 125 г (5 г-атомов) магния, 745 г (5 молей) бромциклопентана и 3,1 л абсолютного эфира, медленно при перемешивании прибавляют при температуре кипения смеси 605 г (5 молей) аллилбромида. Перемешивают еще 2 ч, смесь охлаждают и разлагают холодной 6 н. соляной кислотой. Водный слой извлекают, экстракт присоединяют к эфирному раствору, сушат и после перегонки получают 387,5 г (70,5%) аллилциклопентана и (70,5%), т. кип. 121—125 °С [70].

б) Другие примеры. *1) Диаллил* (55—65% из аллилхлорида и магния в бане со льдом в течение 1—1,5 ч) [81].

2) 3-Циклопентилциклопентен-1 (73% из циклопентилмагнийбромида и 3-хлорциклопентена-1 в эфире; после стояния в течение ночи смесь кипятят 2,5 ч) [82].

3) Дигераниал $[(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2C(CH_3) = CHCH_2]_2$ (71%, содержание димеров С-1, С-1′ и С-1, С-3′ в отношении 7 : 1 соответственно в результате смешивания 3 молей метиллития и 1 моля трихлорида титана в атмосфере азота при —78 °С в диметиловом эфире этиленгликоля с последующим добавлением 2 молей гераниола) [83].

8. ИЗ ВИНИЛОВЫХ РЕАКТИВОВ ГРИНЬЯРА

$$2RCH{=}CHMgBr \xrightarrow[ТГФ]{2CuCl} [2RCH{=}CHCu] \xrightarrow{\text{небольшое нагревание}} RCH{=}CHCH{=}CHR + 2Cu$$

Реакции сдваивания реактивов Гриньяра через стадию свободных радикалов известны уже давно [84], но хорошие выходы не удавалось получить до тех пор, пока не стали применять органические соединения меди. Синтез полиенов с одинаковыми и с различными заместителями описан в работе [85].

а) Получение 2,5-диметилгексадиена-2,4. 1 экв 2-метилпропенилмагнийбромида в ТГФ прибавляют к 2 экв хлорида меди(I) в виде суспензии в ТГФ при —60 °С. Раствор становится темно-зеленым и при нагревании до 20 °С обесцвечивается. Смесь разлагают холодной разбавленной кислотой, экстрагируют эфиром, высушивают и перегоняют; выход диена 97% [86].

1. *Whitmore F. C.*, Chem. Eng. News, **26**, 668 (1948).
2. *Wilke G.*, J. Polymer Sci., **38**, 45 (1959).
3. *Niles E. T., Snyder H. R.*, J. Org. Chem., **26**, 330 (1961).
4. *Ramsden H. et al.*, Chem. Eng. News, April 17, 1967, p. 46.
5. *Bird C. W.*, Transition Metal Intermediates in Organic Synthesis, Academic Press, New York, 1967, Chap. 2.
6. *Cramer R.*, Accounts Chem. Research, **1**, 186 (1968).
7. *Cornforth D. A. et al.*, англ. пат. 1123097, 14/VIII 1968 [C.A., **69** 7148 (1968)].
8. *Wilke G.*, Angew. Chem., Intern. Ed., Engl, **2**, 105 (1963).
9. *Heimbach P., Brenner W.*, Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., **6**, 800 (1967).
10. *Ketley A. D. et al.*, Inorg. Chem., **6**, 657 (1967).
11. *Smutny E. J.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 6793 (1967).
12. *Hata G., Aoki D.*, J. Org. Chem., **32**, 3754 (1967).
13. *Iwamoto M. et al.*, J. Org. Chem., **32**, 4148 (1967).
14. *Calderon N. et al.*, Tetrahedron Letters, **1967**, 3327; J. Am. Chem. Soc., **90**, 4133 (1968).
15. *Wasserman E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 3286 (1968).
16. *Johnson W. S. et al.*, Accounts Chem. Research, **1**, 1 (1968); J. Org. Chem., **32**, 478 (1967).
17. *Whitmore F. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **54**, 3706 (1932); **53**, 3136 (1931).
18. *Stevens P. G., Spalding S. C.*, Jr., J. Am. Chem. Soc., **71**, 1687 (1949).
19. *Miller R. G. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 3756 (1967).
20. *Sauer J.*, Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., **6**, 16 (1967); **5**, 211 (1966); *Васерман А.*, Реакция Дильса — Альдера, изд-во «Мир», М., 1968.
21. *Онищенко А. С.*, Диеновый синтез, изд-во АН СССР, М., 1963.
22. *Huisgen R. et al.*, in S. Patai, ed. «The Chemistry of Alkenes» Interscience Publishers, New York, 1964, Chap. 11.
23. *Клетцель М. С.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 4, стр. 7; *Холмс Г. Л.*, там же, стр. 86; *Бутц Л. В., Ритина А. В.*, там же, сб. 5, стр. 93.
24. *Flett L. H., Gardner W. H.*, Maleic Anhydride Derivatives, John Wiley and Sons, New York, 1952.
25. *Alder K.* in Newer Methods of Preparative Organic Chemistry, Interscience Publishers, New York, 1948, p. 381.
26. *Martin J. G., Hill R.K.*, Chem. Rev., **61**, 537 (1961).
27. *Muller L. L., Hamer J.*, 1,2-Cycloaddition Reactions, Interscience Publishers, New York, 1967.
28. *Ulrich H.*, Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes, Academic Press, New York, 1967.
29. *Shechter H., Barker H. C.* J. Org. Chem., **21**, 1473 (1956).
30. [24], p. 7.
31. *Herndon W. C., Hall L. H.*, Tetrahedron Letters, **1967**, 3095.
32. *Gassman P. G. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 4746 (1968).
33. [21], Chap. 8.
34. *Stille J. K. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 4273 (1959); **86**, 2188 (1964).
35. *Онищенко А. С.*, Диеновый синтез, изд-во АН СССР, М., 1963.
36. *Jones W. H. et al.*, Tetrahedron, **18**, 267 (1962).
37. *Kwart H., King K.*, Chem. Rev., **68**, 415 (1968).
38. *Кон А., Харрик Э.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 56.
39. *Wittig G. et al.*, Ann. Chem., **572**, 1 (1951); **584**, 1 (1953).
40. *Yates P., Eaton P.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 4436 (1960).
41. *Alder K. et al.*, Ann. Chem., **564**, 79 (1949).
42. *Sauer J., Kredel J.*, Tetrahedron Letters, **1966**, 731.
43. *DeGraw J. I. et al.*, J. Org. Chem., **26**, 1156 (1961).
44. *Аллен Ч., Белл А.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 186.
45. *Kaplan R. B., Shechter H.*, J. Org. Chem., **26**, 982 (1961).

46. *Bryce-Smith D. et al.*, J. Chem. Soc., 1960, 4791; J. Chem. Soc., 1967, 390, Pt. C.
47. *Grovenstein E., Jr., et al.*, J. Am. Chem. Soc., 83, 1705 (1961).
48. *Hammond G. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 86, 4537 (1964).
49. *Kan R. O.*, Organic Photochemistry, McGraw-Hill Book Co., New York, 1966.
50. *Crowley R. J.*, Tetrahedron, 21, 1001 (1965).
51. *Srinivasan R.*, Advances in Photochemistry, Vol. 4, Interscience Publishers, New York, 1966, p. 113.
52. *Fonken G. J.*, Tetrahedron Letters, 1962, 549.
53. *Hoffmann R., Woodward R. B.*, Accounts Chem. Research, 1, 17 (1968).
54. *Lin R. S. H., Hammond G. S.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 4936 (1967).
55. [49], p. 35.
56. *Wilzbach K. E., Kaplan L.*, J. Am. Chem. Soc., 87, 4004 (1965).
57. *DeBoer C. D. et al.*, Org. Syn., 47, 64 (1967).
58. *Pines H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 554 (1955).
59. *Eberhardt G. G., Peterson H. J.*, J. Org. Chem., 30, 82 (1965).
60. *Schriesheim A. et al.*, J. Org. Chem., 30, 3233 (1965).
61. *Eberhardt G. G.*, Organometallic Chem. Reviews, 1, 491 (1966).
62. *Rausch M. D., Klemann L. P.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 5732 (1967).
63. *Eisch J. J., Husk G. R.*, J. Am. Chem. Soc., 87, 4194 (1965).
64. *Pines H., Sih N. C.*, J. Org. Chem., 30, 280 (1965).
65. *Zieger H. E., Laski E. M.*, Tetrahedron Letters, 1966, 3801.
66. *Franzen V., Fikentscher L.*, Chem. Ber., 95, 1958 (1962).
67. *Villiéras J.*, Bull. Soc. Chim. France, 1967, 1511.
68. *Cainelli C. et al.* Tetrahedron Letters, 1967, 5153.
69. *Hershberg E. B.*, Helv. Chim. Acta, 17, 351 (1934).
70. *Coleman G. H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 68, 1101 (1946).
71. *Whitmore F. C., Homeyer A. H.*, J. Am. Chem. Soc., 55, 4555 (1933).
72. *Regier R. B., Blue R. W.*, J. Org. Chem., 14, 505 (1949).
73. *Tamele M. et al.*, Ind. Eng. Chem., 33, 115 (1941).
74. *Kharasch M. S., Reinmuth O.*, Grignard Reactions of Non-metallic Substances, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1954, p. 1148.
75. *Kogerman P. N.*, J. Am. Chem. Soc., 52, 5060 (1930).
76. *Kharasch M. S., Fuchs C. F.*, J. Am. Chem. Soc., 65, 504 (1943).
77. *Normant H.*, Compt. Rend., 239, 1510 (1954).
78. *Rona P., Crabbé P.*, J. Am. Chem. Soc., 90, 4733 (1968).
79. *Corey E. J., Semmelhack M. F.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 2755 (1967).
80. *Corey E. J., Wat E. K.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 2757 (1967).
81. *Тюрк А., Чанан Г.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 147.
82. *Goheen G. E.*, J. Am. Chem. Soc., 63, 744 (1941).
83. *Van Tamelen E. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 90, 209 (1968).
84. [74], Chaps. 5 and 16.
85. *Яновская Л. А.*, Усп. хим., 36, 965 (1967).
86. *Kauffmann T., Sahm W.*, Angew. Chem., Intern. Ed. Engl., 6, 85 (1967).

Г. ИЗОМЕРИЗАЦИЯ И ТЕРМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

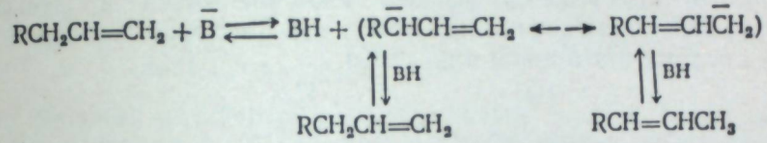
1. ИЗ АЛКЕНОВ ИЛИ ПОЛИАЛКЕНОВ

$$RCH{=}CHCH_2R' \longrightarrow RCH_2CH{=}CHR'$$

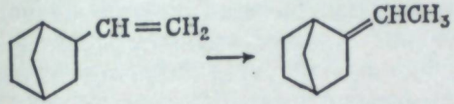
В разд. А.2 было указано, что изомеризация в щелочных растворах с образованием только одного олефина явление редкое. Однако изомеризация, в том числе и взаимопревращения *цис — транс*-форм, иногда возможна и при этом протекает с хорошими выходами в присутствии основания или кислоты при нагревании без катализатора или в присутствии катализатора, при облучении или через стадии π-комплексов с солями некоторых металлов [1].

а) Изомеризация под влиянием оснований (об изомеризации замещенных алкенов с иными заместителями, чем алкильные или арильные группы, см. в работе [2]).

Взаимопревращения в присутствии основания можно изобразить следующим образом:



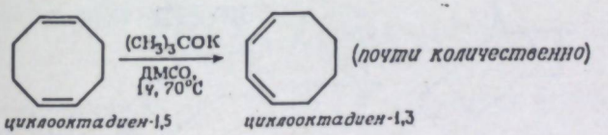
2-Винилбицикло-[2,2,1]-гептан можно количественно превратить в 2-этилиденовый изомер под действием натрия и этилендиамина при 114 °С в течение 45 мин [3]



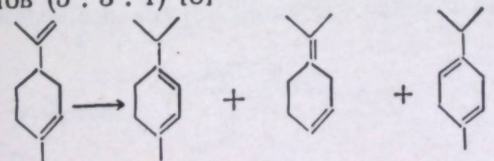
Литиевая соль этилендиамина в свободном диамине изомеризует алкены с концевой двойной связью в алкены с неконцевой двойной связью [4]

$$CH_3(CH_2)_5CH{=}CH_2 \longrightarrow \underset{\text{октен-2, 90\% (и небольшое количество октена-3 и октена-4)}}{CH_3(CH_2)_4CH{=}CHCH_3}$$

трет-Бутилат-анион в диметилсульфоксиде активен не только для изомеризации ациклических олефинов [5], но он эффективен также и в случае циклогексадиенов [6], циклооктадиенов, циклононадиенов и циклононатриенов [7]

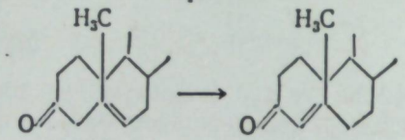


Под действием того же реагента дипентен превращается при 55 °С в смесь олефинов (5 : 3 : 1) [8]

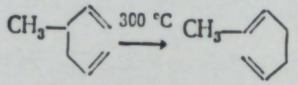


Необычный компонент, *п*-ментадиен-2,4(8), составляющий одну третью часть смеси, можно легко выделить, поскольку он имеет высокую температуру кипения. В результате повторного пропускания двух других компонентов можно получить дополнительное количество этого необычного компонента.

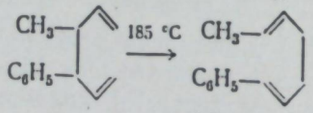
б) Изомеризация под влиянием кислот. Если не протекает димеризация или полимеризация, то некоторые олефины способны к изомеризации в сопряженные системы в присутствии кислоты. Так, например, Δ^5-холестенон-3 может изомеризоваться в Δ^4-изомер с выходом 98% при нагревании в 95%-ном растворе безводной щавелевой кислоты в этиловом спирте [9].



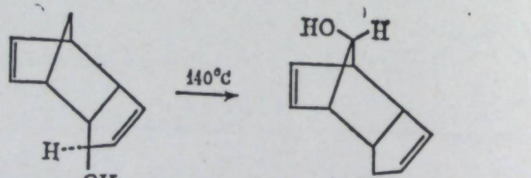
в) Термическая изомеризация. Перестройка электронных орбиталей допускает сравнительно легкое протекание перегруппировок, иногда при относительно низких температурах. Имеются обзоры по этим перегруппировкам [10, 11], включая и перегруппировку Коупа. При благоприятных структурах эти перегруппировки протекают количественно, в других же случаях они приближаются к равновесию. Ниже приведены примеры перегруппировок диенов:



гептадиен-1,5

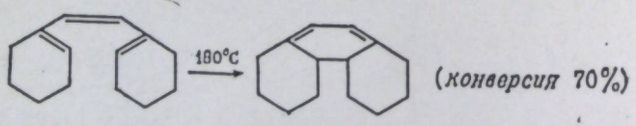


1-фенилгептадиен-1,5, 90%



α-изомер (50%), β-изомер (90%), 8-оксидициклопентадиена

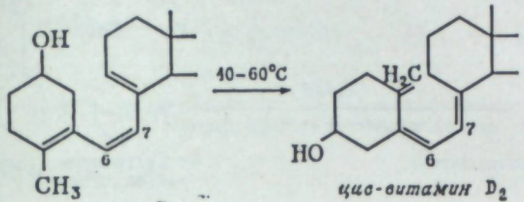
В качестве примера перегруппировки триена приведем следующий:



(конверсия 70%)

$\Delta^{9,14;\ 10,11}$-декагидрофенантрен

По-видимому, наиболее важной из циклических сопряженных перегруппировок является термическое взаимопревращение превитамина D_2 и витамина D_2

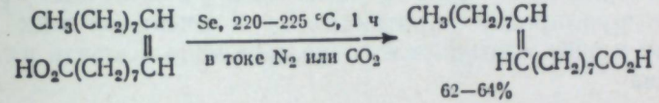


цис-превитамин D_2 *цис*-витамин D_2

Этот витамин существует первоначально в виде *транс*-формы у атомов углерода 6 и 7, но переход в *цис*-форму благоприятствует изомеризации и таутомерному превращению олефина.

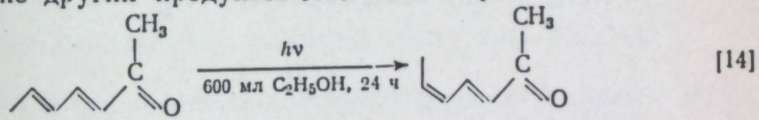
Все приведенные выше термические превращения следует проводить в газообразном состоянии или в возможно более разбавленном растворе, чтобы свести к минимуму бимолекулярные реакции.

Примером термической *цис-транс*-изомеризации может служить превращение олеиновой кислоты в элаидиновую [12]



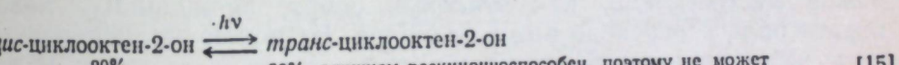
62—64%

г) Фотохимическая изомеризация. *цис-транс*-Изомеризация в результате облучения обычно приводит к смеси *цис*- и *транс*-изомеров, а также других продуктов [13]. Ниже приведены примеры:

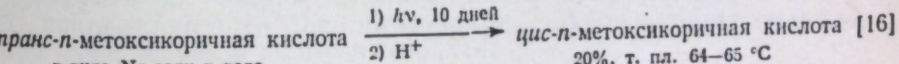


[14]

20 г *транс-транс*-кротонолиденацетон 700 мг чистого Δ-*цис*-5,6-изомера



[15]

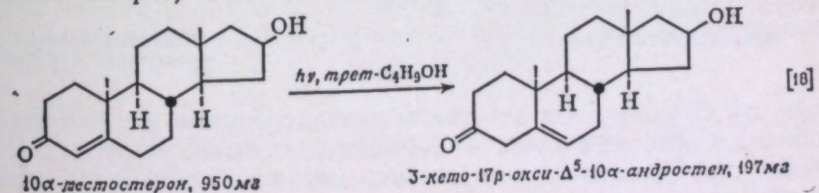


[16]

транс-*п*-метоксикоричная кислота в виде Na-соли в воде

цис-*п*-метоксикоричная кислота 20%, т. пл. 64—65 °C

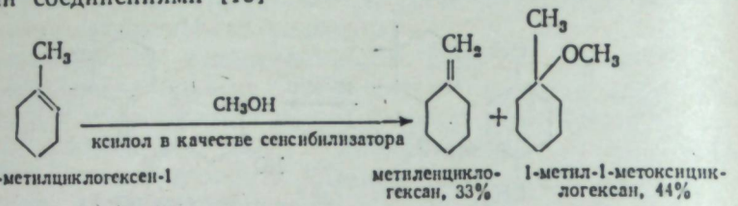
транс-α-Ионон изомеризовали в *цис*-α-ионон с выходом 23% (в этиловом спирте) [17]



[16]

10α-тестостерон, 950 мг 3-кето-17β-окси-Δ^5-10α-андростен, 197 мг

Из эндоциклических моноолефинов образуются экзоциклические олефины, однако эта реакция ограничивается 6- и 7-членными циклическими соединениями [19]

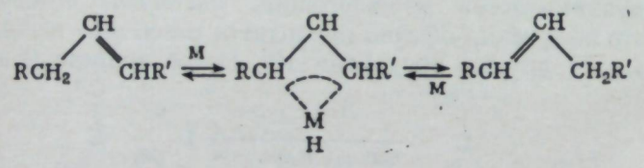


1-метилциклогексен-1 — метиленциклогексан, 33% — 1-метил-1-метоксициклогексан, 44%

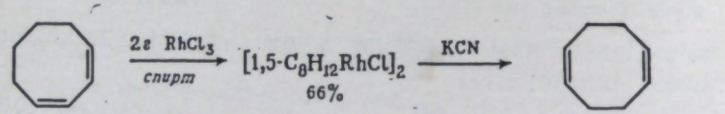
Следы кислоты ускоряют изомеризацию.

α,β-Непредельные сложные эфиры изомеризуются в β,γ-непредельные сложные эфиры при облучении в разбавленных (2—5%) растворах в углеводороде, метиловом спирте или этилацетате. Выходы хорошие, за исключением метилового эфира кротоновой кислоты [20]. Это один из многих случаев, когда в результате облучения происходит превращение сопряженной системы в несопряженную.

д) Изомеризация через π-комплексы. Необычные результаты этих перегруппировок, протекающих в очень мягких условиях, привлекли к себе внимание и позволили использовать их как методы синтеза



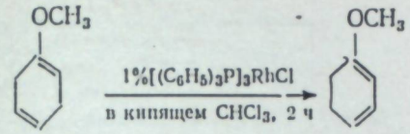
Такой растворитель, как этиловый спирт, по-видимому, может играть роль в переходе атома водорода. Например, если использовать дейтерированный этиловый спирт, то атом дейтерия может войти в состав олефина. Ниже приведен пример, показывающий, насколько широка область применения этой перегруппировки [22]



циклооктадиен-1,3, 1 мл — циклооктадиен-1,5, аналитически чистый

С другой стороны, под действием пентакарбонила железа циклооктадиен-1,5 изомеризуется в 1,3-изомер с выходом 98% [21]. Но обычно при катализе π-комплексами металлов происходит изомеризация несопряженных диенов в сопряженные. Недавно ряд диенов

приведенного ниже типа удалось изомеризовать действием хлорида *трис*-(трифенилфосфин)родия [23]

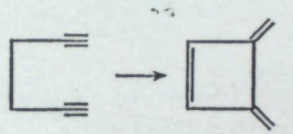


1-метоксициклогексадиен-1,4 — 1-метоксициклогексадиен-1,3, 80%

2. ИЗ АЛКИНОВ ИЛИ ДИИНОВ

$$RCH_2C{\equiv}CCH_2R \xrightarrow[\text{время контакта}]{96\ с} RCH{=}CH{-}CH{=}CHR$$

Условия для осуществления этой перегруппировки аналогичны тем, которые приведены для алкенов (разд. Г.1). Например, при 297 °С гексадиин-1,5 в токе азота превращается в 3,4-диметиленциклобутен с выходом 80% [24]



Аналогично 1,4-*бис*-(диметиламино) бутин-2 перегруппировывается в 1,4-*бис*-(диметиламино) бутадиен-1,3 с выходом 85% при действии натрия в ксилоле и гексане при 72 °С [25]

$$(CH_3)_2NCH_2C{\equiv}CCH_2N(CH_3)_2 \longrightarrow (CH_3)_2NCH{=}CHCH{=}CHN(CH_3)_2$$

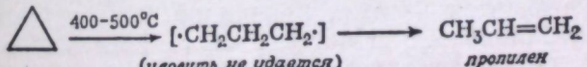
трет-Бутилат-анион в диметилсульфоксиде является эффективным реагентом.

$$CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CCH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{ДМСО, 1 ч, комн. темп.}]{(CH_3)_3CO^-} CH_3(CH{=}CH)_3CH_3$$

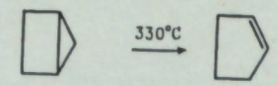
октен-1-ин-3 — октатриен-2,4,6, 87%

3. ИЗ СОЕДИНЕНИЙ С МАЛЫМИ ЦИКЛАМИ

При подобных изомеризациях [27] существует движущая сила, которая способствует их протеканию при более низкой температуре, чем при диссоциации связей; в этом случае напряжение ликвидируется в результате раскрытия малого цикла. И все же необходимая для этого температура достаточно высока.

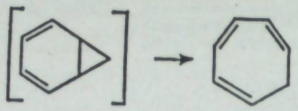


Бициклические структуры, содержащие циклопропановое кольцо, претерпевают более легкое раскрытие цикла



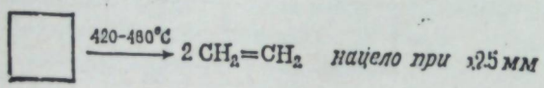
бицикло-[2,1,0]-пентан циклопентен

Соединения ряда норкарадиена, образующиеся в качестве промежуточных при взаимодействии бензола с карбеном, настолько неустойчивы, что перегруппировываются уже при их получении

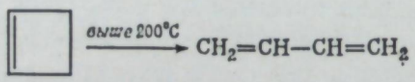


циклогептатриен (тропилиден)

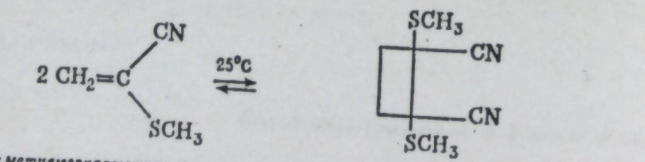
Циклобутан расщепляется с образованием этилена



а различные циклобутены дают бутадиен



Возможно равновесие между олефином и циклобутаном при различных температурах в зависимости от типа олефина, например:



α-метилмеркаптоакрилонитрил 1,2-дициан-1,2-диметилмеркаптоциклобутан

4. ИЗ УГЛЕВОДОРОДОВ (ПИРОЛИЗ) [28]

Связи в углеводородах разрываются при температуре 500—700 °С. При этом образуются свободные радикалы, и конечные продукты, получающиеся из этих радикалов, определяются их относительной стабильностью. Наиболее часто встречающиеся продукты: водород, метан, этилен и особенно 1,3-диены. Для получения

хороших выходов субстрат следует нагреть возможно быстрее и равномернее до температуры диссоциации, а затем также быстро охладить его. При этом смолообразование и обугливание сводятся к минимуму. Проточный метод наилучшим образом удовлетворяет этим требованиям.

Например, при сухой перегонке 5 кг каучука было получено 250 г изопрена, около 2 кг дипентена и 600 г смеси тритерпенов [29].

а) Получение изопрена. Пары лимонена при давлении 20—30 мм пропускают через трубку (35 × 1,6 см) со спиралью из платиновой проволоки (диаметр 0,5 мм, длина 1 м), нагретой почти до температуры каления электрическим током. Лимонен собирают в ловушке, охлаждаемой льдом, а изопрен с выходом 60% собирают в ловушке, охлаждаемой твердой углекислотой [30].

5. ИЗ УГЛЕВОДОРОДОВ (ДЕГИДРИРОВАНИЕ) [31]

Наиболее важный процесс дегидрирования — получение стирола из этилбензола. Но и алканы можно дегидрировать до алкенов, а алкены — до алкадиенов-1,3. Все эти процессы более пригодны для промышленного использования, но иногда могут представлять ценность и для лабораторных синтезов. Обычно для дегидрирования применяют алюмохромовый катализатор, состоящий из окислов хрома и алюминия; его получают соосаждением гидроокисей. По более простому способу 100 ч. активированной окиси алюминия (6—10 меш) прибавляют к 50 ч. 10%-ного хромового ангидрида в воде, катализатор отфильтровывают и высушивают при 220—230 °С. Специфический катализатор для дегидрирования этилбензола содержит 72,4% MgO, 18,4% Fe_2O_3, 4,6% CuO и 4,6% K_2O. Окись калия настолько уменьшает образование углеродистых отложений, что срок работы катализатора достигает 1 года. Дегидрирование этилбензола лучше всего проводить при конверсии 37% и при 600 °С, причем над катализатором пропускают углеводород и водяной пар при 0,1 атм. Те же катализатор и условия работы, за исключением того, что разбавителем является не водяной пар, а азот, пригодны для дегидрирования бутенов в бутадиен-1,3. Недавно была достигнута высокая конверсия этилбензола в стирол в результате окисления сернистым ангидридом в присутствии фосфата металла [32].

Другими каталитическими системами, которые могут быть использованы для дегидрирования, являются металлические платина или палладий с акцептором или без акцептора водорода и металлическая медь; важнейшие ссылки приведены в работе [33].

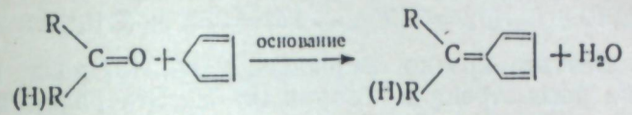
1. *Maccoll A.*, in S. Patai, ed., «The Chemistry of Alkenes», Interscience Publishers, New York, 1964, Chap. 3.
2. *Broaddus C. D.*, Accounts Chem. Research, 1, 231 (1968).
3. Union Carbide, нидерл. пат. 6613870, 3/IV 1967 [C.A., 67, 9369 (1967)].

4. *Wender I. et al.*, J. Org. Chem., **23**, 1136 (1958).
5. *Schriesheim A. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 3731 (1961).
6. *Birch A. J. et al.*, J. Chem. Soc., **1963**, 4234.
7. *Gardner P. D. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 1553 (1963).
8. *Schriesheim A. et al.*, J. Org. Chem., **33**, 221 (1968).
9. *Fieser L. F.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 5421 (1953).
10. *Rhoads S. J.* in de Mayo P. «Molecular Rearrangement», Vol. 1, John Wiley and Sons, New York, 1963, Chapt. 11.
11. *Doering W. E., von, Roth W. R.*, Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., 2, 115 (1963).
12. *Swern D., Scanlon J. T.*, Biochem. Prep., **3**, 118 (1953).
13. *Wyman G. M.*, Chem. Rev., **55**, 625 (1955).
14. *Büchi G., Yang N. C.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 2318 (1957).
15. *Eaton P. E., Lin K.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 2087 (1964).
16. *Stoermer R.*, Chem. Ber., **44**, 637 (1911).
17. *Büchi G., Yang N. C.*, Helv. Chim. Acta, **38**, 1338 (1955).
18. *Wehrli H. et al.*, Helv. Chim. Acta, **46**, 678 (1963).
19. *Kropp P. J., Krauss H. J.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 5199 (1967).
20. *Rando R. R., Doering W. E., von*, J. Org. Chem., **33**, 1671 (1968).
21. *Bird C. W.*, Transition Metal Intermediates in Organic Synthesis, Academic Press, New York, 1967, Chap. 3.
22. *Rinehart R. E., Lasky J. S.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 2516 (1964).
23. *Birch A. J., Subba Rao G. S. R.*, Tetrahedron Letters, **1968**, 3797.
24. *Huntsman W. D., Wristers H. J.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 342 (1967).
25. *Fegley M. F. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 4140 (1957).
26. *Van Dongen J. P. C. M. et al.*, Rec. Trav. Chim., **86**, 1077 (1967).
27. *Breslow R.*, in de Mayo P., «Molecular Rearrangements», John Wiley and Sons, New York, 1963, Pt. 1, Chapt. 4.
28. *Hurd C. D.*, The pyrolysis of Carbon Compounds, Chemical Catalog Co., New York, 1929, Chapt. 3.
29. [28], p. 119.
30. *Staudinger H., Klever H. W.*, Chem. Ber., **44**, 2212 (1911).
31. *Kearby K. K.*, in Emmett P. H., «Catalysis», Vol. 3, Reinhold Publishing Corp., New York, 1955, Chap. 10.
32. *Adams C. R.*, Chem. Eng. News, Dec. 25, 1967, p. 58.
33. *Bradbury J. P. et al.*, Ind. Eng. Chem., **51**, 1111 (1959).

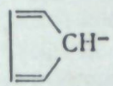
Д. РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ

Альдольная и кетольная конденсации обычно приводят к образованию β-оксикарбонильных соединений и поэтому рассматриваются главным образом в гл. 4, разд. Ж.1. Правда, действие нагревания, кислоты и благоприятная структура могут привести к тому, что в результате альдольной конденсации образуется непредельное карбонильное соединение. Другие реакции конденсации, в результате которых образуются непредельные соединения, рассматриваются в других местах (реакция Кляйзена — Шмидта, гл. 4 «Спирты», разд. Ж.1; реакция Перкина, гл. 13 «Карбоновые кислоты», разд. Г.1 и реакция Кнёвенагеля, гл. 14 «Сложные эфиры», разд. В.4). Что касается реакции альдольного типа, целью которой является получение алкеноз, не содержащих иных функциональных групп, то она рассмотрена в разд. Д.1, а реакция Виттига, имеющая широкую область применения, в разд. Д.2.

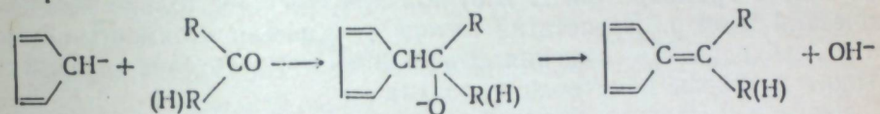
1. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ЦИКЛОПЕНТАДИЕНОВ (ФУЛЬВЕНОВ)



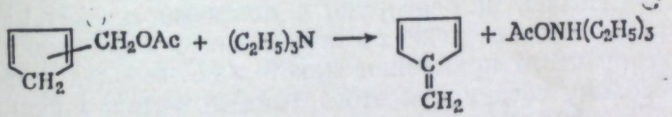
Обзор о фульвенах см. в работе [1]. Циклопентадиен в щелочном растворе легко образует устойчивый анион



который с альдегидом или кетоном дает фульвен



Для осуществления этой конденсации были использованы следующие основания: гидроокиси или алкоголяты щелочных металлов, водный или спиртовые растворы аммиака, первичные или вторичные амины, этилмагнийбромид, алкильные или арильные производные лития и ионообменная смола дауэкс 1-X10. Из альдегидов с нормальной цепью углеродных атомов фульвены образуются с трудом. Родоначальное соединение можно получить с приличным выходом только косвенным способом, например при действии триэтиламина на смесь 1- и 2-ацетоксиметилциклопентадиенов [2]



α-Разветвленные альдегиды и кетоны реагируют нормально и выходы фульвенов иногда достигают 70%.

а) Получение диметилфульвена. Циклопентадиен (44 г, 0,67 моля), 23 г ионообменной смолы дауэкс 1-X10 и 29 г ацетона смешивают при 0 °С и смеси дают нагреться до комнатной температуры. Через 1,5 ч начинается бурная реакция, и смесь взбалтывают до тех пор, пока реакция не успокоится. Смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, ионообменную смолу отфильтровывают и перегонкой эфирного экстракта получают диметилфульвен, 29,7 г (46,7%) [3]; см. также [4].

б) Получение бензилиденфлуорена (70% из флуорена, бензальдегида, едкого кали и нескольких капель пиперидина при нагревании в ксилоле до тех пор, пока не отгонится вычисленное количество воды) [5].

2. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ФОСФОРАНОВ (РЕАКЦИЯ ВИТТИГА)

$$RCHO + (C_6H_5)_3P{=}CHR' \longrightarrow RCH{=}CHR' + (C_6H_5)_3PO$$

Реакция Виттига кратко обсуждена в гл. 13, разд. Г.3; более подробно она рассмотрена в обзорах [6, 7]. Эта реакция обладает рядом преимуществ при синтезе алкенов: кислородный атом карбонильной группы замещается на этиленовую группу без всякой изомеризации; мягкие щелочные условия проведения реакции дают возможность получать такие нестойкие олефины, как каротиноиды, метилензамещенные стероиды и другие природные продукты. По существу это единственный надежный метод для превращения циклического кетона в соответственный *экзо*-циклоолефин. В этом случае синтез Гриньяра (разд. В.6) практически дает только *эндо*-циклический изомер. Недостатки метода — высокая стоимость реагента и необходимость введения объемистого заместителя, который не входит в состав конечного продукта.

Реагент Виттига — фосфоран или илид — можно синтезировать из фосфонийбромида и фениллития

$$[Ar_3\overset{+}{P}{-}\overset{-}{C}H_2Br + C_6H_5Li \longrightarrow Ar_3P{=}CH_2 + C_6H_6 + LiBr$$

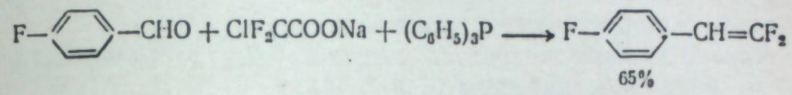
Его получали также, действуя натриевым производным диметилсульфоксида на галогенид [8] или метилатом натрия в диметилформамиде. В любом случае этот реагент, так же как и реактив Гриньяра, не выделяют из раствора, а используют непосредственно.

Реакционная способность фосфоранов $R_3P{=}CR'R''$ различна в зависимости от природы групп R, R′ и R″. Такие фосфораны, как $(C_6H_5)_3P{=}CHCHO$, не реагируют с кетонами, а $(C_6H_5)_3P{=}C(C_6H_5)_2$ нереакционноспособен даже по отношению к альдегидам. При синтезе алкенов часто применяют какой-либо метилентрифенилфосфоран, поскольку соединения этого типа достаточно реакционноспособны и допускают ряд вариантов при использовании соответствующих заместителей в метиленовой группе. Например, 1,2-дизамещенные алкены можно получать следующим образом:

$$RCHO + (C_6H_5)_3P{=}CHR' \longrightarrow RCH{=}CHR' + (C_6H_5)_3PO$$

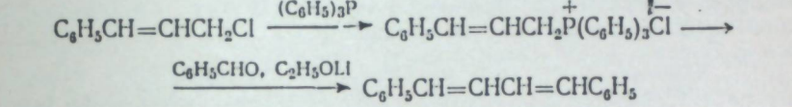
Обычно в таких случаях образуются смеси *цис*- и *транс*-олефинов, например: бензилидентрифенилфосфоран и пропионовый альдегид в бензоле дают β-этилстирол с отношением *цис*/*транс* = 26 : 74 [9]. Интересно отметить тот факт, что это отношение зависит от природы среды, так как если реакцию проводить в диметилформамиде в присутствии иодида лития, то отношение *цис*/*транс* становится равным 96 : 4.

Для проведения реакции Виттига можно использовать ряд акцепторов протонов, например бутил- или фениллитий, алкоголят щелочного металла [6] или натриевое производное диметилсульфоксида [8]. Недавно было показано, что выходы можно улучшить, если использовать комплекс *трет*-бутилат калия — *трет*-бутиловый спирт (отношение 1 : 1) [10]. Видоизмененная реакция Виттига, как это видно из уравнения, приводит к дифторалкенам [11].

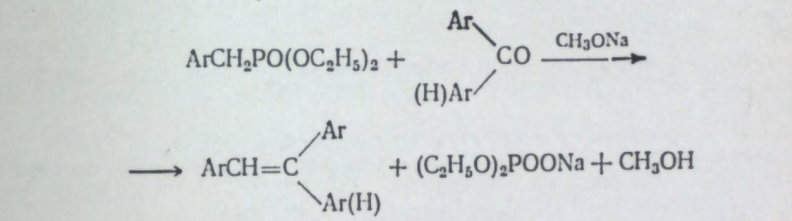


Эта реакция оказалась не очень многообещающей в случае кетонов [12], хотя из α,α,α-трифторацетофенона был получен 2-фенилпентафторпропен с выходом 80% [13].

Этот синтез пригоден и для получения 1,3-диенов. Например, трифенилциннамилфосфонийхлорид реагирует с бензальдегидом и этилатом лития с образованием 1,4-дифенилбутадиена-1,3, с выходом 60—67% [14] (пример б.4).

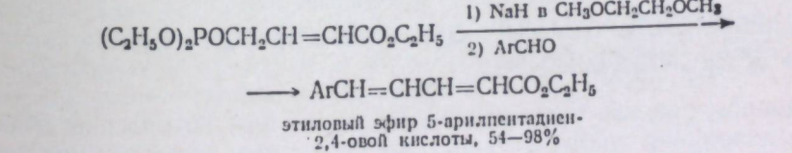


Фосфонаты также были использованы в реакции с альдегидами или кетонами для получения *транс*-алкенов [15, 16]



В случае ряда альдегидов и кетонов выходы достигали 50—85%. Реакцию можно проводить с метилатом натрия в диметилформамиде или с гидридом натрия в 1,2-диметоксиэтане обычно при 30—40 °С. Этот способ лучше применять для получения алкенов с электроноакцепторными группами по соседству с двойной связью [17].

Можно использовать также и эфиры фосфоновой кислоты [18]



а) Получение метиленциклогексана (86,3% из диметилсульфоксида, гидрида натрия и метилтрифенилфосфонийбромида, к которым добавляют циклогексанон) [19]; см. также [20].

б) Другие примеры. *1) 1,1-Дифенилпропен-1* (97,5% из метилсульфинилкарбаниона и этилтрифенилфосфонийбромида, к которым добавлен бензофенон) [8].

2) цис- и транс-Стильбены (20,4% *цис* и 62,0% *транс* из бензилидентрифенилфосфорана и бензальдегида; *цис*-форму выделяют

$$(C_6H_5)_3P{=}CHC_6H_5 + C_6H_5CHO \longrightarrow C_6H_5CH{=}CHC_6H_5 + (C_6H_5)_3PO$$

перегонкой, *транс*-форму — кристаллизацией) [21].

3) Другие методы получения алкенов. См. гл. 13 «Карбоновые кислоты», разд. Г.3, примеры **б**; **в**.*1*; **в**.*2*.

4) 1,4-Дифенилбутадиен-1,3 (60—67% в расчете на фосфонийхлорид, полученный кипячением (3-хлорпропенил)бензола и трифенилфосфина в ксилоле в течение 12 ч; на конечной стадии на фосфонийхлорид действуют бензальдегидом и 0,2 М раствором этилата лития в этиловом спирте, после чего смесь оставляют стоять 30 мин) [14].

1. *Bergmann E. D.*, Chem. Rev., **68**, 41 (1968).
2. *Schaltegger H. et al.*, Helv. Chim. Acta, **48**, 955 (1965).
3. *McCain G. H.*, J. Org. Chem., **23**, 632 (1958).
4. *Boord C. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **67**, 1237 (1945).
5. *Lavie D., Bergmann E. D.*, Bull. Soc. Chim. France, **1951**, 250.
6. *Маеркер А.*, Органические реакции, изд-во «Мир», М., 1967, сб. 14, стр. 287.
7. *Trippett S.*, Quart. Rev. (London), **17**, 406 (1963).
8. *Corey E. J., Chaykovsky M.*, J. Am. Chem. Soc., **84**, 866 (1962); **87**, 1345 (1965).
9. *Bergelson L. D., Shemyakin M. M.*, Tetrahedron, **19**, 149 (1963); **23**, 2709 (1967).
10. *Schlosser M., Christmann K. F.*, Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., **3**, 636 (1964).
11. *Fuqua S. A. et al.*, Tetrahedron Letters, **1964**, 1461.
12. *Fuqua S. A. et al.*, Tetrahedron Letters, **1965**, 521; J. Org. Chem., **30**, 2543 (1965).
13. *Burton D. J., Herkes F. E.*, Tetrahedron Letters, **1965**, 1883.
14. *Мак-Дональд Р. Н., Кэмпбелл Т. У.*, Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», М., 1964, сб. 12, стр. 54.
15. *Seus E. J., Wilson C. V.*, J. Org. Chem., **26**, 5243 (1961).
16. *Wadsworth W. S., Jr., Emmons W. D.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 1733 (1961).
17. *Wadsworth W. S., Jr., Emmons W. D.*, Org. Syn., **45**, 44 (1965).
18. *Werbel L. M. et al.*, J. Med. Chem., **10**, 366 (1967).
19. [6], стр. 401.
20. *Виттиг Г., Шеллкопф Ю.*, Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», М., 1964, сб. 12, стр. 89.
21. *Wittig G., Schoellkopf U.*, Chem. Ber., **87**, 1318 (1954).

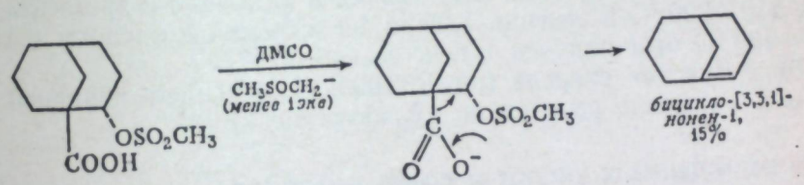
Е. ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ, ДЕКАРБОНИЛИРОВАНИЕ И ДЕГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ

В данном разделе рассмотрены реакции, при которых не обязательно возникает двойная связь; непредельная кислота, циклический кетон или ацилгалогенид просто декарбоксилируются или декарбонилируются с образованием олефина. Возможны и другие многочисленные реакции, при которых такая группа, как карбонильная элиминируется и образуется олефин. Но, по-видимому, практические методы ограничены лишь декарбоксилированием и декарбонилированием. Помимо упомянутых выше трех типов реакций, в настоящий раздел включены также родственные реакции, такие, как реакция Меервейна и окислительное декарбоксилирование.

1. ИЗ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ КИСЛОТ

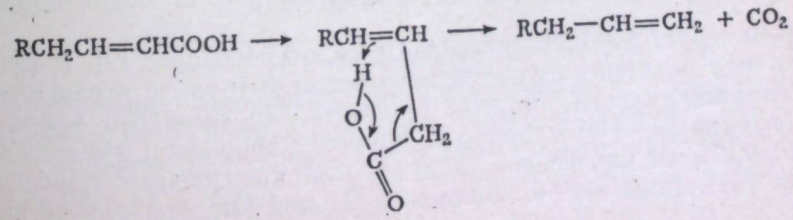
$$ArCH{=}CHCOOH \xrightarrow[\text{хинолин}]{Cu} ArCH{=}CH_2 + CO_2$$

Этот синтез, который аналогичен декарбоксилированию предельных кислот (гл. 1, разд. Е.1), использовали главным образом для получения стиролов и стильбенов. Обычно метод заключается в нагревании непредельной кислоты в хинолине с медью в порошке или с медной солью. При декарбоксилировании коричных кислот предпочитают применять хинолин и порошок меди [1]. Из замещенных коричных кислот олефины получают с выходами от 31 до 82%, из самой коричной кислоты выход стирола почти количественный (пример **б**). Хотя, по-видимому, эти реакции декарбоксилирования по своей природе свободнорадикальные и зависят от нестабильности радикала $RCO_2\cdot$, но возможно, что они протекают в результате разложения комплексных солей меди; в литературе имеются указания и на то, что они могут протекать через анионы или анион-радикалы, как показано ниже [2]:



Кстати, этот пример показывает, что правило Бредта не всегда справедливо. По-видимому, двойная связь может образоваться у атома углерода в голове моста бициклического соединения в том случае, если эта связь находится в кольце из восьми или большего числа атомов углерода [3].

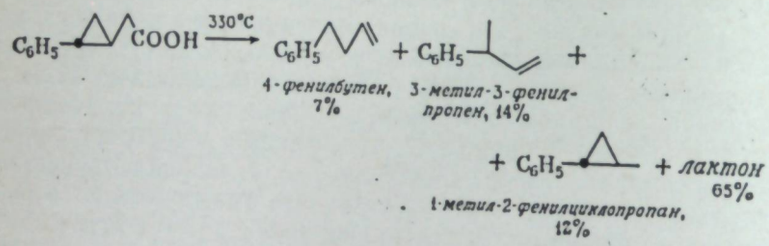
Декарбоксилирование α,β-непредельных кислот протекает через их изомеризацию в β,γ-непредельный изомер [4]



Иногда можно декарбоксилировать непредельную карбоновую кислоту, не выделяя ее. Например, 1,4-дифенилбутадиен можно получить с выходом 23—25% по реакции Перкина в присутствии окиси свинца [5]

$$C_6H_5CH{=}CHCHO + C_6H_5CH_2COOH \xrightarrow[(CH_3CO)_2O]{PbO} \longrightarrow C_6H_5CH{=}CHCH{=}CHC_6H_5 + CO_2 + H_2O$$

При декарбоксилировании циклопропануксусных кислот образуется смесь олефинов. Однако иногда реакция протекает аномально; ниже приведен пример, когда в одном из продуктов реакции сохранилось циклопропановое кольцо [6]:



а) Получение *цис*-стильбена (62—65% нагреванием α-фенилкоричной кислоты, т. пл. 172—173 °С, в хинолине с хромитом меди при 210—220 °С в течение 1,25 ч; из изомерной кислоты с т. пл. 137—139 °С был получен *транс*-стильбен) [7].

б) Получение стирола (почти 100% кипячением коричной кислоты в хинолине со следами сульфата меди) [8].

2. ИЗ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ КИСЛОТ И СОЛЕЙ ДИАЗОНИЯ (РЕАКЦИЯ МЕЕРВЕЙНА)

$$ArCH{=}CHCOOH + Ar'\overset{+}{N}_2\overset{-}{X} \xrightarrow[CuCl_2]{CH_3COONa} ArCH{=}CHAr' + N_2 + CO_2 + HX$$

При этом синтезе происходит замещение карбоксильной группы на арильную; реакция протекает через продукт присоединения

$$ArCH(X)-CH(Ar')COOH \longrightarrow ArCH{=}CHAr'$$

который теряет двуокись углерода и галогеноводород [9]. В фенильной группе диазониевого соединения может быть заместитель: алкильная группа, галоген, остаток простого или сложного эфира или нитрогруппа [9—11]; кроме того, вместо карбоновой кислоты можно исходить из альдегидов, кетонов или производных карбоновых кислот [11]. Если вместо мононепредельной кислоты или ее производных взять циннамилакриловую кислоту, то образуются 1,4-диены (см. пример а)

$$C_6H_5CH{=}CHCH{=}CHCOOH \xrightarrow[CuCl_2]{C_6H_5\overset{+}{N}_2\overset{-}{X}} C_6H_5CH{=}CHCH{=}CHC_6H_5 + N_2 + CO_2 + HX$$

Галогенид меди(II) и полярные растворители, такие, как вода, пиридин или ацетон, облегчают протекание реакции, а диазониевые соли менее основных аминов дают наилучшие выходы. К сожалению, выходы невелики, а механизм пока не ясен [12—14].

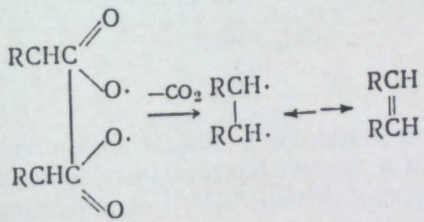
а) Получение 1,4-дифенилбутадиена. Смесь 0,1 моля бензолдиазонийхлорида и 0,1 моля циннамилакриловой кислоты, содержащую 0,2 моля ацетата натрия и 160 мл ацетона, выдерживают при 10 °С в течение 5 ч; за это время выделяется 1,4 г двуокиси углерода. Кислый продукт (0,9 г) экстрагируют из эфирных вытяжек щелочью, в результате чего выделяют сырой 1,4-дифенилбутадиен. После кристаллизации из смеси бензола и лигроина получают 5,7 г (28%) продукта, т. пл. 149—150 °С [5].

3. ИЗ ЯНТАРНЫХ КИСЛОТ

Свободные радикалы монокарбоновых кислот разлагаются и образуют продукты сдваивания

$$2RCOO\cdot \longrightarrow RR + 2CO_2$$

а свободные радикалы янтарной кислоты дают олефины

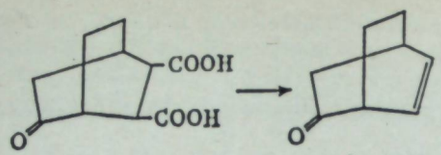


При таком окислительном декарбоксилировании применяли двуокись свинца [16], хотя, по-видимому, наилучшим реагентом является тетраацетат свинца [17]. Он активен в пиридине и еще более эффективен в диметилсульфоксиде, содержащем 1 экв пиридина [18].

Декарбоксилирование янтарных кислот может быть осуществлено также электролизом (пример б). При декарбоксилировании γ-кетокислот двуокисью свинца образуются непредельные кетоны с выходами от 35 до 84% [19]

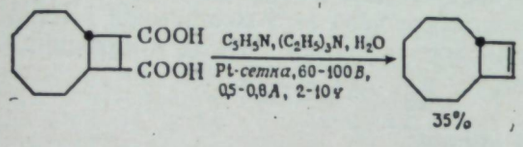
$$RCOCH_2CH_2CO_2H \xrightarrow[\text{измельченное стекло}]{} RCOCH{=}CH_2$$

а) Получение бицикло-[2,2,2]-октен-2-она-5. Через раствор 2,83 ммоля бицикло-[2,2,2]-октанон-5-дикарбоновой-2,3 кислоты в сухом пиридине пропускают ток кислорода. Добавляют тетраацетат свинца (50%-ный избыток в молях) и смесь погружают в масляную

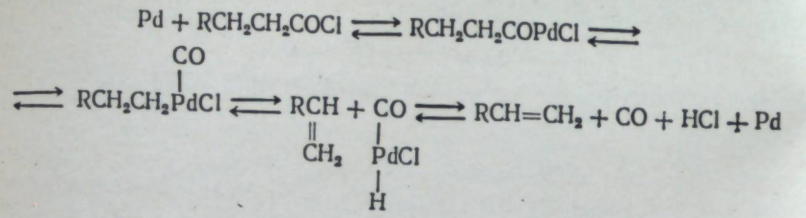


баню при 67 °С. После того как прекратится выделение двуокиси углерода, продукт реакции выливают в разбавленную азотную кислоту и экстрагируют эфиром. Эфирный раствор промывают и высушивают, эфир отгоняют и получают кетон (неочищенный) с выходом 84%. После возгонки получают чистый препарат, выход 52% [20].

б) Получение *транс*-бицикло-[6,2,0]-децена-9 [21].



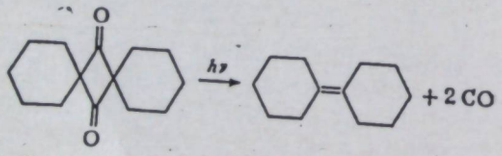
4. ИЗ ХЛОРАНГИДРИДОВ КИСЛОТ



Эти уравнения показывают в общем виде способность палладия [или солей палладия и других благородных металлов, или родиевых комплексов, таких, как $RhCl(Ph_3P)_3$] декарбонилировать хлорангидриды кислот или осуществлять обратную реакцию — карбонилировать олефины [22]. Для декарбонилирования можно брать каталитические количества палладия и удалять олефин по мере его образования.

а) Получение ноненов (58% смеси изомеров нагреванием 20 г хлорангидрида декановой кислоты и 1 г 1% палладия на угле при 200 °С) [22].

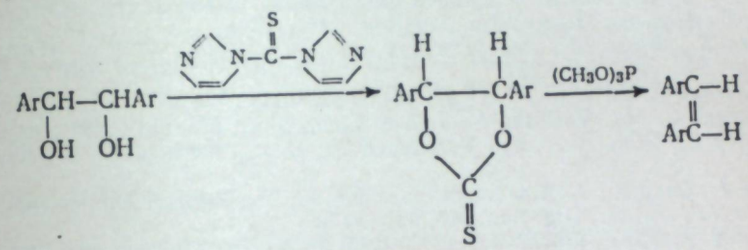
5. ИЗ ЦИКЛОБУТАНДИОНОВ-1,3



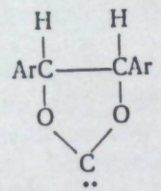
В инертных растворителях циклобутандионы-1,3 при облучении разлагаются с образованием алкенов. Эта реакция имеет общий характер, а дикетон можно легко получить из хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты в результате димеризации кетена [23, 24]. Из тетраметилциклобутандиона-1,3 алкен был получен с выходом 80%, а из диспиродиона — 49% (пример а).

а) Получение циклогексилиденциклогексана (49%, из диспиро-[5,1,5,1]-тетрадекандиона-7,14 при облучении в метиленхлориде в течение 8—10 ч) [23].

6. ИЗ ДИОЛОВ ЧЕРЕЗ ТИОНКАРБОНАТЫ



Тиокарбонилдиимидазол, полученный из 2 молей имидазола и 1 моля тиофосгена, реагирует с 1,2-диолами и образует циклический тионкарбонат, который под действием триметилфосфита расщепляется с образованием алкенов [25]. Было высказано предположение, что триметилфосфит отщепляет атом серы и образует карбен



который претерпевает *цис*-элиминирование с образованием алкена и двуокиси углерода. Так, из *мезо*-гидробензоина образуется *цис*-стильбен с выходом 92%, тогда как *dl*-изомер дает *транс*-стильбен с выходом 87%. Другие 1,2-диолы дают аналогичные выходы.

а) Получение *цис*-стильбена. Циклический тионкарбонат был синтезирован с высоким выходом путем кипячения *мезо*-гидробензоина с тиокарбонилдиимидазолом в толуоле или ксилоле в течение 30 мин. При кипячении в течение 70—80 ч в атмосфере азота в триметилфосфите из этого препарата был получен *цис*-стильбен (92%) [25].

1. *Walling C., Wolfstirn K. B.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 852 (1947).
2. *Marshall J. A., Faubl H.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 5965 (1967).
3. *Wiseman J. R.*, J. Am.Chem. Soc., **89**, 5966 (1967).

4. *Arnold R. T. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 4359 (1950).
5. *Корсон Б.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 231.
6. *Sims J. J., Ban M.*, Tetrahedron Letters, 1968, 5289.
7. *Бэкле Р., Уилер Н.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 64.
8. *Walling C., Wolfstirn K. B.*, J. Am. Chem. Soc., 69, 852 (1947).
9. *Bergmann F. et al.*, J. Org. Chem., 9, 408, 415 (1944); 12, 57 (1947).
10. *Fuson R. C., Cooke H. G., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., 62, 1180 (1940).
11. *Meerwein H. et al.*, J. prakt. Chem., 152, 237 (1939).
12. *Cowdrey W. A., Davies D. S.*, Quart. Rev., (London), 6, 365 (1952).
13. *Kochi J. K.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 1228 (1956); 79, 2942 (1957).
14. *Dickerman S. C. et al.*, J. Org. Chem., 22, 1070 (1957); J. Am. Chem. Soc., 80, 1904 (1958).
15. *Koelsch C. F., Boekelheide V.*, J. Am. Chem. Soc., 66, 412 (1944).
16. *Doering W. E., von*, J. Am. Chem. Soc., 74, 4370 (1952).
17. *Grob C. A. et al.*, Helv. Chim. Acta, 41, 1191 (1958).
18. *Физер Л., Физер М.*, Реагенты для органического синтеза, т. III, изд-во «Мир», М., 1970, стр. 231.
19. *Eisenbraun E. J. et al.*, J. Org. Chem., 33, 2008 (1968).
20. *Cimarusti C. M., Wolinsky J.*, J. Am. Chem. Soc., 90, 113 (1968).
21. *Radlick P., Sims J. J., van Tamelen E. E. et al.*, Tetrahedron Letters, 1968, 5117.
22. *Tsuji J., Ohno K.*, J. Am. Chem. Soc., 90, 94, 99 (1968).
23. *Turro N. J. et al.*, Org. Syn., 47, 34 (1967).
24. *Turro N. J. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 86, 955 (1964).
25. *Corey E. J., Winter R. A. E.*, J. Am. Chem. Soc., 85, 2677 (1963).

Глава 3

АЛКИНЫ И КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АЛЛЕНАХ И КУМУЛЕНАХ

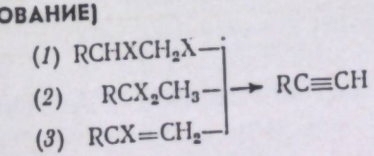
Имеется несколько обзоров по лабораторному синтезу алкинов [1—3]. Ацетилен, первый член ряда, получают в промышленности при действии воды на карбид кальция; этот процесс описан весьма подробно в работе [4]. Краткие сведения об алленах и кумуленах приведены в разд. Г.

А. ЭЛИМИНИРОВАНИЕ

В данном разделе будет проведена аналогия между реакциями элиминирования, приводящими к получению либо олефинов, либо ацетиленов. Отщепление молекулы HX, H_2O, N_2, X_2, $(CH_3)_3N$, $(C_6H_5)_3PO$ или какой-либо другой простой молекулы представляет потенциальный путь для получения олефинов. Существуют также реакции элиминирования, позволяющие получать ацетилены: отщепление двух простых молекул; комбинация двух различных реакций отщепления; отщепление одной молекулы от субстрата с винильной группировкой.

Все это приводит к некоторым интересным и иногда новым представлениям о синтезе ацетиленов. Так, по меньшей мере пятнадцать различных реакций отщепления могут служить потенциальными путями для получения ацетиленов, но некоторые из них не имеют практического значения и просто упоминаются в разделах, посвященных другим реакциям. В результате некоторых из этих реакций элиминирования образуются также и аллены; освободить ацетилены от таких примесей можно путем изомеризации.

1. ИЗ ДИГАЛОГЕНИДОВ И ВИНИЛГАЛОГЕНИДОВ (ДЕГИДРОГАЛОГЕНИРОВАНИЕ)

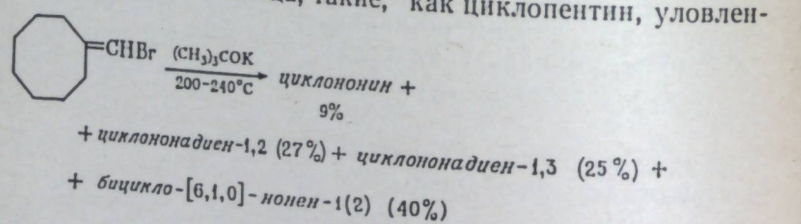


При отщеплении галогеноводорода от дигалогеналканов или галогеналкенов образуются алкины. Дигалогеналканы типа (*1*) могут быть получены присоединением галогена к алкенам, дигалогенал-

каны типа (2) — при действии на соответствующие кетоны галогенидов фосфора, а галогеналкены (3) — частичным дегидрогалогенированием любого из первых двух типов веществ. Для реакции элиминирования используют различные щелочные реагенты, из которых чаще всего применяют два: едкое кали как в гидроксилсодержащем растворителе (например, этиловом спирте, этиленгликоле или целлозольве), так и в твердом состоянии, и амид натрия либо в виде суспензии в минеральном масле, либо в жидком аммиаке [1]. Иногда при применении едкого кали в этиловом спирте в качестве растворителя используют минеральное масло [5]. В случае алифатических ацетиленов имеется опасность перегруппировки при тех высоких температурах (100—200 °С), при которых обычно проводят эти реакции. Под действием едкого кали алкины-1 могут превратиться в алкины-2, тогда как амид натрия, если только его не используют в жидком аммиаке, вызывает обратную перегруппировку. Амид натрия в жидком аммиаке представляет собой активный реагент дегидрогалогенирования в мягких условиях и особенно пригоден для получения ацетилидов натрия в растворе с целью их использования в качестве промежуточных продуктов при синтезе других ацетилидов (разд. Б.1) [6]. Ароматические ацетилены можно синтезировать, используя в качестве агентов дегидрогалогенирования как едкое кали, так и амид натрия, хотя интересно отметить, что при действии амида калия в жидком аммиаке на 1-галоген-2,2-диарилэтилены происходит перегруппировка [7]. Эта перегруппировка, если она вызвана бутиллитием, не протекает через стадию карбена, поскольку *цис-транс*-изомеры в тех случаях, когда

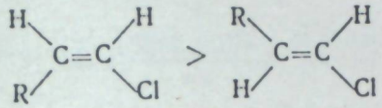
$$Ar_2C{=}CHX \xrightarrow{KNH_2} ArC{\equiv}CAr$$

арильные группы различны, обладают неодинаковой способностью к миграции [7]. Такие перегруппировки наблюдались и в алициклическом ряду [9]. Более напряженные ацетиленовые углеводороды с меньшим размером кольца, такие, как циклопентин, уловленные в виде аддуктов реакции Дильса — Альдера с 1,3-дифенилизобензофураном, были получены с хорошими выходами по той же методике. Циклоалкин с наименьшим размером цикла, который стабилен при комнатной температуре, — это циклооктин [10].



Можно было ожидать, что дегидрогалогенирование винилгалогенидов с образованием ацетиленов будет протекать труднее, чем

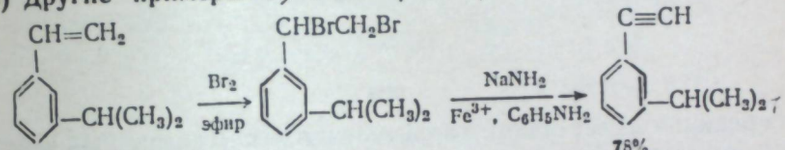
соответствующий процесс получения олефинов, однако известны и исключения [11]. *транс*-Отщепление протекает быстрее, чем *цис*-отщепление, если возможен механизм E2 но, если до элиминирования отщепляется протон (когда R обладает сильными электроноакцепторными свойствами), такое обобщение неправомерно. Среда также оказывает значительное влияние, но всегда существует возможность заменить один растворитель другим [11].



Как уже говорилось в гл. 2, 1,5-диазабицикло-[4,3,0]-нонен-5 — очень эффективный агент дегидрогалогенирования; этот реагент, вероятно, найдет применение при получении ацетиленов.

а) Получение ацеталя фенилпропаргилового альдегида (80—86% из ацеталя α-бромкоричного альдегида и едкого кали в абсолютном этиловом спирте при кипячении в течение 1,5 ч) [12].

б) Другие примеры. *1) 3-Изопропилфенилацетилен* [13].



2) Дибензоилацетилен (82—95% из дибромида *мезо*-дибензоилэтилена при кипячении с очищенным триэтиламином в бензоле или ацетоне) [14].

3) Дипропаргил (гексадиин-1,5) [56% из 1,2,5-6-тетрабромгексана в эфире и амида натрия в жидком аммиаке, содержащем следы нитрата железа(III)] [15].

4) Изопропилацетилен [16]. 141 г $(CH_3)_2CHCH_2CHCl_2$ прибавляют по каплям при перемешивании к раствору 320 г едкого кали в 500 г диэтиленгликоля при 170 °С.

$$(CH_3)_2CHCH_2CHCl_2 \xrightarrow{KOH} \underset{40\%}{(CH_3)_2CHC{\equiv}CH} + \underset{29\%}{(CH_3)_2C{=}C{=}CH_2}$$

$$\underset{20\ г}{(CH_3)_2C{=}C{=}CH_2} \xrightarrow[\text{изооктан, 170 °C}]{NaNH_2} \underset{75\%}{(CH_3)_2CHC{\equiv}CH}$$

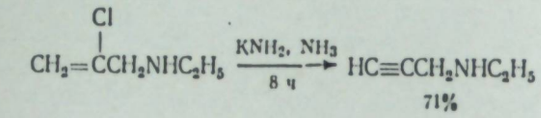
5) Бутадиин-1,3. 1 ч. $ClCH_2C{\equiv}CCH_2Cl$ прибавляют к 2,85 ч. 40%-ного водного раствора едкого натра. Хлоралкин отделяют,

$$ClCH_2C{\equiv}CCH_2Cl \xrightarrow[\text{вытесняют водородом}]{NaOH,\ 65-75\ °C} \underset{\text{около 60\%}}{HC{\equiv}CC{\equiv}CH} + CH_2{=}CClC{\equiv}CH + \text{смолы}$$

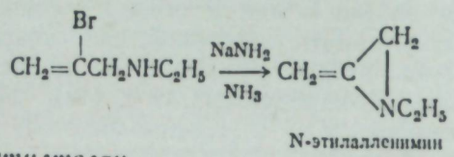
используя препаративную газовую хроматографию. Буадиин неустойчив, и его следует хранить при низкой температуре

[17]; другие многочисленные примеры дегидрогалогенирования приведены также в работе [17].

6) N-Этилпропаргиламин [18].

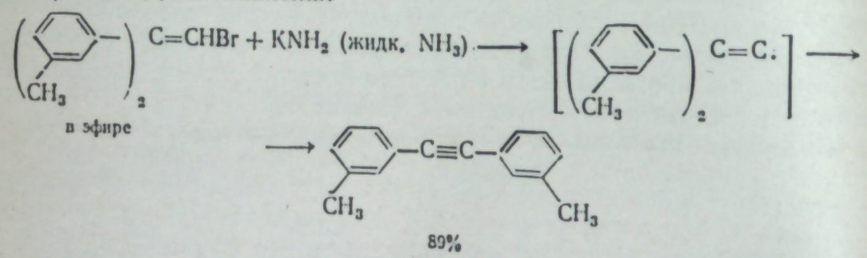


но



N-этилалленимин

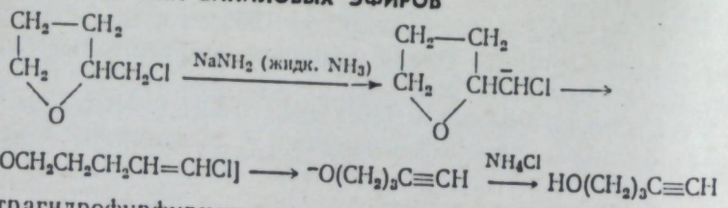
7) м,м′-Диметилтолан



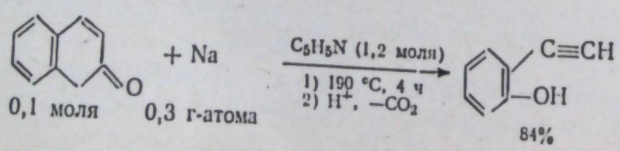
89%

Эта реакция имеет общий характер для несимметричных дифенилбромэтенов. Исходное вещество легко получить из дибромида, который самопроизвольно отщепляет бромистый водород [7].

2. ИЗ β-ХЛОРЭФИРОВ ИЛИ ВИНИЛОВЫХ ЭФИРОВ



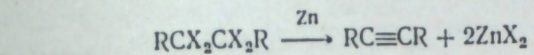
Из тетрагидрофурфурилхлорида и амида натрия в жидком аммиаке с последующей обработкой хлористым аммонием получают пентин-4-ол-1 с выходом 75—85% [19] (пример а). Механизм, по-видимому, тот, который приведен выше. Аналогичное расщепление наблюдается и в случае α-хлорметилтетрагидропирана [20]. Первое соединение более доступно, так как его можно получить из фурфурола — продажного препарата. Аналогичным образом *о*-оксифенилацетилен получают из кумарина [21].



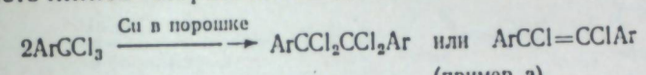
84%

а) Получение пентин-4-ола-1 (75—85% из тетрагидрофурфурилхлорида при действии амида натрия и следов нитрата железа(III) в жидком аммиаке в течение примерно 1,5 ч, после чего добавляют твердый хлорид аммония) [19].

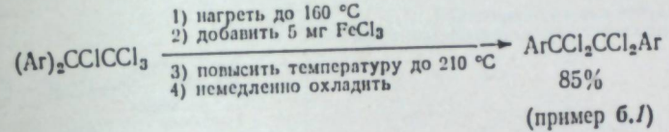
3. ИЗ ТЕТРАГАЛОГЕНИДОВ ИЛИ АЦЕТИЛЕНДИГАЛОГЕНИДОВ (ДЕГАЛОГЕНИРОВАНИЕ)



На первый взгляд эта реакция не представляет большой ценности, так как тетрагалогениды, по-видимому, могут быть получены только из соответствующего ацетилена, иными словами, из того препарата, который хотят получить. Однако известно и несколько других источников тетрагалогенидов:

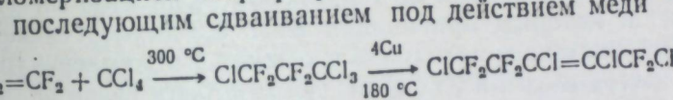


(пример а)



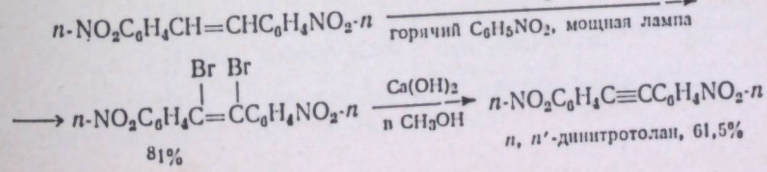
(пример б.1)

Ряд разнообразных дигалогенидов перфторацетиленов можно получить теломеризацией тетрафторэтилена с четыреххлористым углеродом с последующим сдваиванием под действием меди

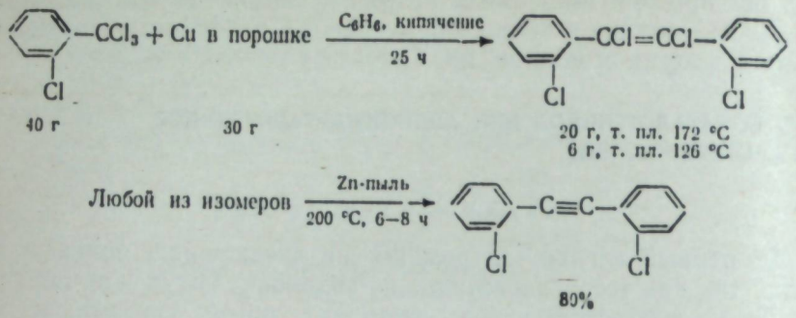


Описаны и другие синтезы ацетилендигалогенидов. Эти тетрахлориды, ацетилендихлориды и другие пергалогениды можно дегалогенировать при действии цинка. Кроме того, хотя пока это и не практикуется, в качестве потенциальных источников ацетиленов можно рассматривать соединение, содержащее одновременно алкоксильную группу и галоген; при действии цинка или магния эти группы можно отщепить. Оказалось, что дебромирование *цис*-2,3-дибромбутена-2 при действии цинковой пыли в спирте при 80 °С завершается за 1 ч, тогда как дебромирование *транс*-изомера требует несколько большего времени [23].

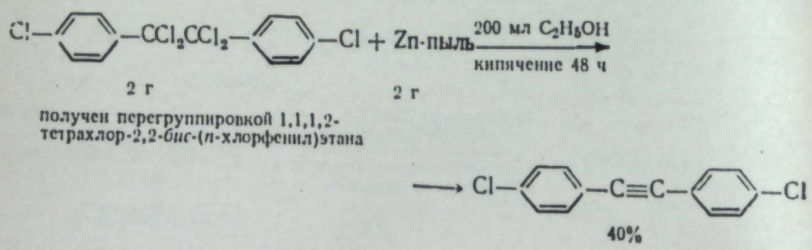
Некоторые ацетилендигалогениды под действием оснований могут отщеплять галоген с образованием ацетиленов [24]



а) Получение *о,о'*-дихлордифенилацетилена (*о,о'*-дихлортолана) [25].



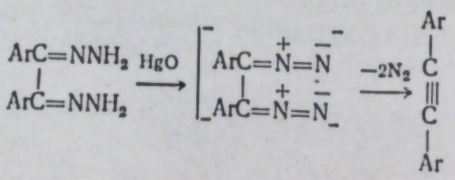
б) Другие примеры. *1) п,п'-Дихлортолан* [26].



2) Гексафторбутин-2 [63% при перемешивании и кипячении с обратным холодильником 60 г цинковой пыли и 80 мл уксусного ангидрида, к которым прибавляют 84 г 2,3-дихлоргексафторбутена-2 в 50 мл уксусного ангидрида в течение 4 ч; температура паров (колонка Вигре высотой 25 см) не должна быть выше 50 °С; добавляют еще 30 г цинковой пыли и не сильно кипятят еще 3 ч; при этом пары конденсируют в ловушке, охлаждаемой твердой углекислотой; содержимое ловушки перегоняют, для чего ловушку нагревают до комнатной температуры, и получают 34 г (63%) ожидаемого бутина]. По-видимому, наилучшим реагентом является цинковая пыль в уксусном ангидриде [22].

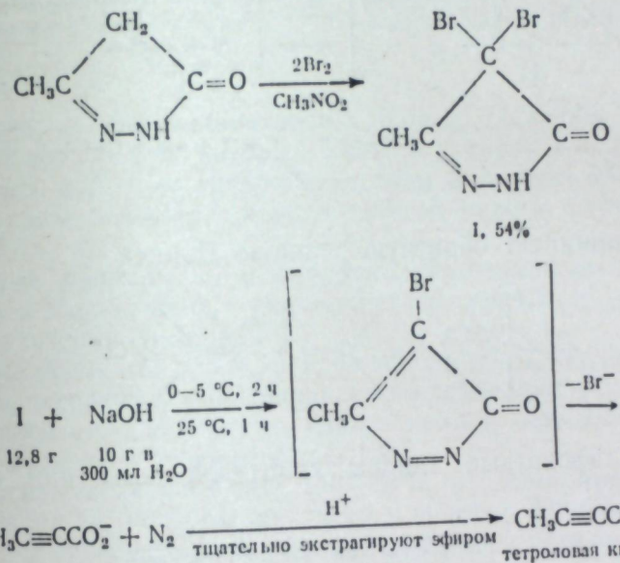
4. ИЗ ДИГИДРАЗОНОВ И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В данном разделе рассмотрены двойная реакция диазоразложения или ординарное диазоразложение в сочетании с другими процессами элиминирования.



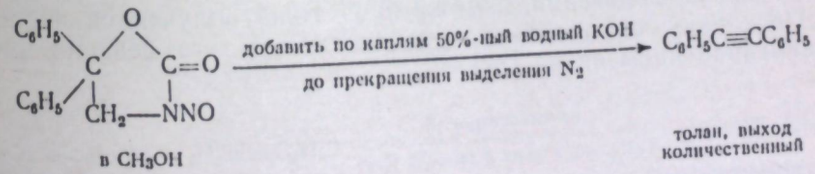
При этом получают ацетилены высокой степени чистоты обычно с высокими выходами; дигидразоны в свою очередь синтезируют из 1,2-дикетонов. Этот метод, хотя и имеет ограниченное значение, применим к алифатическим, алициклическим и ароматическим дигидразонам. В качестве окислителя применяют окись ртути [27], окись ртути с едким кали и безводным сульфатом натрия [28] или трифторацетат серебра в триэтиламине [29].

Возможно комбинированное диазоразложение — дегидробромирование легкодоступных пиразалонов [30]



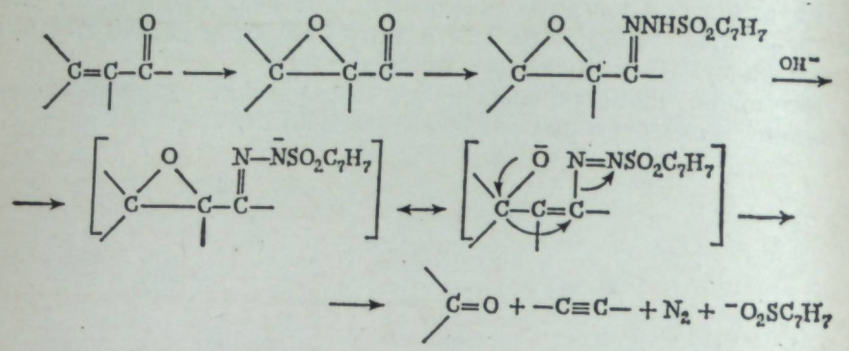
Вероятно, это наилучший метод получения тетроловой кислоты. Существование приведенного выше промежуточного соединения не было подтверждено, и его формула приведена просто в качестве рациональной схемы, позволяющей скомбинировать два различных типа элиминирования.

Другим примером комбинированного элиминирования может служить разложение нитрозооксазолидонов [31]:

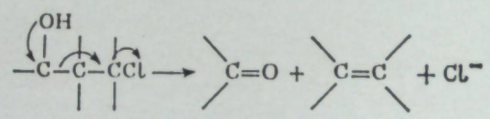


По той же методике 5-фенил-5-метил-3-нитрозооксазолидон-2 дает 74% фенилпропина и 16% фенилацетона.

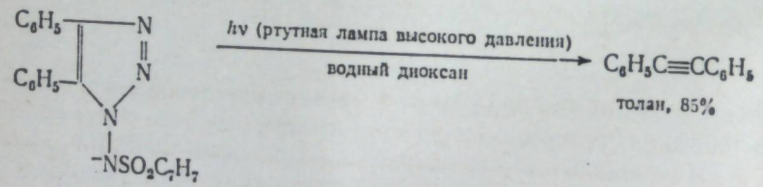
Непредельные кетоны могут быть превращены через ряд стадий в ацетиленовые соединения. Схема такого превращения приведена ниже (см. также пример б.3)



Реакция напоминает обратную реакцию Принса

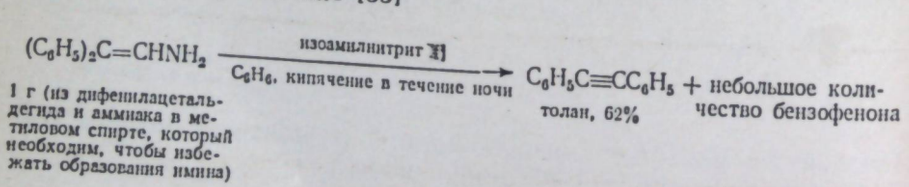


Бензолсульфонатные анионы триазолов дают при облучении ацетилены [32]

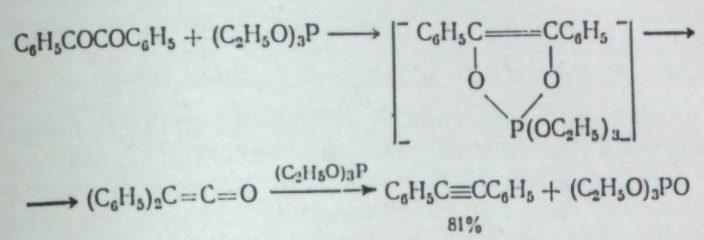


Другие замещенные триазолы дают другие ацетилены, которые, однако, были выделены только в виде аддуктов Дильса — Альдера с тетрафенилциклопентадиеноном.

При диазоразложении виниламинов тоже получаются ацетилены. Поскольку виниламины труднодоступны, эта реакция имеет ограниченное применение [33]



И наконец, при нагревании аддуктов 1 : 1 бензилов и триэтилфосфита с избытком фосфита при 215 °С образуются ацетилены, причем выходы колеблются от 58 до 81% [34]

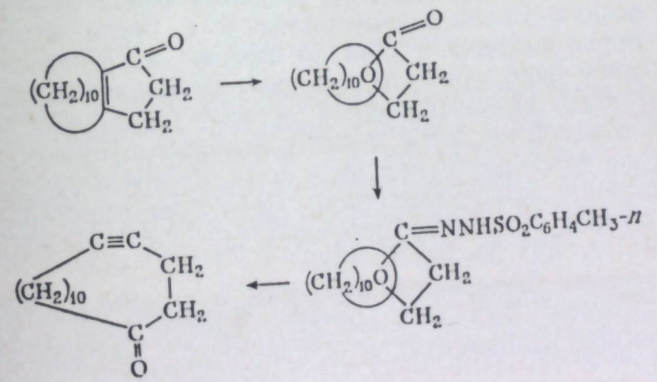


а) Получение дифенилацетилена (толана) (67—73% из бензила в *н*-пропиловом спирте, который сначала превращают в дигидразон кипячением с 85%-ным гидразингидратом в течение 60 ч; дигидразон в кипящем бензоле окисляют желтой окисью ртути) [27]; см. также [29].

б) Другие примеры. *1) м-Хлорфенилфенилацетилен* (80%, из дигидразона *м*-хлорбензила, трифторацетата серебра и триэтиламина в спирте в течение 50 мин) [29].

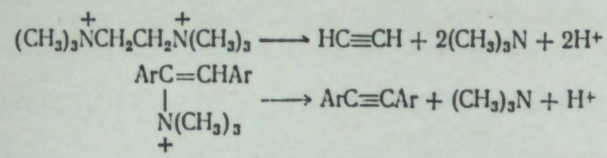
2) Циклодецин (67% из дигидразона циклодекандиона-1,2 который при энергичном перемешивании прибавляют порциями к кипящей суспензии окиси ртути, едкого кали и безводного сульфата натрия в толуоле в течение 2,5 ч) [28].

3) Циклопентадецин-4-он-1 (60—65% из бицикло-[10,3,0]-$\Delta^{1,12}$-пентадеценона-13, который окисляют в эпокись 30%-ной перекисью водорода в разбавленном метанольном растворе едкого натра; затем



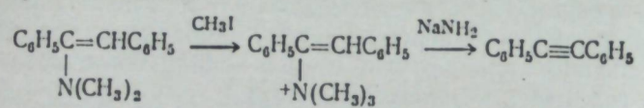
маслянистую эпокись обрабатывают *п*-толуолсульфонилгидразином в спирте и нагревают с 2 экв метилата натрия в метиловом спирте в течение 24 ч. В случае необходимости промежуточные продукты можно выделить) [35].

5. ИЗ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ ОСНОВАНИЙ



При разложении гидроокисей этилен-*бис*-(триметиламмония) [36] и четвертичных аммониевых солей енаминов [37, 38] образуются алкины. Первые разлагаются при нагревании, а вторые — либо при нагревании, либо при действии амида натрия или калия в жидком аммиаке. Эта реакция представляет собой особый случай β-элиминирования для обычных четвертичных аммониевых ионов, имеющих β-водородные атомы (гл. 2 «Алкены, циклоалкены и диены», разд. А.8). Алкины образуются в том случае, когда происходит элиминирование двух β-водородных атомов в соединениях типа *бис*-(триметиламмония) или одного в соединениях типа триметиламмония, но с двойной связью. Выход алкинов в первом случае составляет 80%, а в некоторых других из описанных случаев выходы ниже.

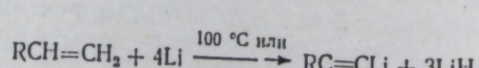
а) Получение толана



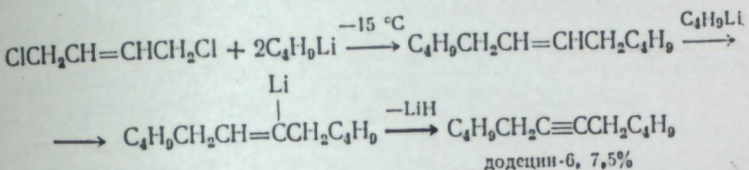
К α-диметиламиностильбену в ацетонитриле прибавляют иодистый метил, взятый в избытке; затем приливают эфир, в результате чего в осадок выпадает четвертичная соль. Свежеполученную соль (25 г, 0,0685 моля) прибавляют к 0,2 моля амида натрия в 400 мл жидкого аммиака. Смесь перемешивают 2 ч, после чего добавляют твердый хлорид аммония и удаляют аммиак, нагревая смесь на кипящей водяной бане при одновременном прибавлении эфира. Затем приливают воду, эфирный слой отделяют, промывают водой, разбавленной соляной кислотой и вновь водой, высушивают сульфатом магния, эфир отгоняют и получают маслянистое вещество, которое при охлаждении кристаллизуется. После перекристаллизации из водного метилового спирта получают 6,2 г (51%) ацетиленового соединения, т. пл. 59—60 °С [37].

б) Получение ацетилена [около 80% в результате прибавления 10%-ного избытка 40%-ного раствора едкого кали к этилен-*бис*-(триметиламмонийдибромиду) с последующей медленной перегонкой] [36].

6. ИЗ ОЛЕФИНОВ

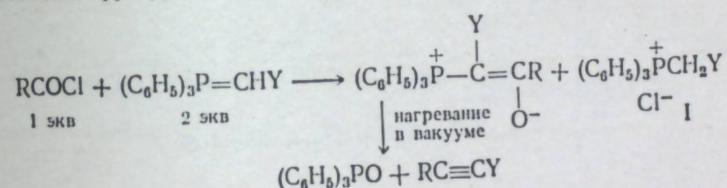


В эту реакцию вступают только олефины с концевой двойной связью [39], причем выходы составляют 15—65%. По-видимому, в качестве промежуточного продукта образуется литиевое производное олефина, от которого отщепляется гидрид лития (пример а). Если принять во внимание указанное выше ограничение для этой реакции, кажется удивительным, что в литературе имеются указания на то, что ацетиленовое соединение было получено из олефина с неконцевой двойной связью [40]



а) 1-Триметилсилилгексин-1, $C_4H_9C{\equiv}CSi(CH_3)_3$. Рассчитанное количество лития, диспергированного в парафине (отношение лития к олефину составляет 4 : 1), промывают гексаном, затем приливают гексен-1, так чтобы он покрыл литий, и кипятят 1 ч. В случае олефинов с более высокой температурой кипения реакцию проводят при 100 °С. Смесь охлаждают и обрабатывают небольшим избытком триметилхлорсилана; выход ацетиленового производного 65% [39].

7. ИЗ ХЛОРАНГИДРИДОВ КИСЛОТ И НЕКОТОРЫХ ФОСФОРАНОВ

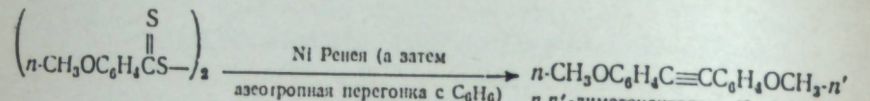


Этот синтез [41] имеет ограниченное применение: образуются лишь такие соединения, в которых тройная связь сопряжена с какой-либо другой непредельной группой (Y = $CO_2C_2H_5$, C≡N или C_6H_5). Метод этот хороший за исключением того, что требует большого количества дорогих реактивов, которые являются балластом до конца реакции. Из них соль фосфония I может быть выделена обратно.

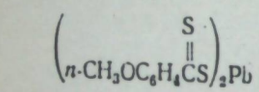
а) Получение этилового эфира гексин-2-овой кислоты. Смесь 3,1 г хлорангидрида масляной кислоты и 10 г фосфорана $(C_6H_5)_3P=CHCO_2C_2H_5$ в бензоле оставляют на ночь. Фосфониевую соль $(C_6H_5)_3\overset{+}{P}CH_2CO_2C_2H_5\overset{-}{Cl}$ (4,8 г) отфильтровывают, от фильтрата отгоняют растворитель и остаток нагревают в течение 1 ч при 280 °С/10 мм. Дистиллят представляет собой ацетиленовый эфир; выход 80% в расчете на образовавшийся фосфоран [41].

8. ИЗ НЕКОТОРЫХ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

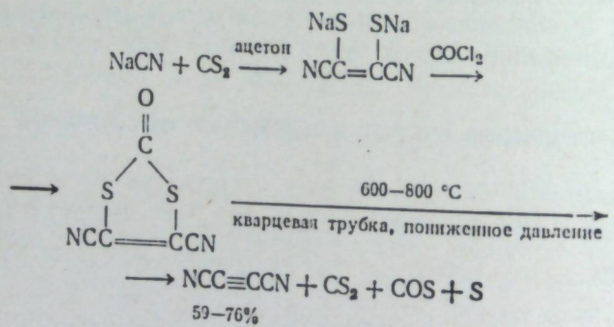
Обессеривание соответствующим образом замещенных серусодержащих соединений никелем Ренея, насыщенным водородом, представляет собой один из путей получения углеводородов (гл. 1 «Алканы», разд. А.7). Однако если одновременно с никелем Ренея использовать азеотропную перегонку с бензолом или циклогексаном с целью удаления как воды, так и водорода, то из тиондисульфидов можно получить и ацетиленовые углеводороды [42]



или



Более частным синтезом, который, однако, мог бы иметь более широкое применение, является получение дицианацетилена следующим путем [43]:



При пиролизе дициандиазометана $N_2C(CN)_2$ при 220 °C образуется некоторое количество дицианацетилена.

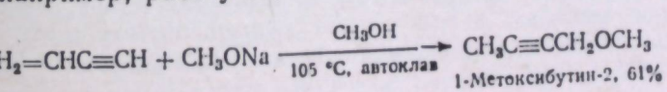
1. *Джекобс Т. Л.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 5, стр. 7.
2. *Raphael R. A.*, Acetylenic Compounds in Organic Synthesis, Butterworths Scientific Publications, London, 1955.
3. *Rutledge T. F.*, Acetylenic Compounds, Reinhold Book Corporation, New York, 1968.
4. *Miller S. A.*, Acetylene — Its Properties, Manufacture and Uses, Vol. I and II, Academic Press, New York, 1965, 1966.
5. *Puterbaugh W. H., Newman M. S.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 1611 (1959).
6. [2], p. 8.
7. *Coleman G. H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **56**, 132 (1934); **58**, 2310 (1936).
8. *Curtin D. Y. et al.*, Chem. Ind. (London), **1957**, 1453.
9. *Erickson K. L., Wolinsky J.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 1142 (1965).
10. *Montgomery L. K., Applegate L. E.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 5305 (1967).
11. *Miller S. I.*, J. Org. Chem., **26**, 2619 (1961).

12. *Аллен Ч., Эденс К., мл.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 444.
13. *Parham W. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 5380 (1954).
14. *Lutz R. E., Smithey W. R., Jr.*, J. Org. Chem., **16**, 51 (1951).
15. *Raphael R. A., Sondheimer F.*, J. Chem. Soc., **1950**, 120.
16. *Охлобыстин О. Ю.*, Нефтехимия, **1**, 752 (1961).
17. *Georgieff K. K., Richard Y.*, Can. J. Chem., **36**, 1280 (1958); *Pomerantz P. et al.*, J. Res. Nat. Bur. Stand., **52**, 51 (1954).
18. *Bottini A. T., Roberts J. D.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 1462 (1957).
19. *Джонес Э., Эглинтон Г., Уайтинг М.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 54.
20. *Eglinton G. et al.*, J. Chem. Soc., **1952**, 2873.
21. *Prey V., Pieh G.*, Monatsh. Chem., **80**, 790 (1949).
22. *Krespan C. G. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 3424 (1961).
23. *Wislicenus J., Schmidt P.*, Ann. Chem., **313**, 210 (1900).
24. *Ruggli P., Lang F.*, Helv. Chim. Acta, **21**, 38 (1938).
25. *Fox F.*, Chem. Ber., **26**, 653 (1893).
26. *Walton W. L.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 1544 (1947).
27. *Кон А., Смит Д., Коммер Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 34.
28. *Prelog V. et al.*, Helv. Chim. Acta, **35**, 1598 (1952).
29. *Newman M. S., Reid D. E.*, J. Org. Chem. **23**, 665 (1958).
30. *Carpino L. A. et al.*, J. Org. Chem., **31**, 2867 (1966) and earlier papers.
31. *Newman M. S., Kutner A.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 4199 (1951).
32. *Willey F. G.*, Angew. Chem., **76**, 144 (1964).
33. *Curtin D. Y. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 863 (1965).
34. *Mukaiyama T. et al.*, J. Org. Chem., **29**, 2243 (1964).
35. *Eschenmoser A. et al.*, Helv. Chim. Acta, **50**, 708 (1967).
36. *Слободин Я. М., Селезнева Н. А.*, ЖОХ, **26**, 691 (1956).
37. *Hauser C. R. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 1786 (1960).
38. *Kröhnke F., Meyer-Delius M.*, Chem. Ber., **84**, 941 (1951).
39. *Skinner D. L. et al.*, J. Org. Chem., **32**, 105 (1967).
40. *Terres E., Hubbuch K.*, Erdoel Kohle, **13**, 940 (1960) [C.A., **55**, 11821 (1961)].
41. *Gough S. T., Trippett S.*, J. Chem. Soc., **1962**, 2333.
42. *Latif K. A., Choudhury D. R.*, Tetrahedron Letters, **1968**, 1735.
43. *Ciganek E., Krespan C. G.*, J. Org. Chem., **33**, 541 (1968).

Б. НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Поскольку ацетилены с концевой тройной связью — слабые кислоты, анионы их солей обладают основными признаками и проявляют типичные нуклеофильные свойства. Синтезы ацетиленов, основанные на нуклеофильном характере этих анионов, — это в основном реакции алкилирования и присоединения к карбонильной группе.

Хотя настоящий раздел посвящен главным образом реакциям замещения и нуклеофильного присоединения ацетиленовых анионов, необходимо упомянуть и о возможности присоединения других анионов к винилацетиленам с образованием замещенных ацетиленов; см., например, работу [1]



1. ИЗ АЦЕТИЛЕНОВЫХ СОЛЕЙ И АЛКИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ

$$RC{\equiv}CNa + R'X \longrightarrow RC{\equiv}CR' + NaX$$

$$RC{\equiv}CMgX + 2CH_3SO_2OR' \longrightarrow RC{\equiv}CR' + R'X + (CH_3SO_3)_2Mg$$

В ранних работах [2, 3] алкилирование ацетилидов щелочных металлов проводилось в жидком аммиаке при действии органических галогенидов или сульфатов в качестве алкилирующих агентов. Среди галогенидов бромиды дают наилучшие результаты, однако эта реакция имеет ограничения: ввести можно только первичные алкильные группы, не имеющие разветвления у второго атома углерода. Кроме того, при применении алкилгалогенидов этот метод не дает удовлетворительных результатов при синтезе метил- или этилацетиленов, а в случае высших алкилгалогенидов необходимо работать под давлением. Если исходить из бромидов от *н*-пропилдо *н*-гексилбромида, то выходы колеблются от 40 до 80%. При использовании диметил- или диэтилсульфата в качестве алкилирующего агента происходит замещение лишь одной алкильной группы и конверсия достигает от 50 до 100%. Другие сложные эфиры, такие, как метан- и *п*-толуолсульфонаты, а также ацетилиды лития и калия тоже использовались, но в ограниченной степени.

Алкилацетилиды можно синтезировать непосредственно из ацетилена без выделения ацетилида металла. Например, ундецин-3 был получен из нонина-1 с выходом 84% при прибавлении последнего к суспензии амида натрия в минеральном масле с последующим добавлением диэтилсульфата [4]

$$n\text{-}C_7H_{15}C{\equiv}CH \xrightarrow{NaNH_2} n\text{-}C_7H_{15}C{\equiv}CNa \xrightarrow{(C_2H_5O)_2SO_2} n\text{-}C_7H_{15}C{\equiv}CC_2H_5$$

Высшие гомологи ацетилена можно также получить, применяя ацетилид лития, который не только более реакционноспособен, но и лучше растворим в жидком аммиаке или в диоксане [5]. Этим путем из *н*-октилбромида, ацетилида лития и амида лития в жидком аммиаке получили октадецин-9 с выходом 60% и децин-1 с выходом 41%

$$HC{\equiv}CH \begin{cases} \rightarrow CH_3(CH_2)_6CH_2C{\equiv}CH \\ \rightarrow CH_3(CH_2)_6CH_2C{\equiv}CCH_2(CH_2)_6CH_3 \end{cases}$$

Таким образом, в ацетилене могут быть замещены как два, так и один атом водорода.

Ацетилид лития, стабилизированный в виде комплекса с этилендиамином, можно использовать для получения фторалкинов из фторалкилгалогенидов [6]. В качестве растворителя применяют диметилсульфоксид, и после того как первоначальная реакция утихнет, для ее завершения смесь нагревают до 60 °С. Таким путем можно получить 7-фторгептин-1 с выходом 92%:

$$F(CH_2)_5Cl + LiC{\equiv}CH{\cdot}ЭДА \xrightarrow{ДМСО} F(CH_2)_5C{\equiv}CH$$

7-фторгептин-1, 92%

Литиевые соли замещенных ацетиленов могут быть получены из ртутных солей [7]

$$(C_{15}H_{31}C{\equiv}C)_2Hg \xrightarrow{2Li} 2C_{15}H_{31}C{\equiv}CLi \xrightarrow{(CH_3O)_2SO_2} C_{15}H_{31}C{\equiv}CCH_3$$

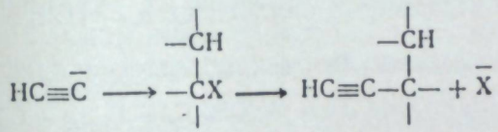
октадецин-2, 62%

Некоторых успехов удалось достигнуть и при использовании обычных органических растворителей [8] при атмосферном давлении. С мелкораздробленным ацетилидом натрия, полученным в ксилоле [9], обе метильные группы диметилсульфата вступают в реакцию и пропин образуется с выходом 80—85%

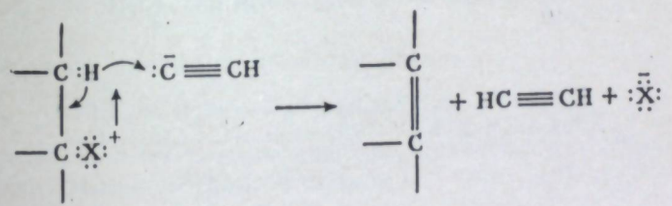
$$2HC{\equiv}CNa + (CH_3)_2SO_4 \longrightarrow 2HC{\equiv}CCH_3 + Na_2SO_4$$

В смеси диметилформамида (37,5 мол.%) в ксилоле из 2 М раствора (или еще более разбавленного) ацетилида натрия и *н*-бутилбромида получают гексин-1 с выходом 80%.

Реакция ацетилида металла с алкилирующим агентом протекает по механизму S_N2, поскольку отрицательный ацетилидный ион замещает (в случае алкилгалогенида) атом галогена



Элиминирование является конкурирующей реакцией, и она протекает все в большей степени при переходе от первичных галогенидов к вторичным и третичным. Так, при алкилировании вторичными и третичными галогенидами образуются преимущественно алкены



Другой метод синтеза алкилацетиленов — через стадию реактива Гриньяра. Имеются некоторые трудности при получении этинилмагнийбромида из ацетилена и этилмагнийбромида, потому что при обычной методике образуется почти с количественным выходом ацетилен-*бис*-магнийбромид [15]. Однако это затруднение можно преодолеть, если раствор непрерывно насыщать ацетиленом, пропуская через раствор непрерывный ток газа, и применять в качестве растворителя, например, тетрагидрофуран, в котором растворимы как ацетилен, так и его *бис*-броммагниевое производное. При такой методике этинилмагнийбромид образуется с выходом около 85%. Поскольку этот реактив Гриньяра менее реакционноспособен, чем содержащий алкильные или арильные группы, алкилгалогениды по

отношению к нему сравнительно нереакционноспособны; лучшие результаты получают при использовании алкилсульфатов, *п*-толуолсульфонатов и метансульфонатов [11]. В случае алкилгалогенидов и алкинилмагнийбромидов реакция протекает только в присутствии следов хлорида или бромида меди(I).

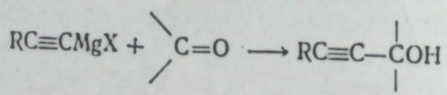
а) Получение *н*-бутилацетилена (70—77% из ацетилида натрия в жидком аммиаке, к которому приливают *н*-бутилбромид в течение 45—60 мин, после чего смесь перемешивают еще 2 ч) [3]. О применении в качестве растворителя смеси ксилола и диметилформамида см. работу [9].

б) Другие примеры. *1) Пропин* (80—85% по данным ИК-спектроскопии из кашицеобразной смеси ацетилида натрия и ксилола, нагретой до 90 °С, к которой приливают диметилсульфат с такой скоростью, чтобы температура смеси была 90—95 °С; через 1,25 ч экзотермическая реакция заканчивается и смесь кипятят при температуре около 140 °С в течение 5—10 мин) [9].

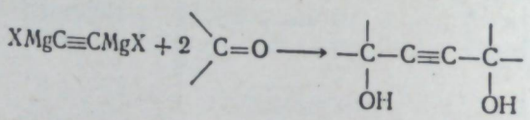
2) Бензилфенилацетилен (72% из фенилэтинилмагнийбромида, который прибавляют к бензил-*п*-толуолсульфонату в эфире в течение 2,5 ч, после чего смесь кипятят еще 6 ч) [12].

$$C_6H_5C{\equiv}CMgBr + 2n\text{-}CH_3C_6H_4SO_2OCH_2C_6H_5 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow C_6H_5C{\equiv}CCH_2C_6H_5 + Mg(OSO_2C_6H_4CH_3\text{-}n)_2 + C_6H_5CH_2Br$$

2. ИЗ АЦЕТИЛЕНОВЫХ СОЛЕЙ И КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ [13]



или



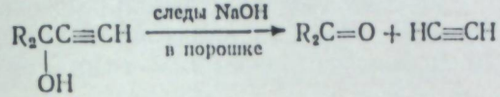
или

$$RC{\equiv}CMgX + CO_2 \longrightarrow RC{\equiv}CCOOH$$

Приведенные выше реакции имеют общий характер и делают доступными самые различные ацетиленовые спирты, гликоли и кислоты. По опыту одного из авторов (Пирсона), в реакцию не вступает только 4-ацетохинолин.

Ацетиленовые реактивы Гриньяра используют в реакциях присоединения к карбонильной группе чаще, чем ацетилиды натрия или лития, вероятно, потому, что они имеют менее основной характер и обладают тенденцией к образованию координационных связей с атомом кислорода карбонильной группы [14].

Характерная особенность ацетиленовых спиртов или гликолей — их способность расщепляться с образованием исходных ацетиленового и карбонильного соединений

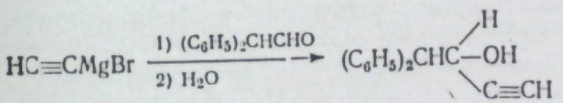


Иногда эту реакцию используют для получения замещенных ацетиленов (пример б.*3*).

а) Получение 2-этинил-*транс*-декалола-2. *трет*-Амилат калия получают из 1,2 г-атома калия и 1 л *трет*-амилового спирта. К нему приливают 1 л эфира и при непрерывном пропускании тока очищенного ацетилена к смеси прибавляют по каплям 1,2 моля *транс*-декалона-2. На последней стадии прибавления образуется осадок. Смесь подкисляют, органический слой промывают, высушивают и эфир отгоняют. Получают 109 г ацетиленового спирта в твердом состоянии. Перегонкой фильтрата в вакууме получают дополнительно 78 г этого спирта. Суммарный выход 83% [15].

б) Другие примеры. *1) транс-Декалол-2-циклогексанолацетилен* (99% из 1 моля 2-этинил-*транс*-декалола-2 и 1,5 моля этилмагнийбромида в эфире, к которым добавляют циклогексанон, взятый в небольшом избытке) [15].

2) 1,1-Дифенилбутин-3-ол-2 (75% из этинилмагнийбромида, полученного из этилмагнийбромида в тетрагидрофуране, насыщенном газообразным ацетиленом. При такой технике работы удается по-



давить реакцию диспропорционирования

$$2HC{\equiv}CMgBr \longrightarrow BrMgC{\equiv}CMgBr + HC{\equiv}CH$$

Затем прибавляют по каплям дифенилацетальдегид; алкилирование этинилмагнийбромида бензилбромидом не дало положительных результатов) [10].

3) Бутадиин-1,3 (71—80% из 0,1 моля $(CH_3)_2COHC{\equiv}C{-}C{\equiv}C{\equiv}CCOH(CH_3)_2$ в 100 мл ксилола, к которому добавлено *не более* 0,1 г порошкообразного едкого натра. Смесь постепенно нагревают до 90 °С, причем при использовании колонки Вигре одновременно отгоняются бутадиин-1,3 и ацетон, которые собирают в ловушке, охлаждаемой сухим льдом. Температуру ксилольного раствора постепенно повышают, пока она не станет выше 90 °С и выделение газов не прекратится. Диацетилен устойчив при 0 °С в течение 1 ч, но его вполне можно хранить при температуре сухого льда [16]. Таким путем был получен ряд арилацетиленов с выходами около 70%) [17].

3. ИЗ АЦЕТИЛЕНОВЫХ СОЛЕЙ И ГАЛОГЕНОВ, *орто*-ЭФИРОВ ИЛИ ИЗОЦИАНАТОВ

Реакции нуклеофильного замещения или присоединения с использованием ацетиленовых солей не ограничиваются только реакциями с алкилирующими агентами или карбонильными соединениями. Ниже кратко упомянуто несколько примеров других типов реакций:

$$RC{\equiv}CH + NaOH + H_2O + Br_2\ (10\%\text{-ный избыток}) \longrightarrow$$
$$\longrightarrow RC{\equiv}CBr\ (\text{почти количественный выход})$$

Галогенацетилены следует хранить при 0 °С или еще более низкой температуре [18]. Дихлорацетилен получают дегидрогалогенированием трихлорэтилена. Он самопроизвольно возгорается на воздухе, и поэтому обычно работают с его растворами в эфире [19].

Ацетали образуются из ацетиленового реактива Гриньяра и ортомуравьиного эфира [20]

$$C_2H_5C{\equiv}C(CH_2)_2C{\equiv}CMgBr + HC(OC_2H_5)_3 \xrightarrow{\text{эфир}}$$
$$\longrightarrow C_2H_5C{\equiv}C(CH_2)_2C{\equiv}CCH(OC_2H_5)_2$$

Диэтилацеталь нонадиин-2,6-аля, 81%

Использование *трет*-бутилгипохлорита приводит лишь к замещению водорода на хлор [21]

$$CH_3C{\equiv}CH \xrightarrow{(CH_3)_3COCl} ClCH_2C{\equiv}CH$$

Ацетиленовые анионы реагируют с фенилизоцианатом следующим образом [22]:

$$C_6H_5C{\equiv}CMgBr + C_6H_5N{=}C{=}O \xrightarrow[H_3O^+]{\text{эфир}} C_6H_5C{\equiv}CCONHC_6H_5$$

анилид фенилпропиоловой кислоты, 90%

4. ИЗ АЦЕТИЛЕНОВ, АЛЬДЕГИДОВ И АМИНОВ [ВИДОИЗМЕНЕННАЯ РЕАКЦИЯ МАННИХА]

$$R_2NH + R'CH{=}O + HC{\equiv}CR'' \xrightarrow{Cu(C_2H_3O_2)_2} R_2NCH(R')-C{\equiv}CR''$$

Эта реакция родственна реакции конденсации ацетилена с карбонильными соединениями, которая приводит к ацетиленовым спиртам. В данном случае ацетиленовый анион, по-видимому, конденсируется с аминоальдегидным аддуктом

$$R_2NH + R'CH{=}O \rightleftharpoons R_2NC(R')H-OH \xrightleftharpoons{HC{\equiv}C^-} R_2NCHC{\equiv}CH + OH^-$$

Кроме того, часть ацетилена может явиться источником ацетальдегида, что приведет к образованию того же продукта реакции, который получился бы в случае присоединения ацетальдегида [23]

$$(CH_3)_2NH + CH_3CHO + HCO_2H + CuCl \xrightarrow[\text{20 атм, 3—2 ч, 25—30 °С}]{HC{\equiv}CH,\ N_2} (CH_3)_2N{-}CH(CH_3){-}C{\equiv}CH$$

500 г, 50% | 225 г | 1370 г | 10 г

3-диметиламинобутин-1, «хороший выход»

$$(CH_3)_2NH + \text{тетралин} + CuCl \xrightarrow[\text{15 атм, 24 ч, 50—60 °С}]{HC{\equiv}CH,\ N_2} \text{то же}$$

28 г | 60 г | 2 г

На основании этих результатов можно было бы предположить, что тот же препарат можно получить и из винилацетилена; в действительности образуются другие продукты [24]:

$$CH_2{=}CH{-}C{\equiv}CH + (CH_3)_2NH \xrightarrow{\text{автоклав}} (CH_3)_2NCH_2CH{=}C{=}CH_2$$

эквивалентные количества | 4-диметиламинобутадиен-1,2, 56%

или

$$CH_2{=}CHC{\equiv}CH + (CH_3)_2NH \xrightarrow[100\ °C]{\text{автоклав}} (CH_3)_2NCH_2C{\equiv}CCH_3 + (CH_3)_2NCH_2CH{=}C{=}CH_2$$

избыток

4-диметиламинобутин-2, 20% | 4-диметиламинобутадиен-1,2, 9%

а) Получение 3-диметиламинопропина-1. 450 г диметиламина в виде 50%-ного водного раствора, 972 г 40%-ного формальдегида и 40 г ацетата меди растворяют в 822 г уксусной кислоты в автоклаве. Автоклав продувают азотом, закрывают его и подают азот (5 атм) и ацетилен (10 атм). Автоклав вращают при 35—40 °С (время не указано), после чего его содержимое подщелачивают, экстрагируют, высушивают и перегоняют; выход 580 г [23].

б) Другие примеры. *1) 4-(N,N-Диметиламино)бутин-2.* Смесь 104 г (2 моля) винилацетилена и 750 г (4 моля) диметиламина в виде 25%-ного водного раствора нагревают в атмосфере азота под давлением при 100 °С в течение 20 ч. Затем смесь насыщают поташом и экстрагируют эфиром. После высушивания эфирного экстракта и перегонки получают 39 г (20%) аминобутина, т. кип. 116,5—117 °С [24].

1. *Jacobson R. A. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 56, 1169 (1934).
2. *Vaughan T. H. et al.*, J. Org. Chem., 2, 1 (1937).

3. *Кэмпбелл К., Кэмпбелл Б.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 111.
4. *Asinger F. et al.*, Chem. Ber., 97, 1555 (1964).
5. *Elsner B. B., Paul P. F. M.*, J. Chem. Soc., 1951, 893.
6. *Pattison F. L. M., Dear R. E. A.*, Can. J. Chem., 41, 2600 (1963).
7. *Elsner B. B., Paul P. F. M.*, J. Chem. Soc., 1951, 893.
8. *Rutledge T. F.*, J. Org. Chem., 22, 649 (1957).
9. *Rutledge T. F.*, J. Org. Chem., 24, 840 (1959).
10. *Jones E. R. H. et al.*, J. Chem. Soc., 1956, 4765.
11. *Raphael R. A.*, Acetylenic Compounds in Organic Synthesis, Butterworths Scientific Publications, London, 1955, p. 17.
12. *Johnston J. R., et al.*, J. Am. Chem. Soc., 60, 1885 (1938).
13. *Johnson A. W.*, The Chemistry of Acetylenic Compounds, Vol. 1, Acetylenic Alcohols, Edward Arnold and Co., London, 1946.
14. *Kimel W. et al.*, J. Org. Chem., 22, 1611 (1957).
15. *Marvel C. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 62, 2659 (1940).
16. *Tedeschi R. J., Brown A. E.*, J. Org. Chem., 29, 2051 (1964).
17. *Шварцберг М. С., Кожевникова А. Н., Котляревский И. Л.*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1967, 466.
18. *Miller S. I. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 85, 1648 (1963).
19. *Wolfz J. H. et al.*, J. Org. Chem., 26, 1626 (1961).
20. *Sondheimer F.*, J. Am. Chem. Soc., 74, 4040 (1952).
21. *Caserio M. C., Pratt R. E.*, Tetrahedron Letters, 1967, 91.
22. *Johnson J. R., McEwen W. L.*, J. Am. Chem. Soc., 48, 469 (1926).
23. *Reppe W. et al.*, Ann. Chem., 596, 1 (1955).
24. *Engelhardt V. A.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 107 (1956).

B. СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ И РЕАКЦИИ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

1. ИЗ АЦЕТИЛЕНОВ (ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ СДВАИВАНИЕ, РЕАКЦИЯ ГЛАЗЕРА)

$$RC{\equiv}CH \xrightarrow{[O]} RC{\equiv}C{-}C{\equiv}CR$$

Окисление ацетиленов с концевой тройной связью, известное как реакция Глазера, представляет собой простой общий и полезный метод получения весьма разнообразных диацетиленов [1]. Эта реакция — простейший путь образования углерод-углеродных связей. Выходы обычно составляют 90% или выше при пропускании тока воздуха или кислорода через смесь ацетиленового соединения с хлоридом меди(I) и таким амином, как пиридин или этиламин. В присутствии кислорода значительно сокращается время реакции [2].

Другим вариантом этой методики является присоединение бромацетилена к другим ацетиленовым соединениям [3]

$$C_6H_5C{\equiv}CBr + HC{\equiv}C{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}(CH_3)_2 \xrightarrow{Cu^+,\ NH_3} C_6H_5C{\equiv}C{-}C{\equiv}C\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}(CH_3)_2$$

1-фенил-5-метилгексадиин-1,3-ол-5, 92%

Еще один вариант — окисление соединения с концевой тройной связью ионом меди(II) вместо окисления ионом меди(I) и кислородом.

Окислительное присоединение оказалось полезным при получении природных полиацетиленовых соединений, полиенов и макроциклических полиацетиленов [4]. Например, ряд разнообразных макроциклических полиацетиленов получают по следующей реакции [5]:

$$\underset{\text{15 г}}{HC{\equiv}C(CH_2)_2C{\equiv}CH} \xrightarrow[\text{1,4 л } C_5H_5N,\ 55\ ^\circ C,3\ \text{ч}]{Cu(C_2H_3O_2)_2,\ 225\ \text{г}} -[C{\equiv}C(CH_2)_2C{\equiv}C]_n-$$

$n = 3$, 6%; $n = 4$, 6%; $n = 5$, 6%; $n = 6$, 2%

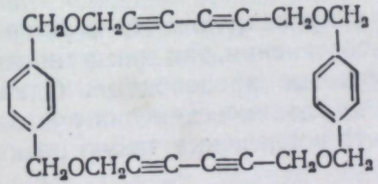
Макроциклические ацетилены разделяют с помощью хроматографии. Кажется вероятным, что разбавление и использование более эффективной окислительной среды ($Cu^+ + O_2$) будет благоприятствовать образованию какого-то одного соединения.

Следует упомянуть, что многие полиацетиленовые соединения весьма нестойкие: они или полимеризуются при стоянии, или обугливаются при нагревании [4].

а) Получение дифенилдиацетилена [70—80% из фенилацетилена при кипячении в течение 1 ч с раствором моногидрата ацетата меди(II) в смеси (1 : 1 по объему) пиридина и метилового спирта] [6].

б) Другие примеры. *1) Ди-(1-оксициклогексил)бутадиин* (93% из 1-этинилциклогексанола в этиловом спирте, который прибавляют к раствору хлорида аммония, хлорида меди(I) и разбавленной соляной кислоты, причем через раствор пропускают ток воздуха) [7].

2) Макроциклическое соединение из 1,4-бис-(оксиметил)бензолдипропаргилового эфира (15% из 1 г упомянутого выше эфира, 10 г гидрата ацетата меди(II) в 120 мл пиридина в атмосфере азота при 50 °С в течение 20 мин) [8].

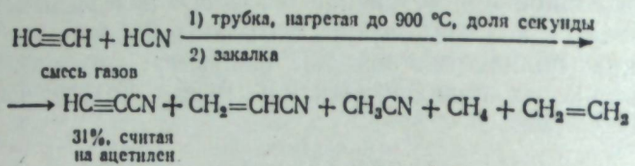


2. ИЗ АЦЕТИЛЕНА И ЦИАНИСТОГО ВОДОРОДА

При температуре выше 900 °С происходит диссоциация ацетилена на свободные радикалы

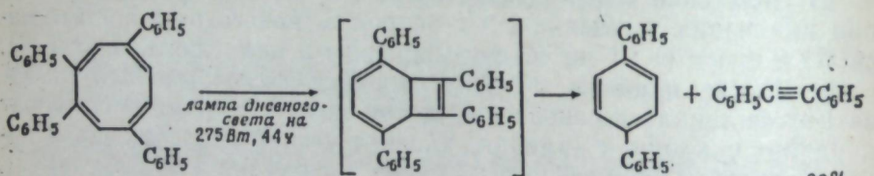
$$HC{\equiv}CH \longrightarrow HC{\equiv}C\cdot + H\cdot$$

В присутствии соответствующих субстратов можно получить продукты присоединения. Например, пропиолонитрил можно синтезировать следующим образом [9]:



3. ИЗ ЦИКЛООКТАТЕТРАЕНОВ

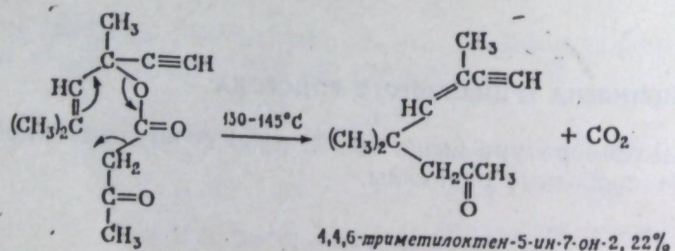
Превращение ацетиленов в производные бензола в результате реакции циклоприсоединения было рассмотрено в гл. 1, разд. 3. Осуществить обратный процесс труднее, вследствие стабилизации в результате резонанса бензольных циклов. Можно было предположить, что эту обратную реакцию удастся осуществить при облучении, если не в этом случае, то, возможно, в случае соединений, обладающих меньшей ароматичностью. Такой пример приведен ниже [10]:



1,2,4,7-тетрафенилциклооктатетраен (в гептане)

4. ИЗ ПРОПАРГИЛАЦЕТОАЦЕТАТОВ

Ацетиленовая группировка, по-видимому, не принимает участия в реакциях циклоприсоединения, так как в противном случае могли бы образоваться алленовые производные. Однако дальнейшие исследования реакций циклоприсоединения показали, что ацетиленовая группа может быть вовлечена в такую реакцию [11]:



4,4,6-триметилоктен-5-ин-7-он-2, 22%

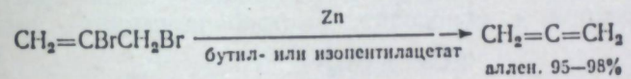
1. *Эглинтон Г., Макрае В.*, Успехи органической химии, т. 4, изд-во «Мир», М., 1966, стр. 239; *Raphael R. A.*, Acetylenic Compounds in Organic Synthesis, Butterworths Scientific Publications, 1955, p. 127.
2. *Tedeschi R. J., Brown A. E.*, J. Org. Chem., 29, 2051 (1964).
3. *Chodkiewicz W.*, Ann. Chim. (Paris), 2, 819 (1957).
4. *Сладков А. М., Кудрявцев Ю. П.*, Усп. хим., 32, 509 (1963).
5. *Sondheimer F., Wolovsky R.*, J. Am. Chem. Soc., 84, 260 (1962).
6. *Campbell I. D., Eglinton G.*, Org. Syn., 45, 39 (1965).
7. *Bowden K. et al.*, J. Chem. Soc., 1947, 1579.
8. *Ando T., Nakagawa M.*, Bull. Chem. Soc. Japan, 40, 363 (1967).
9. *Krebaum L. H.*, J. Org. Chem., 31, 4103 (1966).
10. *White E. H., Stern R. L.*, Tetrahedron Letters, 1964, 193.
11. *Назаров И. Н., Красная Ж. А.*, Изв. АН СССР, ОХН, 1958, 870.

Г. АЛЛЕНЫ И КУМУЛЕНЫ

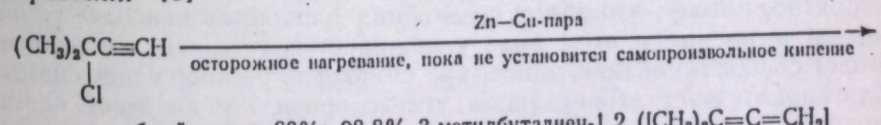
Аллены $R_2C=C=CHR$ изомерны ацетиленам $R_2CHC\equiv CR$; как было показано выше, часто при образовании ацетиленов их сопровождают аллены. Имеется обширная литература по получению алленов, и, кроме того, опубликованы также превосходные обзоры [1—3]. Цель авторов — не повторение этих обзоров и не их реферирование, а скорее их новая интерпретация с тем, чтобы отметить наиболее удобные методы получения. Описаны также и некоторые новые методы.

1. ЭЛИМИНИРОВАНИЕ

Как и в случае ацетиленов, для получения алленов используются в основном методы элиминирования. Один из наиболее важных — элиминирование галогена [4]

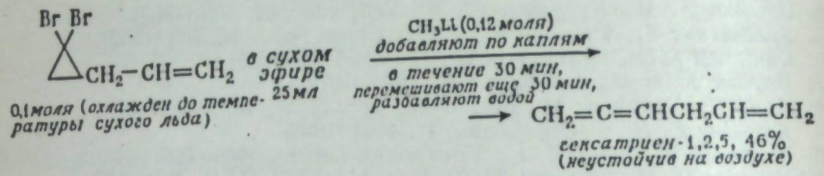


Более высококипящие сложные эфиры дают возможность провести полное дебромирование и тем самым избавиться от бромпропена, образующегося в качестве примеси при использовании низкокипящих растворителей. Этот метод вполне удовлетворителен, если, конечно, соответствующий дибромпропен доступен. Обычно источником алленов служат пропаргилгалогениды, которые можно получить из легкодоступных спиртов. Аллены образуются из этих галогенидов в результате процессов восстановления — дегидрогалогенирования [5]



Этот процесс восстановления — дегалогенирования известен под названием метода Гинзбурга.

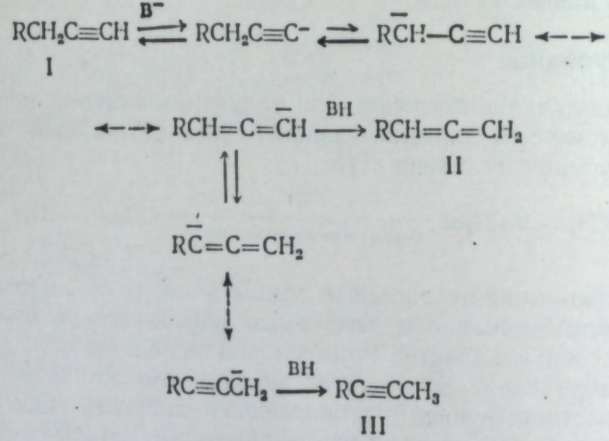
Поскольку дибромциклопропаны легко получаются из олефинов, представляет интерес процесс превращения этих соединений в аллены [6]



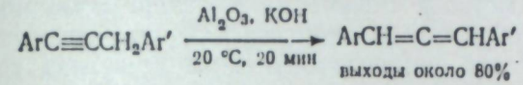
Преимущества этого процесса, помимо доступности исходных веществ, состоят в следующем: мягкие условия реакции, простота и отсутствие изомеризации в ацетиленовое соединение. Следует иметь в виду, что некоторые дихлораналоги не вступают в реакцию с метиллитием, но реагируют с бутиллитием [7].

2. ИЗОМЕРИЗАЦИЯ

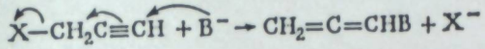
Наиболее часто используют изомеризацию под влиянием основных катализаторов



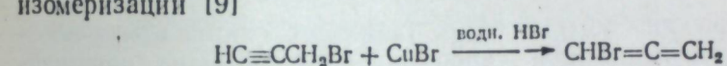
При этом ацетиленовый углеводород с неконцевой тройной связью (III) или аллен (II) при действии амида натрия изомеризуется в ацетиленовый углеводород с концевой тройной связью (I), вероятно, потому, что анион соединения I является наиболее устойчивым и именно в этом виде удерживается сильным основанием. Более слабое основание, такое, как спиртовой раствор едкого натра, благоприятствует изомеризации углеводорода I с концевой ацетиленовой связью сначала в аллен II, а затем в углеводород III с неконцевой тройной связью. Если скорость изомеризации II ⟶ III мала, то можно получить аллены щелочной изомеризацией ацетиленов с концевой тройной связью, особенно если эта связь сопряжена с бензольным кольцом или другой двойной связью. Обычно ацетиленовый углеводород пропускают через колонку с окисью алюминия, пропитанной едким кали [1].



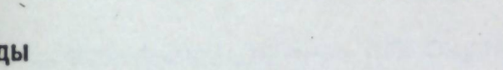
Иногда возможны изомеризации типа S_N2'



Например:

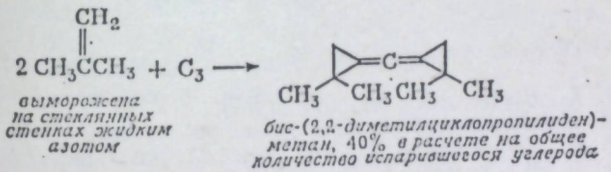


Минимальное количество воды препятствует изомеризации продукта реакции [8]. Бромид меди(I), при действии которого, по-видимому, образуется промежуточное циклическое соединение, способствует изомеризации [9]



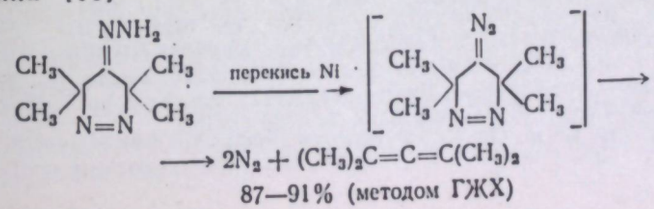
3. НОВЫЕ МЕТОДЫ

При испарении с угольной дуги в высоком вакууме образуется C_3 — весьма интересная частица, способная к внедрению [10]



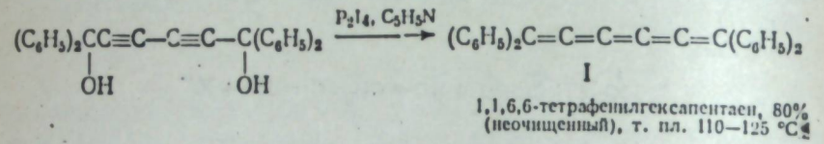
Этот метод синтеза требует специального оборудования.

Весьма специфически происходит элиминирование от гидразона пиразолина [11]

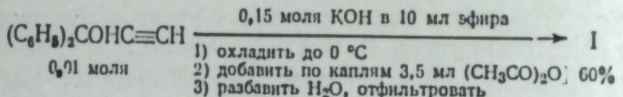


4. КУМУЛЕНЫ

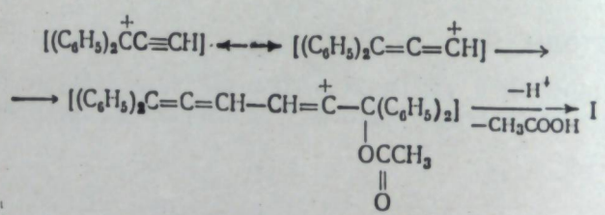
Кумулены представляют собой полиаллены общей формулы $R_2C[=C=C]_nR_2$. Имеются обзоры по их синтезу и свойствам [12]. Разработаны многочисленные методы синтеза кумуленов, основанные на общих методах получения алленов. Внимание было обращено, главным образом, на ацетиленовые гликоли и спирты. Например, для получения приведенного ниже кумулена требуется одновременное восстановление и дегидратация [13]:



В результате многократного применения хроматографии были получены следы желаемого соединения в виде темно-красных кристаллов, т. пл. ~300 °C. Однако наиболее обещающим является метод Кадио [14].



В этом превращении сложный эфир третичного спирта может образовать соответствующий ион карбония, который затем присоединяет вторую молекулу

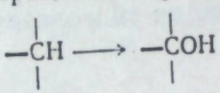


1. *Taylor D. R.*, Chem. Rev., 67, 317 (1967).
2. *Петров А. А., Федорова А. В.*, Усп. хим., 33, 1 (1964).
3. *Левина Р. Я., Викторова Е. А.*, Усп. хим., 27, 162 (1958).
4. *Слободин Я. М., Хитров А. П.*, ЖОХ, 31, 3945 (1961).
5. *Jacobs T. L., Wilcox R. D.*, J. Am. Chem. Soc., 86, 2240 (1964).
6. *Skattebøl L.*, J. Org. Chem., 31, 2789 (1966).
7. *Skattebøl L.*, Acta Chem. Scand., 17, 1683 (1963).
8. *Pasternak Y.*, Compt. Rend., 255, 3429 (1962).
9. *Jacobs T. L., Brill W. F.*, J. Am. Chem. Soc., 75, 1314 (1953).
10. *Skell P. S., Wescott L. D.*, J. Am. Chem. Soc., 85, 1023 (1963).
11. *Kalish R., Pirkle W. H.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 2781 (1967).
12. *Cadiot P. et al.*, Bull. Soc. Chim. France, 1961, 2176; *Fischer H.*, in Patai S., «The Chemistry of Alkenes», Interscience Publishers, New York, 1964, p. 1025.
13. *Kuhn R., Wallenfels K.*, Chem. Ber., 71, 783 (1938).
14. *Cadiot P.*, Ann. Chim. (Paris), 1 (13), 214 (1956).

Глава 4

СПИРТЫ

В данной главе рассмотрены сольволитические методы получения спиртов (разд. А), а затем реакции присоединения, главным образом к олефинам (разд. Б). Метод Брауна позволяет избирательно гидратировать олефины по одному из направлений: либо $RCH=CH_2 \longrightarrow RCHOHCH_3$ (разд. Б.1), либо $RCH=CH_2 \rightarrow RCH_2CH_2OH$ (разд. Б.2), а также получать из олефинов спирты с числом атомов углерода на один больше, чем в исходном олефине — $RCH_2CH_2CH_2OH$ или $(RCH_2CH_2)_3COH$ (разд. Б.6). Восстановление различных органических кислородсодержащих соединений гидридами металлов (разд. В.1) рассмотрено более подробно, чем каталитическое гидрирование, в ряде случаев являющееся лишь вспомогательным процессом (разд. В.6). Превращение



представляет собой ценный метод синтеза, имеющий некоторые ограничения; этот метод рассмотрен в разд. Г.1, 2 и 4 (включены также некоторые биологические процессы окисления). В разд. Д, Е и Ж рассмотрены реакции присоединения различных нуклеофилов к карбонильным соединениям. Наиболее важным достижением в этой области является направленная альдольная реакция Виттига (разд. Ж.1), при которой можно так выбрать карбанион и акцептор, чтобы они не менялись ролями.

А. СОЛЬВОЛИЗ

1. ИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

$$RCOOCH_2R' \underset{}{\overset{HOH}{\rightleftharpoons}} RCOOH + R'CH_2OH$$

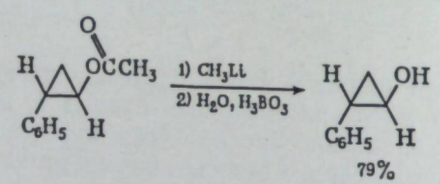
Этот метод синтеза имеет ограниченное значение, поскольку обычно эфир получают из спирта. Общие условия гидролиза описаны в монографии Губен-Вейля [1]; см. также гл. 13 «Карбоновые кислоты», разд. А.2. Равновесие при гидролизе можно полностью сместить, удаляя спирт по мере его образования. Гидролиз в щелочном растворе (омыление), несомненно, находит более широкое приме-

нение, чем гидролиз в кислом растворе. Выходы должны быть хорошими и даже очень высокими при отсутствии мешающих факторов. Так, например, некоторые пространственно затрудненные сложные эфиры гидролизуются с трудом. Хотя обычно для гидролиза применяют раствор щелочи в каком-нибудь высококипящем растворителе, например этиленгликоле или диэтиленгликоле, существует и другой, более современный способ. Хорошим расщепляющим агентом при гидролизе сложных эфиров служит безводный иодистый литий в кипящем коллидине [2]. Однако при осуществлении этой реакции внимание направлено на выделение кислоты, а не спирта. Алкильный фрагмент может иметь на конце подходящий заместитель, как, например, иодистый алкил, который может быть превращен в спирт, как показано в разд. А.2. Необычное, но легко осуществляемое расщепление приведено в примере в. Такие сложные эфиры, как нитраты, ацетаты и бензоаты (но не сульфонаты), иногда расщепляются под действием гидразина с образованием спирта. Этот метод особенно подходит для углеводов [3].

а) Получение *п*-нитробензилового спирта (64—71% из *п*-нитробензилацетата и едкого натра в водном растворе метилового спирта) **и *п*-иодбензилового спирта** (81—86% из *п*-иодбензилацетата) [4].

б) Получение аценафтенола-1 (около 90% из 1-аценафтенолацетата и едкого натра в водном растворе метилового спирта) [5].

в) Получение *транс*-2-фенилциклопропанола. В этом случае выходы лучше, чем при простом гидролизе, возможно вследствие тенденции спирта к изомеризации при простом гидролизе [6]. Другой «безводный» способ состоит в восстановлении сложного эфира алюмогидридом лития [7].



79%

2. ИЗ ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ

$$RCH_2X \xrightarrow{HOH} RCH_2OH$$

Этот метод синтеза не очень распространен, но находит применение в промышленности для гидролиза продуктов хлорирования пентана (процесс Шарплеза) и хлористого бензила. Кроме того, его применяют в некоторых случаях непосредственно или, даже лучше, как двухстадийный процесс, при котором в качестве промежуточного соединения образуется ацетат [8].

Реакционная способность галогенпроизводных уменьшается в ряду I > Br > Cl, а для различных типов — в ряду аллил, бензил и третичные > вторичные > первичные. Аллилгалогениды, особенно третичные, склонны гидролизоваться по механизму S_N1. Если реакция протекает по этому пути, должны проявиться последствия образования карбониевого иона. Действительно, в результате этой реакции образуются олефины (табл. 1) [9]. Кроме того, при аналогичной реакции типа S_N1 с бромистым этилом получается почти

Таблица 1

Гидролиз алкилгалогенидов в 80%-ном водном растворе этилового спирта

Алкилгалогенид	Количество образовавшегося олефина, %
Бромистый изопропил	4,6
Бромистый *втор*-бутил	8,5
Хлористый *трет*-бутил	36,3

такое же количество этилового эфира, как и спирта. При гидролизе аллилгалогенида по механизму S_N1, приводящем к образованию спирта, спорной является изомеризация, а не элиминирование. Образование того или иного продукта и в этом случае определяется

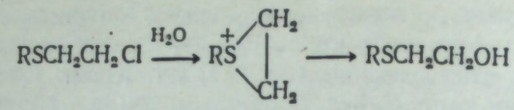
$$C_6H_5\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}H{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow[H_2O]{S_N1} C_6H_5CH{=}CHCH_2OH$$

относительной устойчивостью образующихся промежуточных карбоний-ионов (в приведенном примере стабилизацией в результате сопряжения двойной связи и бензольного кольца).

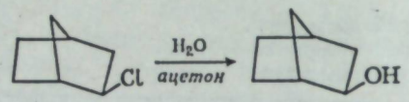
Если механизм S_N1 переходит в механизм S_N2, как при сольволизе вторичных алкилгалогенидов, следует ожидать образования смешанных продуктов сольволиза. Если при гидролизе необходимо избежать изомеризации или отщепления, то наиболее эффективным средством для ограничения гидролиза по механизму S_N2 является, вероятно, использование сильного нуклеофильного реагента. Чаще всего применяют водный раствор едкого натра, но заслуживают внимания и другие более сильные нуклеофилы, например перекись натрия.

При гидролизе водой или разбавленным основанием можно достичь некоторой избирательности, поскольку подвижность атомов галогенов сильно изменяется. Атомы галогенов в ароматическом кольце и винильной группе и иногда *гем*-заместители, не подвергаются гидролизу в обычных условиях. С другой стороны, наличие по соседству заместителей, особенно содержащих атомы серы, азота и кислорода, может настолько активировать атомы галогенов, что гидролиз происходит в воде самопроизвольно. Гидролиз таких со-

единений необходимо проводить в буферных растворах, потому что так же быстро протекает и обратная реакция [10]



С большими скоростями гидролизуются также атомы галогенов, находящиеся в *экзо*-положении бициклических систем. Так, например, скорость гидролиза *экзо*-норборнилхлорида во много раз больше, чем скорость гидролиза *эндо*-изомера вследствие большей стабильности промежуточного соединения, образующегося из *экзо*-хлорида [1]



эндо-Хлорид, хотя и гидролизуется гораздо медленнее, дает *экзо*-спирт. Иногда удается использовать все эти различия в активности для осуществления селективного гидролиза.

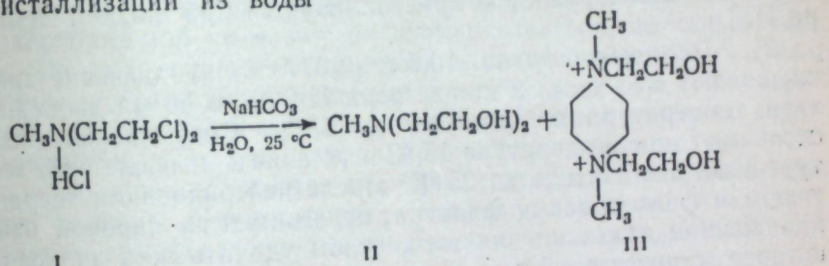
Хотя для гидролиза алкилгалогенидов наиболее часто применяют основания или нуклеофильные реагенты, в определенных условиях полезными могут также оказаться кислоты (см. гидролиз тригалогенпроизводных, гл. 13, разд. А.6).

а) Получение α-оксипальмитиновой кислоты. Сырую α-бромпальмитиновую кислоту (105 г) добавляют к раствору 75 г едкого кали в 900 мл воды. Смесь выдерживают при температуре кипения, нагревая перегретым водяным паром в течение 10 ч, после чего осаждают α-оксипальмитиновую кислоту, добавляя избыток разбавленной серной кислоты. Кислоту экстрагируют эфиром, экстракт промывают водой, сушат хлористым кальцием и отгоняют эфир. При перекристаллизации из хлороформа получают 67 г (80%) чистой α-оксипальмитиновой кислоты, т. пл. 87 °С [12].

б) Получение *транс*-циклогександиола-1,2. Ацетат серебра осаждают, добавляя избыток водного раствора ацетата калия к 0,125 моля нитрата серебра, растворенного в воде. Осадок отфильтровывают и трижды промывают ледяной уксусной кислотой, разбавленной уксусной кислотой, а затем обрабатывают таким количеством уксусного ангидрида, чтобы раствор стал безводным. К ацетату серебра добавляют 0,1 моля *транс*-1,2-дибромциклогексана, выдерживают в течение 11 ч при температуре 100—110 °С, охлаждают и фильтруют для удаления бромистого серебра. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток, состоящий преимущественно из соответствующего диацетата, омыляют в течение 2 ч действием 40 мл 35%-ного водного раствора едкого натра и 40 мл этилового спирта. Образовавшийся гликоль экстрагируют из

охлажденного раствора пятью порциями хлороформа по 25 мл каждая, а затем хлороформный экстракт сушат поташом. После отгонки хлороформа получают *транс*-циклогександиол-1,2 с выходом 70% (или даже более высоким при проведении реакции в большем масштабе); т. пл. 104 °С после перекристаллизации из четыреххлористого углерода [13]. Другой способ извлечения гликоля состоит в следующем: раствор насыщают K_2CO_3, а затем гликоль экстрагируют спиртом.

в) Получение метил-*бис*-(β-оксиэтил)амина. Смесь 600 мл воды, 12 ммолей соединения I и 60 ммолей бикарбоната натрия оставляют стоять при температуре 25 °С в течение 3 дней. Затем реакционную смесь охлаждают, подкисляют соляной кислотой и обрабатывают 11,5 ммоля пикрилсерной кислоты. Тотчас же выпадает осадок соли пикрилсерной кислоты и соединения III (24%); соль кислоты с соединением II получают при упаривании фильтрата до объема 75 мл при пониженном давлении (55%); т. пл. 178—180 °С после перекристаллизации из воды

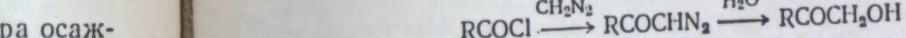


I II III

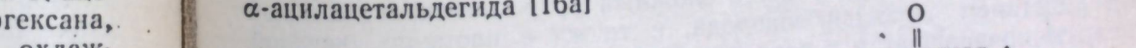
Гидролиз в небуферных растворах не доходит до конца [14].

г) Другие примеры. *1) 3,5-Дихлор-2-оксибензиловый спирт* (67% из хлористого бензила в воде при 50 °С до тех пор, пока раствор не станет почти прозрачным) [15].

3. ИЗ α-ДИАЗОКЕТОНОВ



Реакция Арндта — Эйстерта, представляющая собой метод превращения любой кислоты в следующий более высокомолекулярный гомолог, подробно рассмотрена в обзоре [16]. Соответствующий диазокетон удобно получать из хлорангидрида кислоты или из α-ацилацетальдегида [16а]



В отсутствие катализатора перегруппировка Вольфа не происходит и диазокетон гидролизуется с образованием кетоспирта. Реакция протекает по механизму, приведенному в гл. 13, разд. Ж.1, за исключением того, что ацилкарбен не перегруппировывается, а

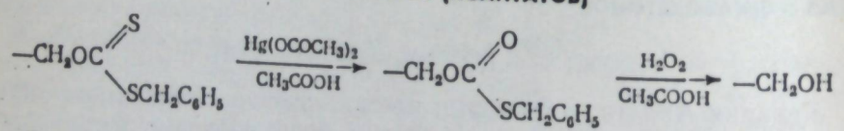
просто присоединяет воду, образуя кетоспирт. Для первой стадии, заключающейся в получении диазометана, необходимым условием является отсутствие воды. Этот метод синтеза находит некоторое применение, особенно для получения циклических кетоспиртов; выходы удовлетворительные. Гидролиз в щелочном растворе, особенно 2-диазо-1,3-дикетонов, приводит к образованию продуктов расщепления, а не спиртов [17]:

$$(RCO)_2CN_2(ArCN_2COR) \xrightarrow{OH^-} RCOCHN_2(ArCHN_2) + RCO_2^-$$

а) Получение 2-оксиацетилфурана. *1) Диазоацетилфуран.* Раствор 101 г фуроилхлорида в 100 мл абсолютного эфира добавляют по каплям в охлаждаемый льдом эфирный раствор 65 г диазометана. После завершения добавления этого раствора образовавшейся смеси дают нагреться до комнатной температуры и оставляют на ночь. После удаления эфира отгонкой и отдувкой воздухом остается светло-желтое масло, которое кристаллизуется при низкой температуре [18].

2) 2-Оксиацетилфуран. 10,5 г (0,077 моля) диазоацетилфурана смешивают со 150 мл 2 н. раствора H_2SO_4 и 60 мл диоксана, при этом температура поднимается до 45 °С. Смесь перемешивают и оставляют при температуре 45 °С в течение 4 ч, после чего температуре дают понизиться до 25 °С. После нейтрализации твердым поташом и фильтрования фильтрат перегоняют на паровой бане при пониженном давлении для того, чтобы удалить весь диоксан и некоторое количество воды. Полученный остаток охлаждают, высаливают хлористым натрием и экстрагируют шесть раз 30 мл эфира. Из экстракта выделяют 7,2 г (74%) 2-оксиацетилфурана, т. пл. 81—82 °С [19].

4. ИЗ ЭФИРОВ КСАНТОГЕНОВЫХ КИСЛОТ (КСАНТАТОВ)



Это мягкий метод синтеза, который в последнее время применяют к ксантатам углеводов. При действии ацетата ртути в уксусной кислоте из ксантата получается сложный эфир тиоспирта, который под действием перекиси водорода, а также в растворе уксусной кислоты превращается в первичный спирт. Эти реагенты не действуют на метокси- и бензоксигруппы. Выходы хорошие.

а) Получение метил 2,3,4-О-трибензоил-α-D-глюкопиранозида. 6-S-Бензилмонотиолкарбонат получают с выходом 79% из метил-2,3,4-О-трибензоил-D-глюкопиранозида 6-S-бензилксантата в диоксане при добавлении смеси ацетата ртути и уксусной кислоты с последующим насыщением смеси сероводородом; монотиолкарбонат в ледяной уксусной кислоте, содержащей 30%-ную перекись водорода, образует глюкопиранозид с выходом 83% [20].

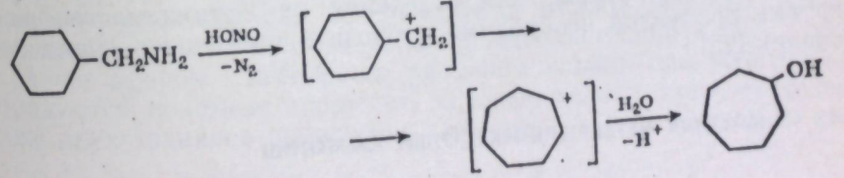
5. ИЗ АМИНОВ

$$RCH_2NH_2 \xrightarrow[-N_2]{HONO +} RCH_2 \xrightarrow{H_2O} ROH + \text{продукты превращения карбоний-иона}$$

Превращение амина в спирт чаще представляет собой метод разложения, а не синтеза, однако следует сделать некоторые замечания относительно этой реакции.

Для алифатических аминов реакционная среда не должна быть слишком кислой, поскольку диазотируется не соль амина, а свободное основание. Выходы *н*-алканолов из *н*-алкиламинов очень малы [21]. Так, например, *н*-бутиламин дает 25% *н*-бутанола, 13% бутанола-2 и 36% бутена-1. Метод диазотирования полезен для получения спиртов преимущественно в тех случаях, когда образующийся карбоний-ион не может ни изомеризоваться, ни образовать олефин. Однако *транс*-2-метилциклогексиламин, подобно другим алициклическим или бициклическим аминам, дает при диазотировании довольно хороший выход *транс*-2-метилциклогексанола, тогда как *цис*-изомер образует этот продукт с меньшим выходом, несколько большее количество изомерных спиртов и некоторое количество олефина. Конформация *транс*-амина такова (и амино-, и метильная группы являются в основном экваториальными), что образующийся карбоний-ион защищен от перегруппировок циклической системой, к которой он присоединен. В общем случае аминогруппа, находящаяся как в экваториальном, так и в аксиальном положении какой-либо алициклической или бициклической системы, образует при диазотировании экваториальный спирт. На деле, в случае экваториального амина выход спирта выше, чем следовало бы ожидать.

Перегруппировка Демьянова представляет собой довольно специфический метод получения спиртов диазотированием аминов. Эта реакция рассмотрена в работе [22]. Наибольшее применение эта



перегруппировка находит для получения спиртов с одновременным расширением кольца. В качестве побочных продуктов при этой реакции образуются не подвергшийся перегруппировке спирт и

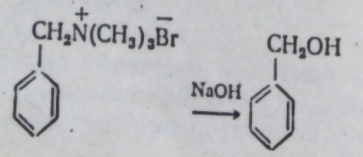
олефины, которые иногда трудно отделить (пример в). Если при атоме углерода, к которому присоединена аминогруппа, находится еще алкильная или арильная группа, то перегруппировка Демьянова, приводящая к расширению кольца, происходит лишь в ограниченной степени. Общие соображения приводят к выводу, что получению достаточно высоких выходов при реакции расширения кольца способствует выигрыш энергии при превращении после диазотирования первичного карбониевого иона во вторичный.

а) Получение 4-диэтиламинометилбензилового спирта. 100 г 4-диэтиламинометилбензиламина растворяют в 110 г ледяной уксусной кислоты и добавляют 20 мл воды. К холодному раствору постепенно добавляют раствор 50 г нитрита натрия в минимальном количестве воды. При этом происходит интенсивное выделение азота, и горячий раствор охлаждают водой. Когда выделение азота прекращается, раствор нагревают на паровой бане еще 15 мин для полного завершения реакции. Затем раствор подщелачивают и экстрагируют эфиром, после чего эфирный слой сушат; растворитель отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме. Таким образом получают 90 г (89,6%) 4-диэтиламинометилбензилового спирта, т. кип. 165 °С/18 мм [23].

б) Получение циклогексанола. 25 г циклогексиламина растворяют в 200 мл 10%-ной уксусной кислоты и обрабатывают концентрированным водным раствором нитрита натрия (по крайней мере 0,25 моля). Медленно выделяется азот. Смесь нагревают в течение 5 ч на паровой бане до прекращения выделения азота. После проведения обычной очистки при перегонке получают 4,5 г циклогексена и 17 циклогексанола (выход 67%). Циклопентиламин образует равные количества циклопентена и циклопентанола. В других случаях, если аминогруппа присоединена в экваториальном положении по отношению к алициклическим кольцам, получаются значительные количества соответствующего спирта, а если аминогруппа находится в аксиальном положении, образуется значительно больше олефина [24].

в) Получение 1-метилциклогептанола (25% из 1-метилциклогексанметиламина и нитрита натрия в водном растворе фосфорной кислоты при охлаждении льдом с последующим нагреванием до комнатной температуры; для отделения от 1-этилциклогексанола и других продуктов необходимо проводить тщательное фракционирование) [25].

6. ИЗ НЕКОТОРЫХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ АММОНИЯ



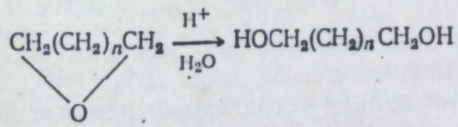
Эта реакция, так же как и реакция диазотирования, имеет практическое значение только в тех случаях, когда по структурным соображениям затруднено или, по крайней мере, менее вероятно образование олефинов или продуктов изомеризации. Ее с успехом применяют для превращения аминометилпроизводных циклических систем в оксиметилпроизводные через стадию образования четвертичных солей аммония. Иногда, прежде чем перейти к спирту, желательно превратить четвертичную соль аммония в ацетат. Для *о*-метилбензиловых спиртов этот метод дает более чистые продукты, чем взаимодействие соответствующего замещенного реактива Гриньяра с формальдегидом (перегруппировка Тиффено) [26]. Эта реакция осуществляется легко и обычно дает высокие выходы.

а) Получение *о*-метилбензилового спирта (общий выход 77—84% из *о*-метилбензилдиметиламина, который превращают в четвертичную аммониевую соль взаимодействием с бромистым этилом; эта соль дает ацетат указанного спирта при кипячении в ледяной уксусной кислоте, содержащей безводный ацетат натрия; ацетат омыляют 50%-ным водным раствором метилового спирта, содержащим едкий натр) [26].

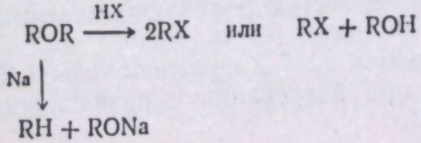
б) Другие примеры. *1) Оксиметилферроцен* (59—90% из иодметилата N,N-диметиламинометилферроцена при кипячении с водным раствором едкого натра) [27].

2) 3-Оксиметилиндол (66% из иодметилата грамина при медленном добавлении его к быстро перемешиваемой смеси эфира и 10%-ного водного раствора едкого натра) [28].

7. ИЗ ЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

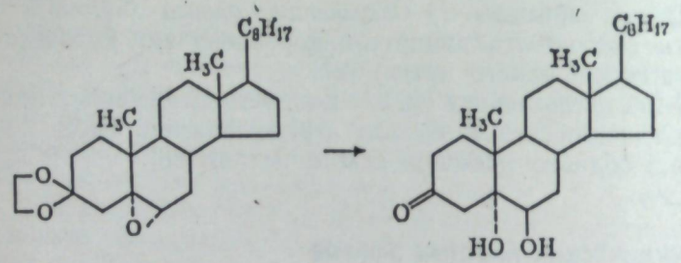


Ациклические эфиры можно расщепить при действии различных реагентов, однако реакция не находит широкого применения для синтеза, поскольку для ее проведения нужны жесткие условия, при которых частично образуется производное спирта [29]. Однако в случае эфиров с небольшим размером кольца при этой реакции образуются полезные продукты, которые делают привлекательным даже двухстадийное проведение реакции



Окиси этилена и триметилена легко гидролизуются с образованием соответствующих гликолей в присутствии таких катализаторов, как трифторуксусная кислота. Для некоторых циклических эпоксисей возможно трансаннулярное взаимодействие. Так, например, окись *цис*-циклооктена с трифторуксусной кислотой образует при гидролизе главным образом *цис*-циклооктандиол-1,4. Соседняя группа принимает участие во взаимодействии даже окиси октена-1, причем при гидролизе образуются различные октандиолы: 90% — 1,2, 0,7% — 1,3, 0,5% — 1,4, 0,3% — 1,5, 0,2% — 1,6 и 0,1% — 1,7 [30]. При гидролизе эпоксисей происходит инверсия, приводящая к тому, что эпокись из *цис*-олефина дает *трео*-, а из *транс*-олефина — *эритро*-гликоль [31].

Сильная кислота, какой является хлорная кислота, имеет большое значение для гидролиза окисей этилена (а также кеталей) в ряду стероидов. Одним из примеров [32] может служить превращение 3-этилендиокси-5,6-эпоксихолестана под действием водной хлорной кислоты в тетрагидрофуране в холестанон-3-диол-5α,6β



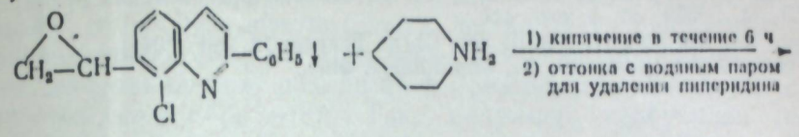
Раскрытие эпоксисных колец при действии металлоорганических соединений рассматривается в разд. Д.2.

Для раскрытия кольца тетрагидрофуранов и пиранов требуются более жесткие условия. В этих случаях в зависимости от природы реагента, с которым проводится реакция, можно превратить спирт в сложный эфир или в галогенпроизводное, которое затем следует гидролизовать.

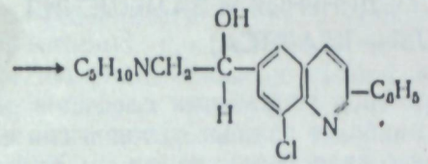
а) Получение 1,2,5-триоксипентана (пентантриола-1,2,5) (сначала из тетрагидрофурфурилового спирта, уксусного ангидрида и безводного хлористого цинка получают триацетат с выходом 87—90%; из триацетата при гидролизе 1%-ной водной серной кислотой после удаления уксусной кислоты отгонкой с паром, а серной кислоты — осаждением известью получают указанный триол с выходом 63—71%) [33].

б) Другие примеры. *1) 5-Хлорпентандиол-1,2* (90% из 1,2-эпокси-5-хлорпентана при нагревании с разбавленным раствором серной кислоты) [34].

2) 8-Хлор-6-(2-пиперидино-1-оксиэтил)-2-фенилхинолин [35].



5 г 20 г



67%, т. пл. 127—128 °С

1. *Houben-Weyl*, in «Methoden der Organischen Chemie», Vol. 8, 4th ed. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1952, p. 418.
2. *Meyer W. L., Levinson A. S.*, J. Org. Chem., 28, 2184 (1963).
3. *Ennor K. S., Honeyman J.*, J. Chem. Soc., 1958, 2586.
4. *Хартман В., Рапс Э.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 353.
5. *Кейзон Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 79.
6. *DePuy C. H. et al.*, J. Org. Chem., 29, 2813 (1964).
7. *DePuy C. H.*, Accounts Chem. Research, 1, 33 (1968).
8. [4], стр. 351, 353.
9. *Ингольд К. К.*, Механизм реакций и строение органических соединений, ИЛ, М., 1959, стр. 357—358.
10. *Streitwieser A., Jr.*, Solvolytic Displacement Reactions, McGraw-Hill Book Co., New York, 1962, p. 108.
11. *Brown H. C., Rei M.-H.*, J. Am. Chem. Soc., 90, 6216 (1968).
12. *LeSueur H. R.*, J. Chem. Soc., 87, 1895 (1905).
13. *Winstein S., Buckles R. E.*, J. Am. Chem. Soc., 64, 2780 (1942).
14. *Columbic C. et al.*, J. Org. Chem., 11, 518 (1946).
15. *Buehler C. A. et al.*, J. Org. Chem., 6, 906 (1941).
16. *Бахман В., Струве В.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 53.
16a. *Regitz M., Menz F.*, Chem. Rev., 101, 2622 (1968).
17. *Hendrickson J. B., Wolf W. A.*, J. Org. Chem., 33, 3610 (1968).
18. *Burger A., Harnest G. H.*, J. Am. Chem. Soc., 65, 2382 (1943).
19. *Kipnis F. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 142 (1948).
20. *Willard J. J., Pacsu E.*, J. Am. Chem. Soc., 82, 4319 (1960).
21. *Zollinger H.*, Azo and Diazo Chemistry, Interscience Publishers, New York, 1961, p. 93.
22. *Смит П. А. С., Боер Д. П.*, Органические реакции, изд-во «Мир», М., 1965, сб. 11, стр. 167.
23. *Funke A., Rougeaux O.*, Bull. Soc. Chim. France, 12, 1050 (1945).
24. *Huckel W.*, Ann. Chem., 533, 1 (1938).
25. *Kotani R.*, J. Org. Chem., 30, 350 (1965).
26. *Бразен У., Хаузер Ч.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 47.
27. *Ледницер Д., Машберн Т. А., Хаузер Ч.*, Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», М., 1964, сб. 12, стр. 121.
28. *Leete E., Marion L.*, Can. J. Chem., 31, 781 (1953).
29. [1], Vol. 1, 1965, Pt. 3, p. 143.
30. *Cope A. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 85, 3752 (1963).
31. *Lucas H. J. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 63, 22 (1941).

32. *Sarett L. H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 75, 422 (1953).
33. *Груммит О., Стирнс Дж., Артерс А.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 416.
34. *Paul R., Normant H.*, Bull. Soc. Chim. France, 12, 388 (1945).
35. *Wommack J., Pearson D. E.*, unpublished work.

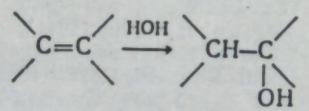
Б. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ И ЗАМЕЩЕНИЯ (РЕАКЦИЯ ФРИДЕЛЯ — КРАФТСА)

Хотя число примеров гидратации олефинов ограничено, тем не менее это один из наиболее важных методов синтеза. В данный раздел включен процесс гидроборирования по Брауну, поскольку он является дополнительным способом, позволяющим получать спирты из олефинов. Процесс гидроборирования правильнее было бы рассматривать в разделе, посвященном окислению, но, поскольку он дополняет процесс гидратации, удобно рассматривать их параллельно. В то время как простая гидратация приводит к образованию спиртов в соответствии с правилом присоединения Марковникова, в результате процесса Брауна образуется спирты с нарушением правила Марковникова

$$RCH{=}CH_2 \xrightarrow{\text{гидратация}} RCHOHCH_3$$

$$RCH{=}CH_2 \xrightarrow{\text{гидроборирование}} RCH_2CH_2OH$$

1. ИЗ АЛКЕНОВ



Этот метод синтеза широко применяется для получения спиртов из алкенов, образующихся при крекинге нефти. Так, например, из этилена получают первичный этиловый спирт, тогда как несимметричные алкены дают вторичные или третичные спирты. Серная кислота присоединяется таким образом, что при этом образуется наиболее стабильный ион карбония

$$CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow{H_2SO_4} CH_3\overset{+}{C}HCH_3 \longrightarrow CH_3CHCH_3$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad OSO_2OH$$

Если ионы карбония, образующиеся при этом в качестве промежуточных соединений, сравнительно реакционноспособны, в результате получаются смеси алкилзамещенных кислых сульфатов. Образование первичного карбониевого иона из этилена в серной кислоте вызывает сомнение; действительно, возможно, происходит согласованное присоединение. Чем больше электронодонорных групп (таких, как алкильные) находится в олефине, тем легче он сольватируется серной кислотой. Так, например, изобутилен может поглощаться 60—65%-ным водным раствором серной кислоты, а этилен эффективно поглощается только концентрированной серной кислотой. Хотя обычно при лабораторном проведении гидратации применяют большой избыток серной кислоты, имеются сведения, что 1 моль кислоты может поглотить 1,5 моля олефина. Третичные спирты лучше не отгонять, а экстрагировать из разбавленных смесей с серной кислотой, поскольку они очень легко дегидратируются. Любопытно, что серная кислота поглощает циклопропан примерно в 5 раз быстрее, чем пропилен [1].

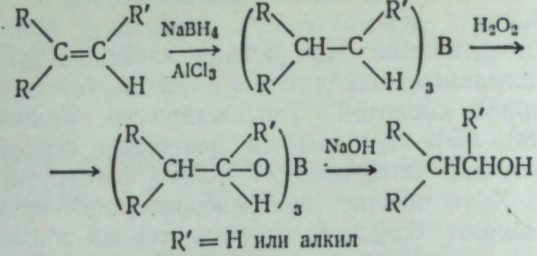
Для гидратации олефинов с концевой двойной связью применяют смесь муравьиной кислоты с каталитическими количествами сильной кислоты, например хлорной. Для получения спиртов нужно гидролизовать образующиеся в качестве промежуточных соединений сложные эфиры муравьиной кислоты. При этом следует ожидать изомеризации, как показано в одном из приведенных ниже примеров. Для гидратации олефинов с разветвленной цепью лучше использовать трифторуксусную, а не муравьиную кислоту [2]. При гидратации 2-метилбутена-2, метилциклопентена и метилциклогексена выходы спиртов составляют около 45%. Присоединение муравьиной кислоты в сочетании с серной является стереоспецифическим, по крайней мере в некоторых случаях. Так, например, *транс*-7-метилоктадиен-2,6-овая кислота при взаимодействии со смесью муравьиной и серной кислот циклизуется, образуя *транс*-6,6-диметил-2-оксициклогексанкарбоновую кислоту [3], а *цис*-диеновая кислота дает *цис*-оксикарбоновую кислоту [4]. Дальнейшее обсуждение приведено в гл. 14, разд. Б.5.

а) Получение 2-окси-3-нитропропионовой кислоты. 0,25 г (0,0017 моля) 3-нитроакриловой кислоты в 10 мл 70%-ной муравьиной кислоты нагревают в течение 3 ч при 85—100 °С, затем смесь разбавляют 20 мл дистиллированной воды и концентрируют отгонкой в вакууме. Оставшееся желтое масло растворяют в эфире, обесцвечивают активированным углем и фильтруют. Из фильтрата выделяют 0,24 г (83%) оксикислоты [5].

б) Другие примеры. *1) транс-6,6-Диметил-2-оксициклогексанкарбоновая кислота* (72% из *транс*-7-метилоктадиен-2,6-овой кислоты в муравьиной кислоте с добавлением небольшого количества серной кислоты) [3].

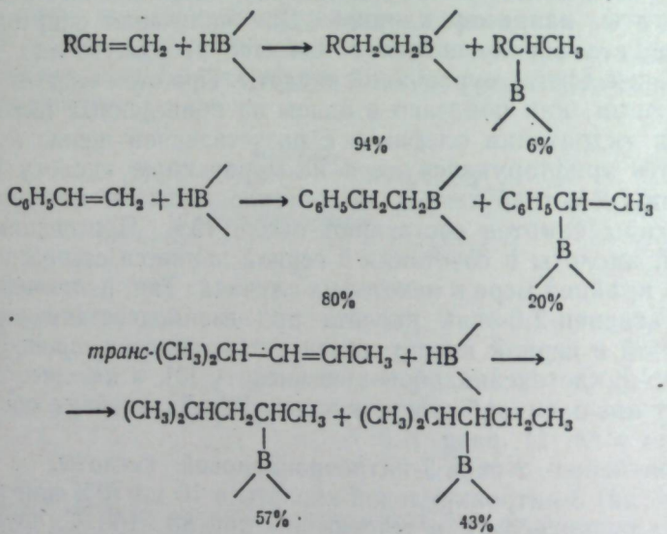
2) Гексанол-2 и гексанол-3 (55% из гексена-1 и муравьиной кислоты с добавлением в качестве катализатора хлорной кислоты; две трети продукта составляет гексанол-2, а одну треть — гексанол-3) [6].

2. ИЗ АЛКЕНОВ ЧЕРЕЗ БОРАНЫ И СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ БОРНОЙ КИСЛОТЫ

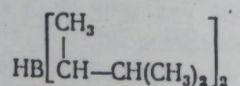


$R' = H$ или алкил

Эта реакция [7] заключается в присоединении к двойной связи молекулы воды против правила Марковникова и применима для получения как первичных, так и вторичных спиртов. Олефины, содержащие концевую двойную связь, дают первичные спирты с выходами 80—90%. Приведем несколько примеров, показывающих, как направление ориентации определяет выход продуктов:

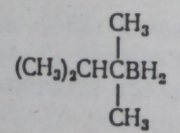


В приведенных выше реакциях присоединения действие *бис*-(3-метил-2-бутил)борана



является более селективным, чем действие диборана.

Весьма селективно присоединяется также гексилборан

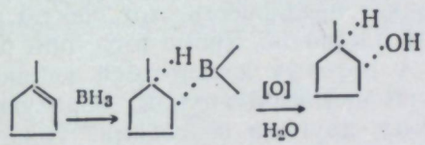


В исследовании боранов с высокой степенью селективности достигнуты новые успехи. Оказалось, что 9-борабицикло-[3,3,1]-нонан ста-

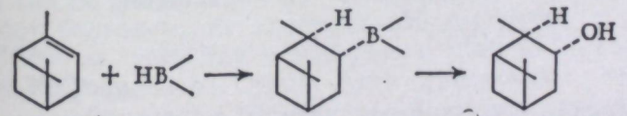


билен при хранении и при непродолжительном действии воздуха [8]. Когда он появится в продаже, его использование позволит избавиться от сложного оборудования, применяемого для превращения олефинов с концевой двойной связью в первичные спирты при взаимодействии с другими боранами, а образующиеся побочные продукты циклооктана легко можно отделить от нужного соединения.

Олефины с неконцевой двойной связью обычно образуют вторичные спирты, однако при нагревании реакционной смеси до 160 °C в течение 1 ч, перед тем как окислить перекисью водорода, получаются первичные спирты. Эта реакция осуществляется легко и быстро. Активный агент, диборан, легко можно получить, поскольку его используют в момент выделения при взаимодействии боргидрида натрия и хлористого алюминия или эфирата трехфтористого бора. Эта реакция стереоспецифична в том смысле, что *цис*-присоединение, как и гидроборирование (с последующим окислением и гидролизом) 1-метилциклопентена, приводит к образованию *транс*-2-метилциклопентанола



Кроме того, если имеются пространственные затруднения, присоединение происходит по менее пространственно затрудненной стороне, как в случае α-пинена, из которого образуется изопинокамфол. При присоединении $(\alpha\text{-пинен})_2BH$ к *цис*-бутену-2 получается опти-



чески активный бутанол-2 (оптическая чистота около 87%), хотя эту реакцию и нелегко осуществить. Она успешно применялась к ненасыщенным стероидам [9].

а) Получение 4-метилпентанола-1 (80% из 4-метилпентена-1) [10].

б) Получение *транс*-2-метилциклопентанола. Избыток диборана (полученного из 3,8 г боргидрида натрия) в диглиме и эфират трехфтористого бора пропускают через раствор 16,4 г (0,2 моля) 1-метилциклопентена в 60 мл тетрагидрофурана при 0 °С в течение 2 ч. После выдерживания смеси в течение 1 ч при 25 °С добавляют несколько кусочков льда для того, чтобы гидролизовать избыток диборана, и смесь погружают в ледяную баню. Добавляют 45 мл 3 М раствора едкого натра, а затем 25 мл 30%-ной перекиси водорода в течение 1 ч. После выдерживания смеси еще в течение 1 ч при 25 °С отделяют верхний слой, водный слой экстрагируют эфиром и объединенные эфирные экстракты высушивают. При фракционировании получают 85% *транс*-спирта [11].

в) Другие примеры. *1) 2,2,5,5-Тетраметилгексанол-3* (82,2% из *транс*-2,2,5,5-тетраметилгексена-3) [12].

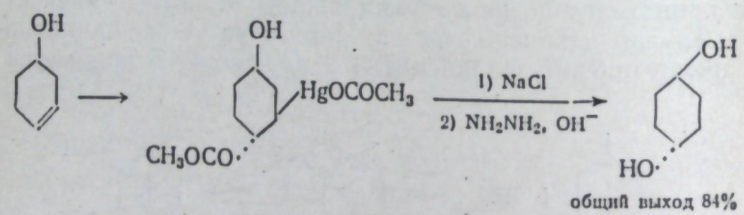
2) Холестанол-6α (75% из Δ^5-холестена) [9].

3) цис-Циклопентандиол-1,3 (41% из циклопентадиена). Другие сопряженные диены могут давать линейные полимеры, непригодные для получения спиртов [13].

3. ИЗ АЛКЕНОВ (ЧЕРЕЗ РТУТНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ)

$$RCH{=}CH_2 + Hg(OCOCH_3)_2 \longrightarrow \underset{\displaystyle OCOCH_3}{\overset{\displaystyle |}{RCHCH_2HgOCOCH_3}} \xrightarrow{NaBH_4} \underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle |}{RCHCH_3}}$$

Стадии, через которые осуществляется эта реакция, достаточно просты, что позволяет предпочесть этот способ получения спиртов способу гидратации олефинов. Кроме того, при реакции с замещенными олефинами, у которых заместители влияют на направление присоединения ртутьацетатной группы, образуются спирты, лишь с трудом получаемые другими способами. Так, например, циклогексенол-3 можно полностью превратить в *транс*-циклогександиол-1,4 [14]:



общий выход 84%

Восстановление боргидридом натрия проще, чем восстановление гидразином.

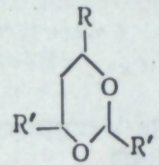
В последнее время методом оксимеркурирования — демеркурирования получены некоторые диоксинорборнаны [15].

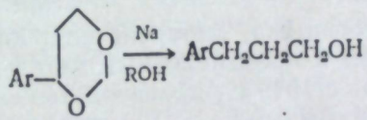
а) Получение гексанола-2. К 10 ммолям ацетата ртути, растворенного в смеси 10 мл воды и 10 мл тетрагидрофурана, при перемешивании магнитной мешалкой медленно добавляют 10 ммолей гексена-1 и перемешивают смесь в течение 10 мин при температуре 25 °С. Затем добавляют 10 мл 3 М раствора едкого натра, а потом 10 мл 0,5 М раствора боргидрида натрия в 3 М NaOH и отделяют органический слой, из которого после высушивания и перегонки получают гексанол-2 (96%) [16].

4. ИЗ АЛКЕНОВ И КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (РЕАКЦИЯ ПРИНСА)

$$R'CH{=}O + H^+ \rightleftharpoons R'\overset{+}{C}HOH \xrightarrow[H_2O]{RCH=CH_2} RCHOHCH_2CHOHR'$$

Эта общая реакция, которой посвящены обзоры [17, 18], весьма сложна; она протекает по механизму, включающему образование карбониевого иона, и дает, кроме гликоля, разнообразные продукты, в том числе аллиловый спирт RCH=CHCHOHR′, непредельный спирт, являющийся продуктом перегруппировки, *м*-диоксаны, приведенные ниже, 4-окситетрагидропираны и полимеры [19]. Из альдегидов наиболее реакционноспособен формальдегид, склонный к образованию в качестве основного продукта *м*-диоксана. Если одной из R-групп является арил, *м*-диоксан может быть расщеплен с одновременным восстановлением и превращением в спирт (пример а). Выходы, получаемые при этом, бывают самыми различными





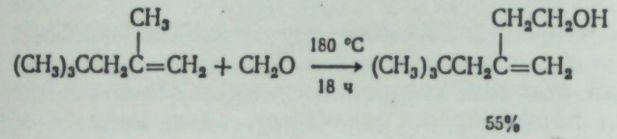
а) Получение 3-фенилпропанола-1. *1) 4-Фенил-м-диоксан.* 6 молей стирола прибавляют к смеси 16,6 моля 37%-ного раствора формальдегида и 96 г серной кислоты, после чего смесь перемешивают при температуре немного ниже температуры кипения (около 93 °С) в течение 7 ч. После охлаждения до комнатной температуры продукт экстрагируют бензолом, из которого его выделяют в количестве 805 г (86%) путем перегонки в вакууме; т. кип. 99 °С/2 мм.

2) 3-Фенилпропанол-1. Сухой азот пропускают через смесь 335 г натрия (14,56 моля) и 800 г сухого толуола, которую затем нагревают до температуры кипения. После того как натрий образует маленькие капельки, нагревание прекращают и вводят смесь 1210 г (8,4 моля) диизобутилкарбинола и 656 г (4 моля) фенил-*м*-диоксана с такой скоростью, чтобы наблюдалось слабое кипение. После полного исчезновения металла в процессе кипячения и перемешивания (на что уходит около 2 ч) смесь охлаждают до 25 °С и выливают

в смесь льда и рассчитанного количества H_2SO_4. Верхний слой и толуольный экстракт из нижнего слоя объединяют, доводят реакцию смеси до нейтральной и окончательно разгоняют в вакууме; при этом получают диизобутилкарбинол (90%) и 486 г (89%) 3-фенилпропанола-1, т. кип. 86 °С/2 мм ([20], см. также [21]).

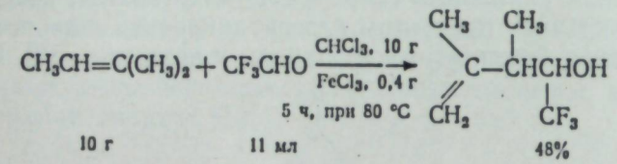
б) Другие примеры. *1) Различные замещенные спирты* [20, 22].

2) 5,5-Диметил-3-метиленгексанол-1 [17].



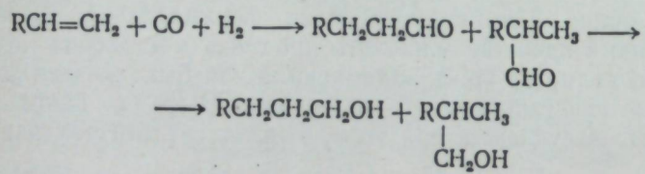
55%

3) 1,1,1-Трифтор-3,4-диметилпентен-4-ол-2 [23].



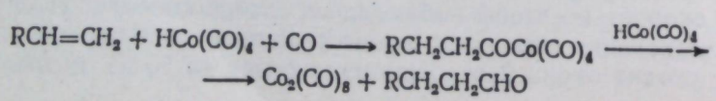
10 г 11 мл 48%

5. ИЗ АЛКЕНОВ, ОКИСИ УГЛЕРОДА И ВОДОРОДА (РЕАКЦИЯ ГИДРОФОРМИЛИРОВАНИЯ)



Этот процесс оксосинтеза, который подробно описан в работе [24], представляет собой промышленный метод получения спиртов из олефинов. Начиная с 1949 г., производство спиртов этим методом увеличивается с каждым годом и в настоящее время достигает 225 тыс. т ежегодно. Эту реакцию способно катализировать почти любое соединение кобальта и сам кобальт, но истинными катализаторами следует считать дикобальтоктакарбонил $Co_2(CO)_8$ или гидрокарбонил кобальта $HCo(CO)_4$. Обычно газовая смесь состоит из окиси углерода и водорода в отношении 1 : 1, температуру варьируют от 70 до 200 °С, а давление от 100 до 300 атм. Реакцию можно проводить в одну стадию, получая сразу спирты, или можно выделять альдегиды (гл. 10, разд. В.8), а затем восстанавливать их до спиртов.

Точно механизм реакции неизвестен, хотя, по-видимому, гидрокарбонил кобальта играет существенную роль при образовании альдегида [25]



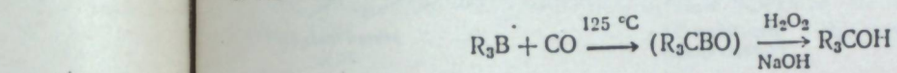
Относительные количества изомерных спиртов, получаемых при оксосинтезе, приведены в табл. 2. При оптимальных условиях выходы спиртов нормального строения могут достигать 90%.

Таблица 2

Продукты реакции оксосинтеза

Олефин	Спирт	Отношение
Пропилен	*н*-Бутанол	60
	2-Метилпропанол-1	40
Бутен-1	*н*-Пентанол	50
	2-Метилбутанол-1	50
Изобутилен	3-Метилбутанол-1	96
	2,2-Диметилпропанол	4
2,4,4-Триметилпентен-1 или 2,4,4-триметилпентен-2	3,5,5-Триметилгексанол	100

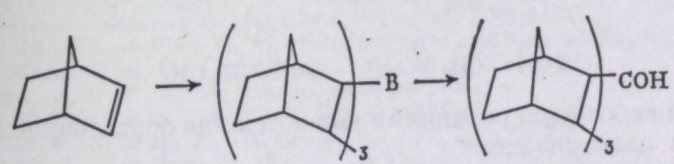
6. ИЗ БОРАНОВ И ОКИСИ УГЛЕРОДА



Удобным, а иногда самым лучшим способом синтеза третичных спиртов является присоединение борана к окиси углерода. Эту реакцию можно проводить при атмосферном давлении и 125 °С в растворе диглима. При получении трициклогексилкарбинола реакция с бораном дает выход 80%, метод Гриньяра 7%, а взаимодействие с натрийорганическим соединением — 19%.

Кроме того, можно контролировать эту реакцию с целью введения в окись углерода только одной группы R, что делает возможным получение первичных спиртов. Контроль осуществляют применением избытка боргидрида лития, который увеличивает скорость поглощения окиси углерода и позволяет проводить реакцию при более низкой температуре (пример **б.1**).

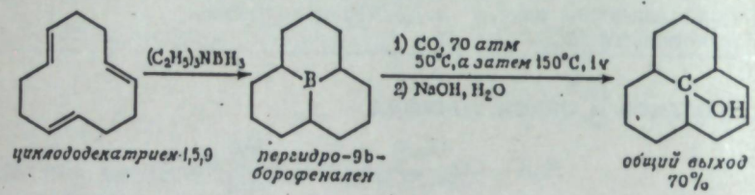
а) Получение три-2-норборнилкарбинола. Три-2-норборнилборан (полученный из 75 ммолей боргидрида натрия и 300 ммолей норборнена в 150 мл диглима) обрабатывают 100 ммолями диглимата трехфтористого бора при 0 °С и смесь перемешивают в течение 1 ч при температуре 25 °С. После добавления 10 мл этиленгликоля смесь выдерживают при температуре 100 °С, пропуская через нее окись



углерода до полного прекращения ее поглощения, затем пропускают ток азота и нагревают до 150 °С в течение 1 ч. После этого реакционную смесь охлаждают до 0 °С, добавляют 33 мл 6 н. раствора едкого натра, а затем 33 мл 30%-ной перекиси водорода и нагревают смесь до 50 °С в течение 3 ч. При добавлении воды выпадает осадок карбинола, выход которого после перекристаллизации из пентана составляет 80% [26].

б) Другие примеры. *1) экзо-2-Норборнилметанол* (выход 85% по данным анализа, способ получения в основном такой же, как в примере а, за исключением того, что боран получают из олефина и диборана, добавляют $LiBH_4$ и поглощение окиси углерода проводят при 45 °С) [27].

2) Пергидро-9b-феналенол [28].



7. ИЗ ЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ ИЛИ НЕКОТОРЫХ АЛЬДЕГИДОВ И АРЕНОВ (РЕАКЦИЯ ФРИДЕЛЯ — КРАФТСА)

$$ArH + (CH_2)_nO \rightarrow Ar(CH_2)_nOH$$

Образование спиртовой группы по реакции Фриделя — Крафтса ограничено главным образом взаимодействием аренов с циклическими эфирами или некоторыми альдегидами [29]. Среди циклических эфиров наилучшие выходы дают окиси этилена или триметилена, но, что удивительно, ни тетрагидрофуран, ни тетрагидропиран, по-видимому, не вступают в реакцию Фриделя — Крафтса. При реакции с несимметричными эпоксисями ориентация присоединения следующая:

$$RCH(O)CH_2 + ArH \longrightarrow RCH(Ar)CH_2OH$$

Основными побочными реакциями являются или образование диарилэтана, или изомеризация.

При взаимодействии ароматических углеводородов с альдегидами (или кетонами) в основном образуется диарилметан (или хлорметиларен) (гл. 7, разд. Г.6). С другой стороны, α-кетоальдегиды образуют ацилоины или бензоины [30]

$$RCOCHO + ArH \longrightarrow RCOCHOHAr$$

Наилучшие выходы (в пределах 30—90%) получают при низкой температуре и использовании растворителя, не дающего реакции развиваться слишком бурно, такого, например, как сероуглерод. Реакция с альдегидами и ароматическими углеводородами в некоторых отношениях аналогична реакции Принса между альдегидами и олефинами (разд. Б.4).

а) Получение β-фенилэтилового спирта. 1,4 л бензола смешивают с 400 г безводного хлористого алюминия при 6 °С и смесь перемешивают, пропуская 133 г окиси этилена в смеси с сухим азотом с такой скоростью, чтобы в 1 ч поглощалось 7—8 г окиси. Реакционную смесь разлагают льдом, добавляют соляную кислоту и углеводородный слой отделяют и фракционируют. В результате получают 220 г (60% в расчете на окись этилена) β-фенилэтилового спирта с т. кип. 221—222 °С/743 мм [32].

б) Другие примеры. *1) 2-(n-Аминофенил)гексафторпропанол-2* (60% из гексафторацетона и анилина при нагревании до 170—200 °С; синтез весьма специфичен) [31].

2) 2,4,6-Триметилбензоин (63% из мезитилглиоксаля) [33].

3) Фенилтриметилацетилкарбинол (49% из *трет*-бутилглиоксаля) [34].

1. *Lawrence C. D., Tipper C. F. H.*, J. Chem. Soc., 1955, 713.
2. *Peterson P. E., Tao E. V. P.*, J. Org. Chem., 29, 2322 (1964).
3. *Helg R., Schinz H.*, Helv. Chim. Acta, 35, 2406 (1952.)
4. *Eschenmoser A. et al.*, Helv. Chim. Acta, 37, 964 (1954).
5. *Shechter H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 74, 3052 (1952).
6. *Swern D. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 75, 6212 (1953).
7. *Brown H. C.*, Hydroboration, W. A. Benjamin, New York, 1962, p. 113; *Цвайфель Ж., Броун Г.*, Органические реакции, изд-во «Мир», М., 1966, сб. 13, стр. 1.
8. *Knights E. F., Brown H. C.*, J. Am. Chem. Soc., 90, 5283 (1968).
9. *Sondheimer F. et al.*, J. Org. Chem., 24, 1034 (1959).
10. [7] стр. 36.
11. *Brown H. C., Zweifel G.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 247 (1959).
12. *Logan T. J., Flautt T. J.*, J. Am. Chem. Soc., 82, 3146 (1960).
13. *Saegebarth K. A.*, J. Org. Chem., 25, 2212 (1960).
14. *Henbest H. B., Nicholls B.*, J. Chem. Soc., 1959, 227.
15. *Baird W. C., Jr., Buza M.*, J. Org. Chem., 33, 4105 (1968).
16. *Brown H. C., Geoghegan P., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 1522 (1967).
17. *Arundale E., Mikeska L. A.*, Chem. Rev., 51, 505 (1952).
18. *Roberts C. W.*, in Plah G. A., «Friedel-Crafts and Related Reactions», Vol. 2, Interscience Publ. Co., New York, 1964, Pt. 2, Chap. 27.
19. *Delby L. J. et al.*, J. Org. Chem., 33, 4155 (1968).
20. *Beets M. G. J.*, Rec. Trav. Chim., 70, 20 (1951).
21. *Emerson W. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 5314 (1950).
22. *Beets M. G., Van Essen H.*, Rec. Trav. Chim., 70, 25 (1951); 71, 343 (1952); *Drukker E. A., Beets M. G. J.*, ibid., 70, 29 (1951).
23. *Pautat R. et al.*, Bull. Soc. Chim. France, 1968, 1182.
24. Higher Oxo Alcohols, Enjay Co., 15 West 51 st Street, New York, 1957; *Bird C. W.*, Chem. Rev., 62, 283 (1962).
25. *Karapinka G. L., Orchin M.*, J. Org. Chem., 26, 4187 (1961); *Lachry J. B.*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 125, 154 (1965).

26. *Brown H. C., Rathke M. W.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 2737 (1967).
27. *Rathke M. W., Brown H. C.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 2740 (1967).
28. *Brown H. C., Negishi E.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 5478 (1967).
29. *Schriesheim A., Johnson F.*, in G. A. Olah, «Friedel-Crafts and Related Reactions», Interscience Publishers, New York, Vol. 2, Pt. 1, 1964, Chapt. 18 and Vol. 4, 1965, Chapt. 47.
30. *Айд В., Бак Н. С.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 4, стр. 230, 245.
31. *Hopff H., Koulen K.*, Chem. Ber., 85, 897 (1952).
32. *Gilbert E. E. et al.*, J. Org. Chem., 30, 1001 (1965).
33. *Айд В., Бак Н. С.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 4, стр. 247.
34. *Fuson R. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 61, 1937 (1939).

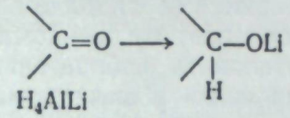
В. ВОССТАНОВЛЕНИЕ

Появление в химии в конце сороковых годов алюмогидрида лития вызвало коренной переворот в методах получения спиртов восстановлением. До этого каталитическое гидрирование под давлением занимало ведущее положение по сравнению с гидрированием водородом, выделяющимся при взаимодействии активного металла и спирта. Хотя применение гидридов металлов сильно снизило значение других методов получения спиртов восстановлением, эти методы все же применяются достаточно широко, а в некоторых случаях являются единственными способами получения, и потому рассматриваются в отдельных разделах. Вслед за восстановлением гидридами металлов рассмотрены реакции восстановления Меервейна — Пондорфа —Верлея и Канниццаро, поскольку общим для всех этих механизмов является перенос гидрид-иона. Реакция восстановления активным металлом и спиртом служит мостом к обсуждению каталитического гидрирования: За ним следует раздел, посвященный бимолекулярному восстановлению. Может вызвать удивление включение в последний раздел бензоиновой и ацилоиновой конденсаций, которые можно было бы рассмотреть в той части главы, которая посвящена описанию реакций конденсации. Однако процесс восстановления является составной частью этих реакций, а продукты, получаемые при этом, достаточно близки к продуктам реакций восстановления, поэтому они и рассматриваются вместе с реакциями восстановления. Как и в других главах, в конце этого раздела описываются различные реакции восстановления, служащие для получения спиртов.

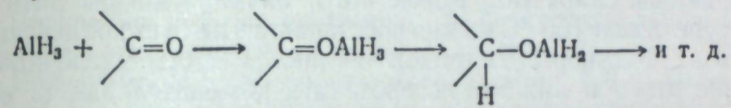
1. ИЗ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ГИДРИДОВ МЕТАЛЛОВ

В литературе имеются работы, посвященные восстановлению гидридами металлов [1]. Наиболее широко применяют алюмогидрид лития, являющийся самым сильным восстановителем. Он может восстанавливать карбонильные соединения и даже соли карбоновых кислот до соответствующих спиртов. Этот реагент хорошо

растворим в эфирах, в том числе в диглиме. Некоторые аспекты механизма восстановления неясны, особенно в первой стадии. Возможен простой перенос гидрид-иона

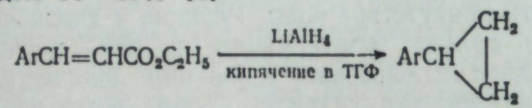


или координация с AlH_3



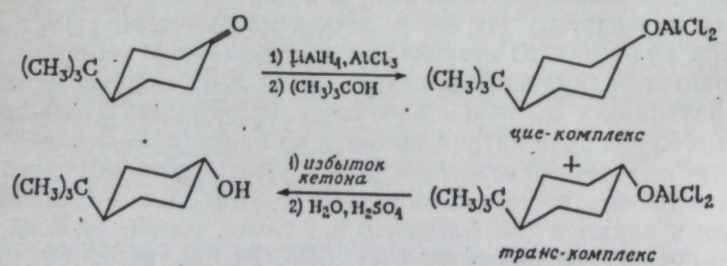
В восстановлении могут участвовать все четыре атома водорода гидрида. Недостатками алюмогидрида лития является его высокая стоимость и опасность работы с ним. Во что бы то ни стало необходимо исключать присутствие воды. Реакция с двуокисью углерода, как известно, сильно экзотермична, и полигалогензамещенные соединения нельзя использовать в больших количествах или в качестве растворителя для гидрида. Лучше всего вводить гидрид, тщательно завернув его в алюминиевую фольгу и размельчив резиновым молотком. Имеются сведения, что растирание пестиком в ступке приводит к воспламенению образца. Боргидрид натрия ($NaBH_4$) — гораздо более мягкий восстановитель, который удобно хранить в безводном этиловом спирте, но не в метиловом. В изопропиловом спирте наблюдается даже меньшее разложение, чем в этиловом, но в этом растворителе растворимость гидрида ограничена. Разложение гидрида в воде ингибируется щелочами. Поскольку восстановление карбонильных соединений протекает довольно специфично, а процедура его проведения чрезвычайно проста (пример д.*5*), для восстановления этих соединений следует отдать предпочтение боргидриду натрия в гидроксилсодержащих растворителях. При реакциях со стерически затрудненными кетонами может потребоваться применение большого избытка боргидрида натрия [2], а при реакциях с α,β-ненасыщенными альдегидами следы примеси щелочи в боргидриде натрия необходимо нейтрализовать двуокисью углерода и затем немедленно использовать этот реактив ввиду повышенной его нестабильности [3]; другой тип восстановления приведен в примере д.*6*. Алюмогидрид лития, растертый в порошок с *трет*-бутиловым спиртом, $LiHAl[OC(CH_3)_3]_3$, является мягким восстановителем и в некоторых отношениях сравним с боргидридом натрия. Восстановление альдегидов и кетонов триметоксиалюмогидридом лития всесторонне изучено. Этот реагент является более избирательным, поскольку в отличие от алюмогидрида лития в реакции наблюдается только один тип переноса гидрид-иона [4]. На основании вышесказанного о применении гидридов металлов

для получения спиртов следует отметить: карбонильные соединения, сложные эфиры, хлорангидриды и соли кислот восстанавливаются алюмогидридом лития; лишь карбонильные соединения из перечисленных восстанавливаются боргидридом натрия. Олефины обычно не восстанавливаются, поэтому ненасыщенные карбонильные соединения можно восстановить избирательно до ненасыщенных спиртов. Однако двойная связь в аллильных (или тройная связь в ацетиленовых) спиртах способна восстанавливаться алюмогидридом лития. Так, например, коричный спирт восстанавливается в гидрокоричный спирт [5]. Кроме того, алюмогидридом лития при температуре около 100 °С можно восстановить любую концевую двойную связь. Растворы гидридов являются сильнощелочными, и вследствие этого в них могут протекать нежелательные (а иногда желательные) реакции конденсации альдегидов или кетонов. Так, например, при энергичном кипячении этиловых эфиров коричной кислоты с алюмогидридом лития получают производное циклопропана с выходом 18—45% [6]



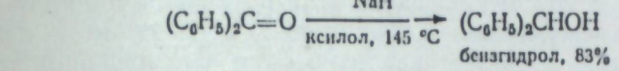
Может также происходить реакция сочетания; так, например, при взаимодействии 9-антральдегида с алюмогидридом лития получают 60% 1,2-диантрилэтана [7].

Как алюмогидрид лития, так и боргидрид натрия применяют в качестве восстановителя вместе с хлористым алюминием. Алюмогидрид при восстановлении циклических кетонов имеет то преимущество [8], что при наличии в комплексе с $AlCl_3$ сильных пространственных затруднений возможно образование экваториальных спиртов. Таким образом был получен с выходом 73—78% *транс*-4-*трет*-бутилциклогексанол, как показано ниже:



Боргидрид натрия в диглиме при отношении $3NaBH_4 : 1AlCl_3$ обладает мощными восстанавливающими свойствами [9]. При действии этого реактива восстанавливаются те функциональные группы, которые восстанавливает один боргидрид натрия, а также сложные эфиры, лактоны и кислоты. Поскольку натриевые соли карбоновых кислот при этом не восстанавливаются, применение этого реактива позволяет проводить восстановление сложного эфира в присутствии кислотной группы.

Кетоны, не имеющие атомов водорода в α-положении, могут быть восстановлены до спиртов гидридом натрия [10]



а) Получение 2,2-дихлорэтанола (β,β-дихлорэтилового спирта) (64—65% из дихлорацетилхлорида и $LiAlH_4$) [11].

б) Получение 2,2-дифенилэтанола. Раствор 6,0 г (0,031 моля) дифенилацетальдегида в 50 мл эфира восстанавливают 45 мл эфирного раствора алюмогидрида лития (0,008 моля + 10%-ный избыток) до получения 5,95 г (97,5%) дифенилэтанола, т. кип. 178—180 °С/13 мм, т. пл. 59—61 °С (после перекристаллизации из петролейного эфира) [12].

в) Получение циклобутанола. 30 г (0,43 моля) циклобутанона добавляют при перемешивании к смеси 5 г (0,125 моля) $LiAlH_4$ в 200 мл сухого эфира и смесь кипятят в течение 1 ч. Затем добавляют при перемешивании 10%-ную H_2SO_4 в количестве, достаточном для растворения твердого осадка, и экстрагируют циклобутанол эфиром. После перегонки получают 8,6 г (т. кип. 121—125 °С) и 19,1 г (т. кип. 125 °С) циклобутанола (90%) [13].

г) Получение *п*-хлорбензилового спирта. 0,25 моля боргидрида натрия в 250 мл диглима обрабатывают 0,25 моля тонкоизмельченного $MgBr_2$, после чего смесь перемешивают в течение 30 мин. Затем добавляют 0,40 моля этилового эфира *п*-хлорбензойной кислоты и смесь нагревают на паровой бане в течение 3 ч. После выливания всего содержимого в смесь 500 г измельченного льда и 50 мл концентрированной соляной кислоты появляются хлопья кислоты. Эти хлопья промывают водой и высушивают; получают 51,7 г (91%), т. пл. 73—74 °С [14].

д) Другие примеры. *1) Бензиловый спирт* (72% из хлористого бензоила и алюмогидрида лития [14а]; 92% из хлористого бензоила и *трет*-бутиламиноборана) [15].

2) бис-(Оксиметил)терфенил (81% из терфенилдикарбонилхлорида и алюмогидрида лития) [16].

3) 2-(1-Пирролидил)пропанол (80—90% из этилового эфира α-(1-пирролидил)пропионовой кислоты и алюмогидрида лития) [17].

4) Октадеканол-1 (74% из этилового эфира стеариновой кислоты, боргидрида натрия и $MgCl_2$) [14].

5) Коричный спирт [97% из коричного альдегида и боргидрида натрия (10%-ный раствор в метиловом спирте, стабилизированный щелочью); алюмогидрид лития восстанавливает альдегид до γ-фенилпропилового спирта] [18].

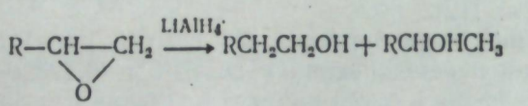
6) Коричный спирт (выход выше 90% при получении в небольшом масштабе из коричного альдегида и алюмогидрида). Алюмогидрид получают по реакции

$$3LiAlH_4 + AlCl_3 \longrightarrow 4AlH_3 + 3LiCl$$

Этой реакции, по-видимому, следует отдать предпочтение для превращения α,β-ненасыщенных карбонильных соединений в ненасыщенные карбинолы, а также, вероятно, для превращения других функциональных групп, кроме карбонила [19].

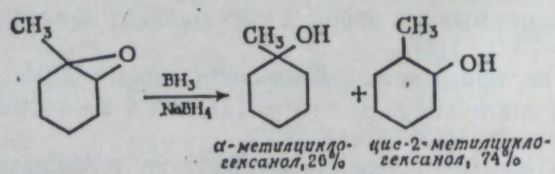
7) п-Оксибензиловый спирт (рассчитанный выход 95% из альдегида и боргидрида цетилтриметиламмония при взаимодействии в бензоле при 65 °С в течение 3 ч; эта реакция может служить примером восстановления в неполярном растворителе, причем четвертичная соль легко получается реакцией обмена) [20].

2. ИЗ ЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ И ГИДРИДОВ МЕТАЛЛОВ

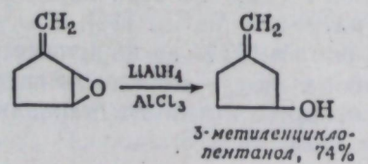


Эпоксидное кольцо раскрывается при восстановлении боргидридом лития или алюмогидридом лития. Раскрытие кольца может приводить к образованию первичного или вторичного спирта. При применении одного гидрида обычно получают преимущественно вторичный спирт [21, 22]. Однако алюмогидрид лития в присутствии хлористого или бромистого алюминия дает первичный спирт с почти количественным выходом [22].

Диборан восстанавливает эпоксиды до спиртов, причем раскрытие кольца происходит преимущественно против правила Марковникова [23]



Боргидрид натрия заметно ускоряет реакцию. Приведем другой пример восстановления [24]:



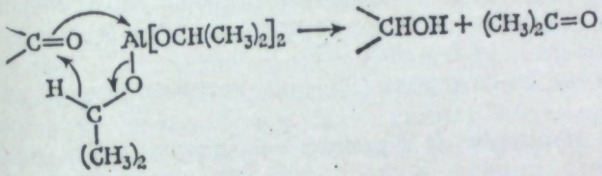
а) Получение 2-(4-метоксифенил)этанола. 23 г окиси *п*-метоксистирола восстанавливают 6,0 г (720%) боргидрида лития в эфире. Продукт, весящий 16,4 г (70%), перегоняется при 112—115 °С при давлении 2,5 мм и плавится при 22,6—23,2 °С. Кривая температуры плавления, полученная для искусственных смесей 1-(4-метоксифенил)этанола и 2-(4-метоксифенил)этанола, показывает, что продукт содержит приблизительно 95% первичного спирта [21].

б) Получение бутанола-2. Раствор 14,4 г 1,2-эпоксибутана в эфире восстанавливают 3,3 г (300%) боргидрида лития. Фракционной перегонкой получают 8,5 г (57%) бутанола-2, т. кип. 98 °С, n_D^{20} 1,3957, не содержащего следов бутанола-1 [21].

в) Другие примеры. *1) Различные п-замещенные 2-фенилэтанолы* [21].

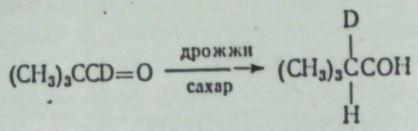
г) Различные первичные и вторичные спирты [25].

3. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ДРУГИХ ВОССТАНОВИТЕЛЕЙ (ПРЕИМУЩЕСТВЕННО РЕАКЦИИ МЕЕРВЕЙНА — ПОНДОРФА — ВЕРЛЕЯ)



Эта реакция аналогична реакциям восстановления гидридами металлов, однако в данном случае источником гидридной группы является водород карбинольной группы изопропилового спирта, а не водород, находящийся у атома металла. Хотя механизм восстановления, как показано выше, включает циклическое переходное состояние, может протекать конкурентная реакция, при которой образуется нециклическое переходное состояние, с включением 2 молей алкоголята [26]. Эта реакция подробно рассмотрена в работе [27]. Хотя этот метод восстановления в значительной мере вытеснен методом восстановления гидридами металлов, он может часто вполне успешно применяться для получения алифатических и ароматических альдегидов и кетонов. Из алкоголятов металлов следует отдать предпочтение изопропилату алюминия (в изопропиловом спирте); эта реакция обладает также некоторой степенью избирательности, поскольку в ее ходе обычно не затрагиваются двойные связи, сложноэфирные группы эфиров карбоновых кислот, нитрогруппы и реакционноспособные галогензаместители. Успех реакции зависит от полноты смещения равновесия, которое достигается удалением образующегося низкокипящего ацетона. Выходы обычно бывают хорошими. При реакции с кетонами, содержащими аминогруппу, которая может образовывать комплексы с солями алюминия, более эффективным оказывается применение изопропилата натрия, а не изопропилата алюминия (пример в.*3*).

Биологическая ферментация карбонильных соединений не относится к реакциям восстановления Меервейна — Пондорфа — Верлея, тем не менее она дает такие же результаты [28]:



α-неопентиловый-2-*d*-спирт, оптически активный, выход не установлен

Бензилы легко восстанавливаются до бензоинов под действием дитионита натрия в водно-спиртовом растворе [29].

Хотя известны многие другие химические методы восстановления карбонильных соединений (пример в.*4*), их редко применяют, поскольку весьма эффективными методами являются восстановление боргидридом натрия или каталитическое восстановление.

а) Получение бензилового спирта (89%, из альдегида, изопропилата алюминия и изопропилового спирта с применением дефлегматора Гана, частично конденсирующего пары и дающего дистиллят, обогащенный ацетоном) [27].

б) Получение бензгидрола (99% из кетона так же, как в примере а) [27].

в) Другие примеры. *1) Кротоновый спирт* (60% из альдегида, изопропилового спирта и изопропилата алюминия, получаемого in situ; для удаления ацетона применяют колонку Вигре) [30].

2) Трихлорэтиловый спирт (2-трихлорэтанол) (84% из хлораля, этилового спирта и этилата алюминия; поскольку в этом случае альдольная конденсация невозможна, этилат столь же эффективен, как и изопропилат) [31].

3) Хинин и хинидин, диастереомеры (выходы 30 и 60% соответственно при восстановлении хининона изопропилатом натрия) [32].

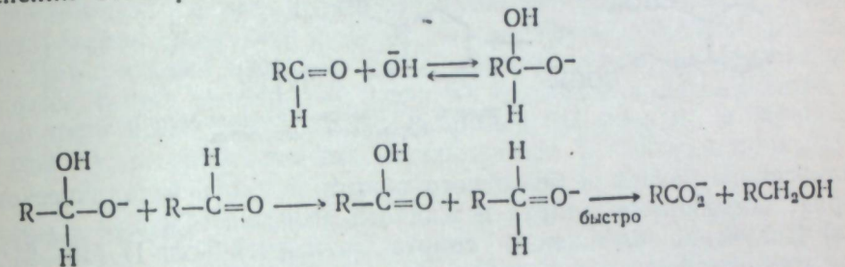
4) н-Гептиловый спирт (75—81 из альдегида, железных опилок и водного раствора уксусной кислоты) [33].

4. ИЗ АЛЬДЕГИДОВ (РЕАКЦИЯ КАННИЦЦАРО)

$$2RCHO \xrightarrow{NaOH} RCH_2OH + RCOONa$$

Этот метод синтеза подробно рассмотрен в литературе [34]. Он состоит в реакции альдегидов, не имеющих атомов водорода в α-положении, со щелочами, приводящей к образованию первичного спирта и соли соответствующей кислоты. Поскольку одна молекула альдегида восстанавливается, а другая одновременно окисляется, выход спирта в расчете на общее количество альдегида не превышает обычно 50%. Это часто лишает этот метод привлекательности. Однако проведение этой реакции не требует длительного времени, применения специальных реагентов, а аппаратура, в которой она проводится, проста. Тонкоизмельченный никель ускоряет реакцию [35]. Если взять два различных альдегида, происходит так называемая перекрестная реакция Канниццаро. Обычно в качестве одного из компонентов берут формальдегид, тогда второй альдегид восстанавливается до первичного спирта с отличным выходом [36].

Механизм реакции Канниццаро можно представить так, как показано ниже. Наиболее важным примером промышленного применения этой реакции может служить получение пентаэритрита



из ацетальдегида и больших количеств формальдегида; первыми стадиями при этом являются последовательные реакции конденсации Толленса, а последней стадией — перекрестная реакция Канниццаро между триметилолацетальдегидом и формальдегидом.

а) Получение *м*-оксибензилового спирта (нормальная реакция Канниццаро) (93,6% из *м*-оксибензальдегида наряду с 94,2% *м*-оксибензойной кислоты) [37].

б) Получение *п*-толилкарбинола (*п*-метилбензилового спирта) (перекрестная реакция Канниццаро) (90% из *п*-толуилового альдегида) [38].

в) Другие примеры. *1) 4-Хинолилметанол* (87% из хинолин-4-альдегида) [39].

2) п,п′-Диоксиксилилен (68% из терефталевого альдегида и 8-кратного избытка формальдегида) [40].

5. ИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ (РЕАКЦИЯ БУВО — БЛАНА) ИЛИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СО ЩЕЛОЧНЫМИ МЕТАЛЛАМИ И СПИРТАМИ

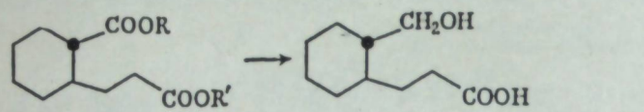
Карбоновые кислоты или сложные эфиры (реакция Буво—Блана)

$$RCOOH(R') \longrightarrow RCH_2OH$$

Одним из самых старых методов восстановления сложных эфиров до первичных спиртов является метод с использованием металлического натрия и безводного спирта. При восстановлении жиров и масел этот метод дает хорошие выходы с теоретическими количествами как натрия, так и восстанавливающего спирта и с инертными растворителями, такими, как толуол или ксилол [41]. Применение этанольного раствора фенола повышает выход при восстановлении

сложных эфиров аминокислот, а восстановление ароматических сложных эфиров протекает более эффективно при добавлении хинолина или тетрагидрохинолина [42]. Более новым методом является восстановление сложных эфиров амальгамированным алюминием, как показано в примере 6.*3*.

Оказалось, что для реакции, приведенной ниже, лучше использовать не обычно применяемую в методе Буво — Блана смесь ме-



транс-В-(2-оксиметилциклогексан)-пропионовая кислота

таллического натрия и безводного спирта, а смесь металлического натрия, абсолютного спирта и жидкого аммиака [43].

а) Получение олеилового спирта (октадецен-9-ола-1) (49—51% из этилового эфира олеиновой кислоты и абсолютного спирта при добавлении металлического натрия) [44].

б) Другие примеры. *1) γ-Фенилпропиловый спирт* (90% из этилового эфира гидрокоричной кислоты, этилового спирта, фенола и небольшого количества хинолина при добавлении металлического натрия; восстановление металлическим натрием со спиртом дает выход только 22%) [42].

2) Спирты из сложных эфиров жирных кислот [41].

3) Фталиловый спирт (выход около 60% из этилового эфира фталевой кислоты и амальгамированного алюминия в спирте) [45].

Карбонильные соединения

Хотя альдегиды и кетоны в настоящее время обычно восстанавливают до первичных и вторичных спиртов каталитическим гидрированием или с применением гидридов металлов, можно применять и другие восстановители, особенно для восстановления кетонов. Так, например, бензофенон восстанавливают до дифенилкарбинола амальгамой натрия, кальцием или магнием и этиловым спиртом, цинком, алюминием или натрием в сильнощелочных растворах, а также фотохимически в растворе изопропилата натрия. Эти восстановители эффективны, поскольку при их применении получают хорошие выходы, но не обладают той специфичностью, которая свойственна некоторым современным восстанавливающим агентам.

а) Получение бензгидрола (дифенилкарбинола) (95—97% из кетона, цинковой пыли и водного раствора едкого натра) [46].

б) Другие примеры. *1) Гептанол-2* (62—65% из кетона, натрия и спирта) [47].

2) Ксантгидрол (91—95% из ксантона и амальгамы натрия в этиловом спирте при температуре 60—70 °С) [48].

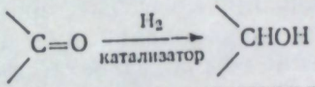
6. ИЗ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ВОДОРОДА В ПРИСУТСТВИИ КАТАЛИЗАТОРОВ

Каталитическое гидрирование хорошо изучено. Общие вопросы рассмотрены в работе [49], гидрирование при высоком давлении в статье [50], а гидрирование при низком давлении — в работах [51, 52]. Преимущества каталитического гидрирования как метода получения спиртов состоят в следующем: простота процесса, чистота получаемых продуктов и часто количественное протекание реакции. Недостатками является неспецифичность реакции (восстанавливаются также и олефины), легкость отравления катализатора и способность некоторых спиртов, например бензиловых, и фенилтозилатов путем гидрогенолиза превращаться в углеводороды [53].

Сложные эфиры

Каталитическое восстановление кислот или сложных эфиров до первичных спиртов осуществляется при помощи таких катализаторов, как никель Ренея или хромит меди при высоком давлении и высокой температуре. Методы получения этих катализаторов описаны в литературе: никеля Ренея различной степени активности, обозначаемого W-1, W-2, W-3, W-4, W-5, W-6 и W-7, в работах [54, 55]; катализатора, состоящего из меди, бария и окиси хрома, в статьях [56, 57]. Эти методы требуют специального оборудования и особой техники, и поэтому они осуществляются труднее, чем методы с применением гидридов металлов.

Альдегиды и кетоны



Для проведения этого легко осуществляемого восстановления можно применять различные катализаторы: платину из хлорплатиновой кислоты [58, 59] или из хлорплатината аммония [60, 61], никель Ренея, как уже указывалось выше [54, 55], палладий [62], медь — барий — окись хрома [56, 57], рутений или родий на угле (для кетонов в нейтральной или щелочной среде) [63]. Триэтиламин, к которому добавлена хлористая платина, оказывает заметное промотирующее действие на восстановление карбонильных соединений никелем Ренея [64]. Имеется также сообщение о том, что более активный катализатор, чем никель Ренея W-7, можно получить, добавляя водный раствор едкого натра к никелевому сплаву, но не, наоборот, добавлением сплава к щелочи [65]. Необходимо отметить, что применение избытка щелочи дезактивирует никель Ренея.

При восстановлении альдегидов на платиновой черни при низком давлении катализатор в процессе восстановления дезактиви-

руется, но его можно вновь активировать, оставив на воздухе [66]. Дезактивацию катализатора можно предотвратить, вводя небольшое количество воздуха с водородом [67] или применяя окись платины и следы хлорида олова(II) ([52], стр. 239).

Скорости катализируемого платиной гидрирования кетонов в трифторуксусной кислоте при атмосферном давлении примерно в 3 раза больше, чем скорости гидрирования в уксусной кислоте. Для протекания быстрой реакции желательна сравнительно высокая концентрация кетона [68]. Проведено сравнение палладия, платины, родия и рутения на активированном угле как катализаторов быстрого и селективного гидрирования кетонов [63]. В случае циклопентанона, циклогексанона и метилизобутилкетона следует отдать предпочтение таким катализаторам, как платина в водном растворе кислоты и родий и рутений в нейтральном или щелочном растворе. Для α,β-ненасыщенных кетонов, таких, как окись мезитила, эти катализаторы сначала приводят к образованию насыщенного кетона, восстанавливаемого затем до вторичного спирта. В случае ароматических кетонов, например ацетофенона, имеется тенденция к гидрированию в нескольких положениях, однако из четырех перечисленных катализаторов наилучшим для получения вторичного спирта является платина.

Как правило, выходы при этих реакциях гидрирования высоки, а при правильном выборе катализатора и восстанавливающего агента удается добиться некоторой избирательности. Сообщалось [69], что цинк-медный катализатор избирательно восстанавливает карбонильную группу ненасыщенных кетонов. Однако восстановление гидридами металлов дает такие прекрасные результаты избирательного восстановления, что вряд ли следует применять для этой цели метод гидрирования (разд. В.1, пример д.*5* и *6*).

При каталитическом гидрировании при низком давлении происходит *цис*-присоединение водорода с более доступной стороны двойной связи [70]. Однако щелочь, содержащаяся в никеле Ренея или катализаторе Адамса, может вызывать изомеризацию. Ориентация, наблюдаемая при гидрировании циклогексанонов при присоединении гидрид-иона, довольно подробно рассмотрена в работе [71]: из 2- и 4-замещенных циклогексанонов получают *транс*-спирты, из 3-замещенных — *цис*-спирты. Это присоединение происходит так, как будто атом водорода входит в аксиальное положение по отношению к атому углерода, присоединенному к атому кислорода. Циклогексанолы (в том числе циклоалканолы с конденсированными шестичленными циклами) получают гидрированием при высоком давлении соответствующего фенола. Гидрогенолиз более высокомолекулярных алкильных групп алкилфенола можно предотвратить, добавляя в гидрируемую смесь пиридин [72].

а) Получение пиперонилового спирта (3,4-метилендиоксибензилового спирта). Раствор 90 г пипероналя в 70 мл очищенного диоксана гидрируют при давлении водорода 300 атм при температуре 160—175 °С над 5 г катализатора из хромита меди (приготовление катализатора описано в примечании 11) [56]. После проведения гидрирования в течение 1,25 ч при температуре 160—175 °С при перегонке получено 90 г (98%) пиперонилового спирта, т. кип. 125—128 °С/6 мм ([73], см. также [74]).

б) Получение α-фенилпропилового спирта. *1) Палладиевая чернь.* Около 0,2 г окиси палладия (PdO) в 100 мл воды встряхивают в течение 45 мин при давлении водорода 2,5 атм. Полученную палладиевую чернь промывают водой на стеклянном фильтре, а затем метиловым спиртом таким образом, чтобы осадок все время был покрыт жидкостью.

2) α-Фенилпропиловый спирт. 26,8 г (0,2 моля) пропиофенона в 50 мл метилового спирта в присутствии 0,5 г палладиевой черни и 0,0015 моля диэтиламида никотиновой кислоты гидрируют при 20 °С и давлении 1 атм. После того как в течение 4 ч поглощается $^1/_5$ моля водорода, гидрирование прекращают. При фракционной перегонке фильтрата реакционной смеси получают 26 г (96%) α-фенилпропилового спирта, т. кип. 140 °С/12 мм [75].

в) Другие примеры. *1) Катализатор никель Ренея.*

а) 2,2-Диметилпентанол-1 (94% из 2,2-диметилпентен-4-аля) [76].

б) 2,2-Диметил-3-диэтиламинопропанол (80—90% из 2,2-диметил-3-диэтиламинопропаналя) [77].

в) Метилциклогексилкарбинол (96% из метилциклогексен-3-кетона) [78].

2) Катализатор окись платины.

а) Анисовый, п-бромбензиловый, н-бутиловый, о-хлорбензиловый, п-хлорбензиловый, н-гептиловый, п-метоксибензиловый и салициловый спирты [74].

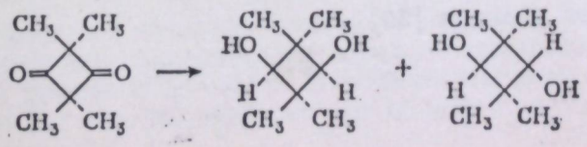
б) 3β,17β-Диацетокси-7α-оксиандростан (78,5% из 3β,17β-диацетокси-7-кетоандростана) [79].

3) Катализатор хромит меди.

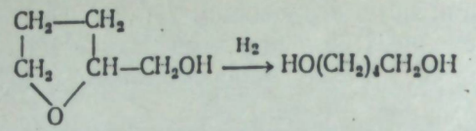
а) 1,3-Дифурилпропанол-1 (91% из фурфурилиденацетофурана и катализатора, состоящего из меди и окиси хрома при температуре 100 °С и давлении водорода 70 атм; при дальнейшем гидрировании на никеле Ренея восстанавливается фурановое кольцо) [80].

4) Рутений на угле.

а) Тетраметилциклобутандиол-1,3 (98% из тетраметилциклобутандиона-1,3 в метиловом спирте при гидрировании в присутствии рутения на угле при температуре 125 °С и давлении водорода 70—105 атм в течение 1 ч; продукт состоит из смеси примерно равных количеств *цис*- и *транс*-диолов) [81]



7. ИЗ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ (ГИДРОГЕНОЛИЗ)

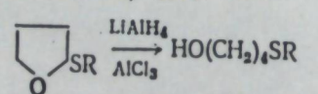


В условиях, способствующих протеканию реакции восстановления, кольцо фуранов, пиранов, лактолов [82, 83] и других кислородсодержащих циклов способно раскрываться с образованием одно- или многоатомных спиртов. Хотя в исходных гетероциклах часто имеются кислородсодержащие заместители, наличие таких заместителей не является необходимым, поскольку и алкилфураны при гидрировании в кислой среде также превращаются в двухатомные спирты [84]. Полностью восстановленный фуран можно получить путем гидрирования в присутствии хромита меди [85] при температурах около 150 °С, однако для раскрытия кольца необходимо применять более высокие температуры или гидрид металла, например алюмогидрид лития, по крайней мере при реакции с тиокеталями. Выходы удовлетворительные.

а) Получение пентандиола-1,5 (выход 40—47% из тетрагидрофурфурилового спирта, если не считать непрореагировавший спирт, на хромите меди при температуре 250 °С и давлении 11 водорода 420 атм) [86].

б) Другие примеры. *1) 4,5-Фенантрендиметанол* (90% из псевдоэтил-5-формил-4-фенантренкарбоксилата и алюмогидрида лития) [82].

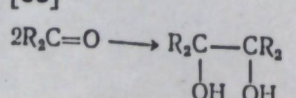
2) 4-Оксибутил(или 5-оксипентил)алкилтиоэфиры (около 60% из 2-тетрагидрофуранил(или пиранил)алкилтиоэфиров, алюмогидрида лития и хлористого алюминия) [87].



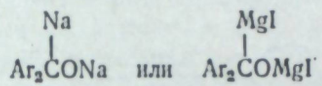
8. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЛИ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ (ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ РЕАКЦИИ БИМОЛЕКУЛЯРНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ)

В данном разделе приведены методы синтеза пинаконов и ациллоинов (α,β-кетоспиртов или ендиолов). Исходные карбонильные соединения или сложные эфиры восстанавливаются не сразу полностью до соответствующих спиртов, а сначала лишь частично до промежуточной стадии (обычно с образованием свободного радикала, который вступает в реакцию конденсации).

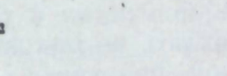
Пинаконовая реакция [88]



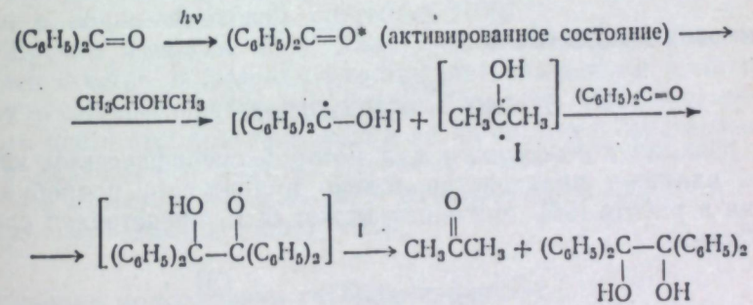
Алифатические кетоны восстанавливают до гликолей при действии активных металлов, таких, как амальгамы натрия, магния или алюминия [89]. Выходы в этих реакциях обычно составляют менее 50%. Для восстановления ароматических карбонильных соединений применяют магний и иодистый магний [90, 91], щелочные металлы [92] или электролитические методы [93]. При взаимодействии с натрием или магнием и иодистым магнием в качестве промежуточных соединений образуются, по-видимому, кетилы металлов, такие, как



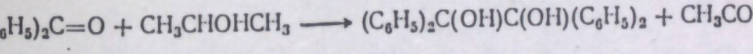
В результате реакции конденсации двух таких молекул (или присоединения другой молекулы кетона) получаются пинаколяты, которые при гидролизе дают пинаконы, например



При этой реакции часто получают высокие выходы. Восстановление некоторых бензофенонов до бензпинаконов происходит более эффективно, если подвергать их действию ультрафиолетового облучения в растворе изопропилового спирта

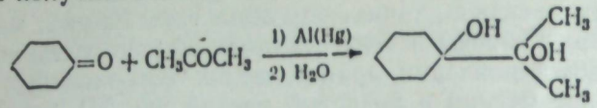


Возможна и другая последовательность реакций, но общее стехиометрическое уравнение следующее:



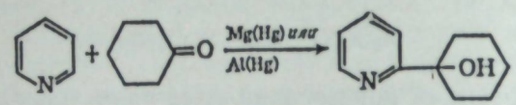
Свободный радикал I настолько реакционноспособен, что он редко участвует в реакции присоединения; чаще он восстанавливает бензофенон или другие соединения. Фотохимическое восстановление претерпевают различные кетоны, но оно не происходит с флуореноном и ксантоном [94].

Можно получить также смешанные пинаконы, например, [95]



2-(1-оксициклогексил)пропанол-2

С пинаконовой реакцией связан синтез гетероциклических карбинолов по Эммерту [96]. Выходы при этой реакции получаются низкие, но это компенсируется простотой проведения реакции.



2-(1-оксициклогексил)пиридин, 29%

Эта реакция применима к различным карбонильным соединениям или гетероциклам, но выходы не лучше, а обычно даже хуже, чем в приведенном примере.

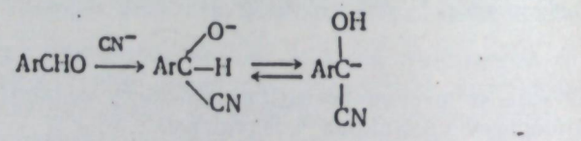
Еще одной реакцией присоединения является синтез Хаммика, рассматриваемый в разд. Ж.6. Для этого метода синтеза выходы обычно выше, чем для синтеза Эммерта.

а) Получение бензпинакона (тетрафенилгликоля) (95% из бензофенона и пропанола-2 на солнечном свету) [97].

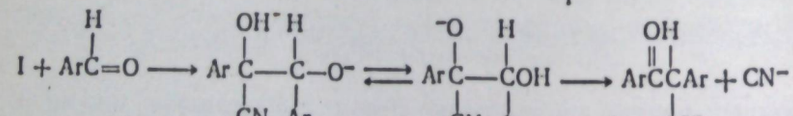
Бензоиновая конденсация

$$2ArCHO \xrightarrow{KCN} ArCOCHOHAr$$

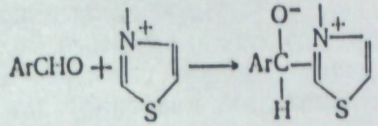
Эта реакция конденсации, для которой специфическим катализатором является практически только цианид-ион, подробно рассмотрена в работе [98]. Механизм может быть представлен следующим образом:



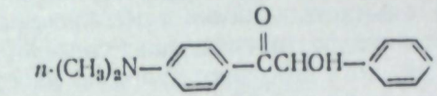
I



Катализатор должен быть способен присоединяться к карбонильной группе и активировать водород с тем, чтобы образовывался анион I, который затем присоединяется ко второй молекуле альдегида. Из других катализаторов такой способностью, по-видимому, обладают только соли тиазолия, продукт присоединения которых затем конденсируется со второй альдегидной группой [99]



Алкил-, этокси-, галоген-, окси- и аминоальдегиды лишь с трудом образуют симметричные бензоины. С бо́льшим успехом из них образуются несимметричные бензоины, а если возможно образование двух бензоинов, то обычно получается только один, а именно тот, в котором возможно резонансное взаимодействие электронодонорной группы с карбонильной группой. Так, например, соединение



образуется в результате смешанной конденсации. В других случаях трудно предсказать заранее, какой именно изомер получится.

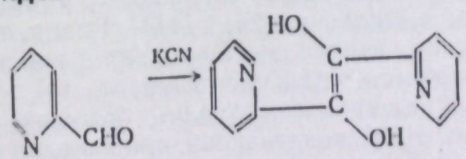
Эту реакцию обычно проводят в водном растворе этилового спирта в качестве растворителя. Можно использовать цианид натрия или калия; выходы бывают различными — от хороших до плохих.

а) Получение бензоина (90—92% из бензальдегида и цианида натрия в водно-спиртовом растворе) [100].

б) Другие примеры. *1) 2'-Хлор-3-этокси-4-метоксибензоин* (81% из смеси *о*-хлор- и 3-этокси-4-метоксибензальдегидов и цианистого натрия в водно-спиртовом растворе; бензоины обычно получаются желтого цвета при кристаллизации их из спирта и бесцветными при кристаллизации из уксусной кислоты) [101].

2) 4,4'-Дистирилбензоин (85% из альдегида и цианистого калия в водно-спиртовом растворе) [102].

Бензоиновая конденсация гетероциклических 2-карбоксальдегидов



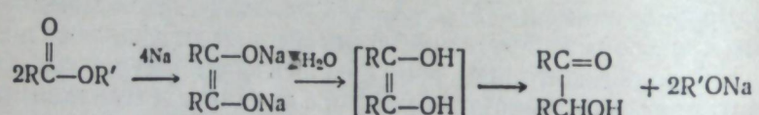
Опубликован обзор [103], посвященный этому методу синтеза. Это наиболее общий метод получения хелатных 1,2-ендиолов, представляющих собой изомеры бензоинов. То, что метод применим только для гетероциклических соединений, содержащих альдегид-

ную группу в положении 2 и основной атом азота в цикле, дает основания предполагать, что стабильность ендиолов обусловлена образованием хелатов. Таким образом, фактически ендиол представляет собой систему из четырех конденсированных колец, два из которых представляют собой хелатные кольца, и, кроме того, все они являются шестичленными циклами. Реакцию можно проводить в таких растворителях, как спирт или пиридин, а выходы обычно составляют 75—90%. Для осуществления этой конденсации используют также другие реагенты, такие, как уксусная кислота [104], трехфтористый бор [105], цианистый водород [106] и метилсодержащие гетероциклы [107].

а) Получение 1,2-ди-(2-пиридил)этендиола-1,2. Раствор 30 г свежеперегнанного пиридин-2-альдегида, 50 мл пиридина и 200 мл воды нагревают на паровой бане и при перемешивании добавляют к нему раствор 2 г цианистого калия в 10 мл воды. Смесь при этом темнеет и образуется осадок; нагревание продолжают еще в течение 30 мин. После охлаждения получают твердую массу, которую фильтруют и промывают примерно 15 мл холодного этилового спирта. При кристаллизации из пиридина получают 28,5 г продукта (95% в виде игл от желтого до оранжевого цвета, т. пл. 156 °С) [108].

б) Другие примеры. *1) 1,2-Ди-(2-бензтиазолил)этендиол-1,2* (90% из альдегида 2-бензтиазола и цианистого калия в водном растворе метилового спирта) [109].

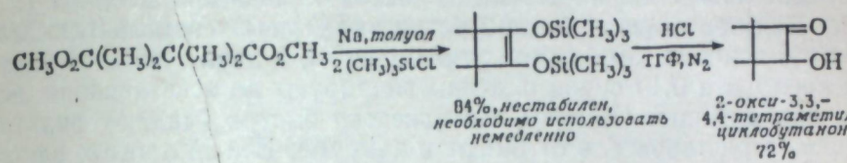
Ацилоиновая конденсация



Опубликован обзор [110], посвященный этому методу синтеза, являющемуся основным методом получения ацилоинов с одинаковыми алкильными группами. Применяют такие растворители, как эфир, бензол, ксилол или избыток сложного эфира, и реакцию проводят при температуре кипения растворителя. Превосходные результаты при синтезе ацилоинов стероидного типа дает применение натрия в жидком аммиаке и эфира [111]. Время, требующееся для завершения реакции, весьма различно для разных случаев; очень существенным является удаление аммиака до подкисления соли ацилоина [112]. Ацилоины с кольцами больших размеров лучше всего получать реакцией конденсации при помощи натрия. Очевидно, на поверхности натрия сложноэфирные группы близко подходят друг к другу, что способствует образованию кольца, а не межмолекулярной конденсации [113].

Последнее достижение в ацилоиновом синтезе— присоединение ендиола с образованием триметилсилильного эфира, что расширяет

область применения этого синтеза и, вероятно, повышает выходы [114].

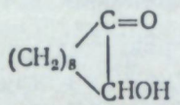


Выход смешанных ацилоинов при конденсации двух различных сложных эфиров в лучшем случае составляет 20—25% [115].

а) Получение бутироина (октанол-5-она-4) (65—70% из этилового эфира масляной кислоты и тонкоизмельченного натрия в эфире) [116].

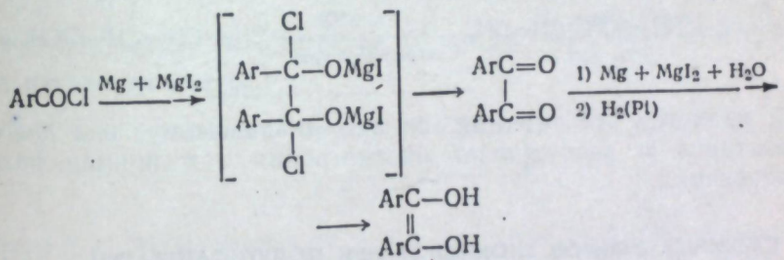
б) Другие примеры. 1) *Лауроин* (80—90% из метилового эфира лауриновой кислоты и тонкоизмельченного натрия в ксилоле) [117].

2) Себацоин (66% из диметилового эфира себациновой кислоты



и натрия в ксилоле в атмосфере азота) [118].

Восстановление хлорангидридов кислот или бензилов



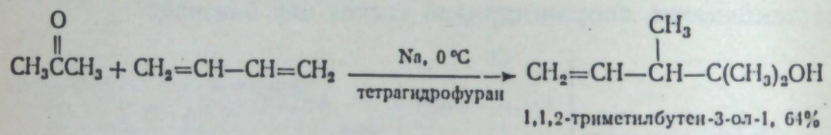
Опубликован обзор [103], посвященный этому методу синтеза, который ограничивается образованием пространственно затрудненных ендиолов. В качестве восстановителя для хлорангидридов применяют смесь магния с иодистым магнием, а для восстановления бензилов используют или этот же восстановитель, или водород в присутствии платины. Согласно приведенному выше уравнению реакции, бензил, по-видимому, является промежуточным соединением при восстановлении хлорангидрида. При проведении реакции из бензила получают несколько лучшие выходы, но, как правило, более легко доступными соединениями являются хлорангидриды. При этих реакциях восстановления могут быть получены как *цис*-, так и *транс*-изомеры. Так, например, при гидрировании 2,2′,6,6′-тетраметилбензила в метиловом спирте, содержащем каплю уксус-

ной кислоты, через 10 мин получают почти количественный выход *цис*-ендиола. В отсутствие кислоты этим же методом через 12 ч получают почти количественный выход *транс*-формы.

а) Получение *цис*-1,2-(ди-2,6-диметилфенил)этендиола-1,2. Смесь 0,5 г 2,6-ксилила, 50 мл метилового спирта, 1 капли ледяной уксусной кислоты и 0,1 г окиси платины гидрируют до исчезновения желтого окрашивания (10 мин). Катализатор быстро удаляют фильтрованием, а растворитель отгоняют в вакууме. Белый остаток растворяют в эфире и после фильтрования фильтрат отгоняют почти досуха. Добавляют низкокипящую фракцию петролейного эфира, а затем отгоняют растворитель; эту операцию повторяют несколько раз до тех пор, пока начинает кристаллизоваться ендиол. После охлаждения в ледяной бане ендиол отфильтровывают и несколько раз промывают низкокипящим петролейным эфиром. Выход продукта почти количественный, т. пл. 123—124 °С (исправл.) [119].

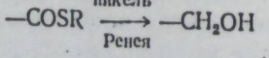
Восстановительное присоединение

Эта реакция является сравнительно новой и относится к категории реакций одновременного восстановления и присоединения. Она дает смесь изомеров ненасыщенного спирта с различным положением двойной связи [120]. Поскольку этот метод синтеза предложен совсем недавно, пока ничего нельзя сказать о том, насколько



общей является эта реакция, однако, по-видимому, она довольно перспективна и заслуживает рассмотрения как пример реакции присоединения.

9. ИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ТИОКИСЛОТ ИЛИ ПОЛУТИОАЦЕТАЛЕЙ

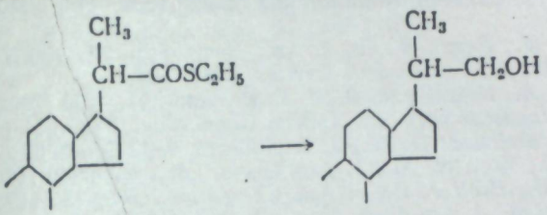


Этот метод синтеза успешно применяют в химии стероидов для перехода от карбоновой кислоты к первичному спирту через хлорангидрид кислоты и сложный эфир тиокислоты. Хотя при этой реакции получаются также и альдегиды, оказалось, что активный катализатор Ренея W-4 [55] дает количественный выход спирта [121]. При восстановлении не затрагиваются определенные двойные связи и ацильные группы в положении 3 (кроме формильных) [122]. Выходы обычно бывают высокими.

Полутиоацетали также способны восстанавливаться до спиртов, хотя выходы во многих случаях бывают низкими [123]. Наиболее

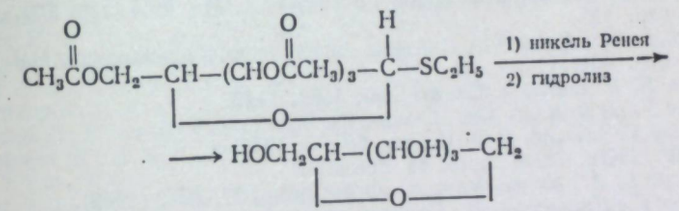
глубоко изучены тиоацетали ацетилированных моно- и дисахаридов (пример 6.2).

а) Получение 3(β)-ацетокси-22-окси-*бис*-Δ⁵-норхолена. Раствор 0,200 г этилового эфира 3(β)-ацетокси-*бис*-Δ⁵-нортиохоленовой кислоты в 5 мл 95%-ного этилового спирта оставляют стоять над никелем Ренея W-4 [55] в течение 1 ч при температуре 25 °С, время от времени встряхивая. После отделения никеля фильтрованием фильтрат и этанольные промывные воды объединяют и разбавляют водой; при этом получают 0,16 г (93%) 3(β)-ацетокси-22-окси-*бис*-Δ⁵-норхолена, т. пл. 143—148 °С. После нескольких перекристаллизаций температура плавления повышается до 152—154,5 °С [122].



б) Другие примеры. *1) Бензиловый и цетиловый спирты, пиридил-3-карбинол, 3β-ацетокси-этио-алло-холанил-(17)-карбинол и Δ⁵-3β-ацетокси-этио-холенил-(17)-карбинол* [124].

2) Стирацитол (80% из этил-1-тио-β-D-маннопиранозидтетраацетата) [125].



1. *Brown H. C.*, Hydroboration, W. A. Benjamin, New York, 1962; *House H. O.*, Modern Synthetic Reactions, W. A. Benjamin, New York, 1965, p. 23; *Гейлорд Н.*, Восстановление комплексными гидридами металлов, ИЛ, М., 1959; *Браун В. Г.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1953, сб. 6, стр. 409; *Мичович В., Михайлович М.*, Алюмогидрид лития и его применение в органической химии, ИЛ, М., 1957.
2. *Bernstein et al.*, J. Am. Chem. Soc., 76, 6116 (1954).
3. *Физер Л., Физер М.*, Реагенты для органического синтеза, т. II, изд-во «Мир», М., 1970.
4. *Brown H. C., Weissman P. M.*, J. Am. Chem. Soc., 87, 5614 (1965).
5. *Franzus B., Snyder E. I.*, J. Am. Chem. Soc., 87, 3423 (1965).
6. *Jorgenson M. J., Friend A. W.*, J. Am. Chem. Soc., 87, 1815 (1965).
7. *Schreiber K. C., Emerson W.*, J. Org. Chem., 31, 95 (1966).
8. *Eliel E. L. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 82, 1367 (1960); Org. Syn., 47, 16 (1967).
9. *Brown H. C., Subba Rao B. C.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 2582 (1956).
10. *Swamer F. W., Hauser C. R.*, J. Am. Chem. Soc., 68, 2647 (1946).
11. *Сруг К., Вудбэрн Х.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 242.

12. *Mićović V. M. et al.*, Tetrahedron, **1**, 340 (1957).
13. *Roberts J. D., Sauer C. W.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3925 (1949).
14. *Brown H. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 6209 (1955).
14a. *Nystrom R. F., Brown W. G.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 1197 (1947).
15. *Nöth H., Beyer H.*, Chem. Ber., **93**, 1083 (1960).
16. *Campbell T. W.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 3126 (1960).
17. *Моффетт Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 58.
18. *Chaikin S. W., Brown W. C.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 122 (1949).
19. *Jorgenson M. J.*, Tetrahedron Letters, **1962**, 559.
20. *Sullivan E. A., Hinckley A. A.*, J. Org. Chem., **27**, 3731 (1962).
21. *Fuchs R., VanderWerf C. A.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 1631 (1954).
22. *Eliel E. L., Delmonte D. W.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 3226 (1956).
23. *Brown H. C., Yoon N. M.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 2686 (1968).
24. *Wiberg K. B., Hiatt J. E.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 6495 (1968).
25. *Eliel E. L. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 3226 (1956); **80**, 1744 (1958); **82**, 1362 (1960); **84**, 2356 (1962).
26. *Moulton W. N. et al.*, J. Org. Chem., **26**, 290 (1961).
27. *Уайлдс А. Л.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1950, сб. 2, стр. 228, 230.
28. *Mosher H. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 5938 (1960).
29. *Van Es T., Backeberg O. G.*, J. Chem. Soc., **1963**, 1371.
30. *Young W. G. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **58**, 100 (1936).
31. *Чалмерс У.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 485.
32. *Woodward R. B. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **67**, 1425 (1945).
33. *Кларк Х. Т., Дреджер Е. Е.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 156.
34. *Гейсман Т. А.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1950, сб. 2, стр. 106.
35. *Delépine M., Horeau A.*, Compt. Rend., **204**, 1605 (1937).
36. *Уокер Дж. Ф.*, Формальдегид, Госхимиздат, М., 1957, стр. 250.
37. [34], стр. 115.
38. *Давидсон Д., Вейсс М.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 461.
39. *Brown B. R. et al.*, J. Chem. Soc., **1951**, 1145.
40. *Hazlet S. E. et al.*, J. Org. Chem., **29**, 2034 (1964).
41. *Hansley V. L.*, Ind. Eng. Chem., **39**, 55 (1947).
42. *Enz W.*, Helv. Chim. Acta, **44**, 206 (1961).
43. *Paquette L. A., Nelson N. A.*, J. Org. Chem., **27**, 2272 (1962).
44. *Адкинс Г., Джиллеспи Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, 406.
45. *Ray J. N. et al.*, J. Indian Chem. Soc., **38**, 705 (1961).
46. *Визелогль Ф., Зоннеборн Г.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 82.
47. *Уитмор Ф., Оттербахер Т.*, Синтезы органических препаратов, 1949, ИЛ, М., сб. 2, стр. 152.
48. *Голлеман А.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, 234.
49. *Adkins H.*, Reactions of Hydrogen with Organic Compounds, University of Wisconsin Press, Madison, Wisconsin, 1937.
50. *Adkins H., Shriner R. L.*, in Gilman's «Organic Chemistry, An Advanced Treatise», Vol. 1, John Wiley and Sons, New York, 1945, Chapt. 9.
51. *Augustine R. L.*, Catalytic Hydrogenation, Marcel Dekker, New York, 1965.
52. *Rylander P. N.*, Catalytic Hydrogenation Over Platinum Metals, Academic Press, New York, 1967.
53. *Kenner G. W., Murray M. A.*, J. Chem. Soc., **1949**, S178; *Caspi E. et al.*, ibid., **1963**, 212.
54. *Биллика Г., Адкинс Г.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 349.
55. [51], p. 27—32; 147—149.

56. *Лэзир В., Арнольд Х.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 301.
57. [51], p. 150.
58. *Адамс Р., Фоорхиз, Шрайнер*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 357.
59. *Henze H. R. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 4432 (1951).
60. *Bruce W. F.*, J. Am. Chem. Soc., **58**, 687 (1936).
61. [58], стр. 359, прим. 3.
62. [51], p. 152.
63. *Rylander P. N. et al.*, J. Org. Chem., **24**, 1855 (1959).
64. *Levering D. R.*, et al., J. Am. Chem. Soc., **72**, 1190 (1950).
65. *Nishimura S., Urushibara Y.*, Bull. Chem. Soc. Japan, **30**, 199 (1957).
66. *Carothers W. H., Adams R.*, J. Am. Chem. Soc., **47**, 1047 (1925).
67. *Cox J. R., Jr.*, Private communication, University of Houston, Houston, Texas.
68. *Peterson P. E., Casey C.*, J. Org. Chem., **29**, 2325 (1964).
69. *Фрейдлин Л. Х., Султанов А. С., Абидова М. Ф.*, Изв. АН СССР, ОХН, **1958**, 640.
70. *Peppiatt E. G., Wicker R. J.*, Chem. Ind. (London), **1955**, 747.
71. *Kamernitzky A. V., Akhrem A. A.*, Tetrahedron, **18**, 705 (1962).
72. *Clingman W. H., Jr., Wadsworth F. T.*, J. Org. Chem., **23**, 276 (1958).
73. *Reeve W., Sterling J. D., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3657 (1959).
74. *Carothers W. H., Adams R.*, J. Am. Chem. Soc., **46**, 1675 (1924).
75. *Kindler K. et al.*, Ann., Chem., **605**, 200 (1957).
76. *Brannock K. C.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 3379 (1959).
77. *Wenner W.*, J. Org. Chem., **15**, 301 (1950).
78. *Johnson W. K.*, J. Org. Chem., **24**, 864 (1959).
79. *Heusler K., Wettstein A.*, Helv. Chim. Acta, **35**, 284 (1952).
80. *Alexander K., Smith G. H., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 735 (1949).
81. *Hasek R. H. et al.*, J. Org. Chem., **26**, 700 (1961).
82. *Newman M. S., Whitehouse H. S.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3664 (1949).
83. *Lutz R. E., Griffin C. E.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 4965 (1954).
84. *Schniepp L. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 672 (1947).
85. *Burdick H. E., Adkins H.*, J. Am. Chem. Soc., **56**, 438 (1934).
86. *Кауфман Д., Рив У.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 414.
87. *Eliel E. L. et al.*, J. Org. Chem., **30**, 2448 (1965).
88. *Fuson R. C.*, Record Chem. Progress (Kresge-Hooker Sci. Lib.), **12**, 1 (1951).
89. *Адамс Р., Адамс Е. В.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 342.
90. *Gomberg M., Bachman W. E.*, J. Am. Chem. Soc., **49**, 236 (1927).
91. *Bachmann W. E., Shankland R. V.*, J. Am. Chem. Soc., **51**, 306 (1929).
92. *Bachmann W. E.*, J. Am. Chem. Soc., **55**, 1179, 2827 (1933).
93. *Allen M. J.*, J. Org. Chem., **15**, 435 (1950).
94. *Schönberg A., Mustafa A.*, Chem. Rev., **40**, 181 (1947).
95. *Скварченко В. Р., Лин Вэен-лянь, Левина Р. Я.*, ЖОХ, **30**, 2141 (1960).
96. *Lochte H. L. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 4477 (1953).
97. *Бахман В.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 98.
98. *Айд В., Бак Н. С.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 4, стр. 229.
99. *Breslow R., McNelis E.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 3080 (1959).
100. *Адамс Р., Марвел С.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 95.
101. *Buck J. S., Ide W. S.*, J. Am. Chem. Soc., **54**, 3302 (1932).
102. *Drefahl G., Hartrodt W.*, J. Prakt. Chem. (4), **4**, 124 (1956).
103. *Buehler C. A.*, Chem. Rev., **64**, 7 (1964).
104. *Hensel H. R.*, Angew. Chem., **65**, 491 (1953).
105. *Marvel C. S., Stille J. K.*, J. Org. Chem., **21**, 1313 (1956).
106. *Mathes W. et al.*, Chem. Ber., **84**, 452 (1951).

107. *Andrews H. et al.*, J. Chem. Soc., 1962, 3827.
108. *Buehler C. A. et al.*, J. Org. Chem., 20, 1350 (1955).
109. *Ukai T., Kanahara S.*, J. Pharm. Soc. Japan, 74, 75 (1954); C.A., 49, 1723 (1955).
110. *Мак-Эльвен С. М.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 4, стр. 215.
111. *Sheehan J. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 75, 6231 (1953).
112. *Sheehan J. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 75, 3997 (1953).
113. *Finley K. T.*, Chem. Rev., 64, 573 (1964).
114. *Gream G. E., Worthley S.*, Tetrahedron Letters, 1968, 3319; *Bloomfield J. J.*, Ibid., 1968, 587.
115. *Lynn J. W., English J., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., 73, 4284 (1951).
116. *Снелл Дж., Мак-Эльвен С.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 140.
117. [110], стр. 226.
118. *Аллинжер Н.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 48.
119. *Fuson R. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 62, 2091 (1940).
120. *Kochi J. K.*, J. Org. Chem., 28, 1969 (1963).
121. *Spero G. B., et al.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 1907 (1948).
122. *McIntosh A. V., Jr., et al.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 2955 (1948).
123. *Петтит Дж. Р., Ван Тэмелен Э.*, Органические реакции, изд-во «Мир», М., 1965, сб. 12, стр. 396.
124. *Prelog V. et al.*, Helv. Chim. Acta, 29, 684 (1946).
125. *Fried J., Walz D. E.*, J. Am. Chem. Soc., 71, 140 (1949).

Г. ОКИСЛЕНИЕ

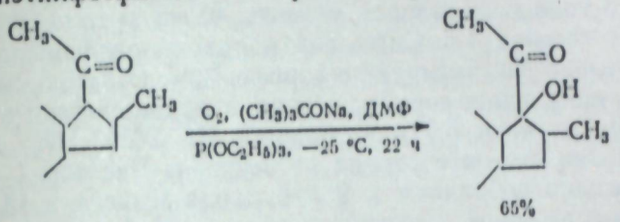
Наиболее желательным было бы прямое введение гидроксильной группы в углеводород. Однако обычно окисление ведет к образованию перекисей или соединений более высокой степени окисления. Поэтому большинство реакций, рассматриваемых в данном разделе, включает не только стадию окисления, но и стадию восстановления. В этот раздел включены также методы получения гликолей наряду с окислением соединений, содержащих аллильные группы, и реакциями конденсации спиртов, приводящими к образованию гликолей.

1. ИЗ УГЛЕВОДОРОДОВ

Окисление, рассмотренное в литературе [1], не характерно для углеводородов, кроме углеводородов, содержащих третичный углеродный атом. При всех реакциях окисления воздухом происходит, вероятно, накопление перекиси до определенной концентрации, а затем дальнейшее окисление прекращается. Повышение давления кислорода увеличивает накопление перекиси. Для некоторых из этих реакций окисления хромовый ангидрид является лучшим катализатором, чем нафтенат кобальта, хотя для обобщения этого вывода нет достаточного числа примеров. Вода ингибирует окисление [2]. Интересная реакция приведена в примере а, хотя механизм этой реакции недостаточно ясен.

Содержащий водород третичный углеродный атом, расположенный рядом с карбонильной группой, можно успешно окислять с образованием гидроксильной группы. Приведен характерный пример

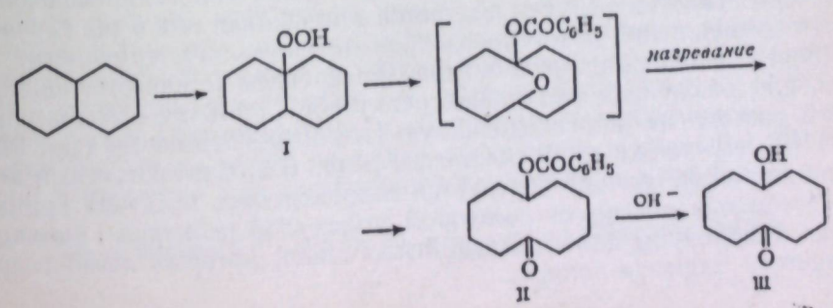
(изображенное соединение является частью молекулы стероида), интересной особенностью которого является то, что образующаяся в качестве промежуточного соединения гидроперекись восстанавливается триэтилфосфитом по мере ее образования [3]:



65%

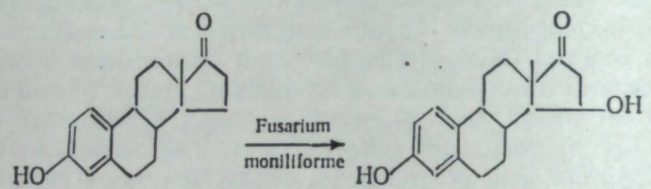
В некоторых весьма специфичных случаях биологическое окисление также имеет препаративное значение. Такое окисление может вызывать микроорганизм *Fusarium moniliforme*. При биологическом окислении часто наблюдается введение гидроксильной группы в β-положение по отношению к какой-нибудь другой функциональной группе, а при окислении в другой системе, содержащей субстрат фермента (из *Sporotrichum sulfurescens* и циклододеканола), гидроксильная группа, как установлено, образуется на расстоянии около 5,5 Å от этой функциональной группы [4]. Однако замещение в системе, состоящей из фермента свиной печени и каприновой кислоты, приводит к образованию 10-оксидекановой кислоты [5]. Область специфического окисления боковых цепей углеводородов весьма плодотворна и в будущем должна продолжать развиваться; гидроксилирование амидов азациклоалканов рассмотрено в работе [6]. Пример б демонстрирует биологическое β-окисление.

а) Получение циклодеканол-1-она-6 из декалина. Через декалин (содержащий тетралин) пропускают тонкой струей кислород при 110 °С. Гидроперекись тетралина удаляют, дважды встряхивая реакционную смесь с разбавленным водным раствором щелочи. Непрореагировавший декалин отделяют перегонкой при давлении 0,4 мм (при нагревании не выше 80 °С). Маслообразный остаток, состоящий из гидроперекиси декалина, после перекристаллизации из петролейного эфира образует 20 г красивых игл с т. пл. 95—96 °С. Соединение I (8,5 г в 20 мл пиридина) кратковременно на-



гревают до 100 °С с 8 г хлористого бензоила в 20 мл пиридина и смесь выливают в 500 мл холодной разбавленной серной кислоты. При экстракции эфиром получают 6,9 г соединения II (58%), т. пл. 97—98 °С. Соединение II (4,8 г) омыляют 10 мл 1,9 н. раствора едкого кали в метиловом спирте, 40 мл метилового спирта и 2 мл воды в течение 4 ч. Смесь нейтрализуют разбавленной кислотой и непрерывно экстрагируют хлороформом. Остаток, полученный после экстракции хлороформом, перекристаллизовывают из бензола; в результате получают 3,7 г соединения III (90%) [7].

б) Получение 15α-оксиэстрона из эстрона. Раствор 1 г эстрона в 25 мл диоксана добавляют к 9 л бульона Чапека в 14-литровом ферментаторе с аэрацией и перемешиванием. К бульону прививают *Fusarium moniliforme*, выращенную в условиях погружения. После



выдерживания в течение 18—20 ч смесь трижды экстрагируют 10 л хлористого метилена. Сырой экстракт хроматографируют на 50 г нейтральной окиси алюминия. Элюирование смесью бензола с хлороформом (95 : 5) дает 451 мг эстрона, а дальнейшая экстракция смесью бензола с хлороформом (80:20) позволяет выделить 340 мг сырого продукта, т. пл. 223—228 °С. В результате перекристаллизации из раствора, предварительно обесцвеченного в смеси ацетона с гексаном, получают чистое соединение, т. пл. 232—233 °С [8].

2. ИЗ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ [9]

$$RCH_2MgX \xrightarrow{O_2} RCH_2OOMgX \xrightarrow{RCH_2MgX} 2RCH_2OMgX \xrightarrow{H_2O} 2RCH_2OH$$

Хотя окисление воздухом не очень простая реакция, иногда она полезна для получения спиртов из таких галогенпроизводных, в которых галоген с трудом поддается замещению, или в тех случаях, когда отщепление галогеноводорода представляет трудности.

При применении *трет*-бутилгидроперекиси в качестве окислителя для различных алкильных реактивов Гриньяра выходы спиртов в расчете на израсходованную гидроперекись составляют 90—99% [9]; см. также гл. 5 «Фенолы», разд. Б.2. Считают, что в этой реакции также сначала образуется гидроперекись реактива Гриньяра; затем она реагирует со второй молекулой реактива Гриньяра, давая 2 молекулы алкоксимагнийгалогенида, который легко гидролизуется, образуя спирт.

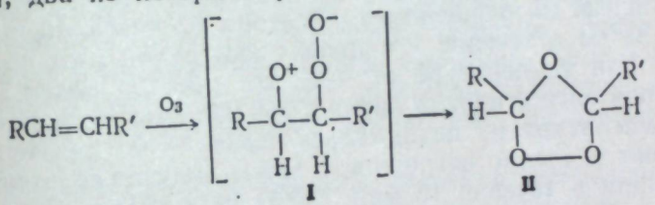
а) Получение 4,4-диметилпентанола-1. 1-Бром-4,4-диметилпентан обычным образом превращают в реактив Гриньяра; выход из 0,5 моля составляет 82%.

Раствор 0,14 моля реактива Гриньяра охлаждают и подвергают действию сухого кислорода. Полученный продукт выливают на лед с хлористым аммонием; эфирный слой отделяют, а водный слой экстрагируют 100 мл эфира, причем этот экстракт присоединяют к основному эфирному слою. После высушивания карбонатом калия продукт фракционируют на колонке с насадкой размером 55 × × 1,2 см. Получают 15 г (90% на реактив Гриньяра) 4,4-диметилпентанола-1, т. кип. 158 °С/737 мм, n_D^{20} 1,4202; d_4^{20} 0,0815 [10].

б) Получение октанола-1 (92% в расчете на израсходованную гидроперекись; из реактива Гриньяра, приготовленного из 1-бромоктана и магния и *трет*-бутилгидроперекиси) [9].

3. ИЗ ОЛЕФИНОВ (ОЗОНИРОВАНИЕ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ВОССТАНОВЛЕНИЕМ)

Озон присоединяется к олефинам, образуя озониды различных типов [11], два из которых приведены ниже:



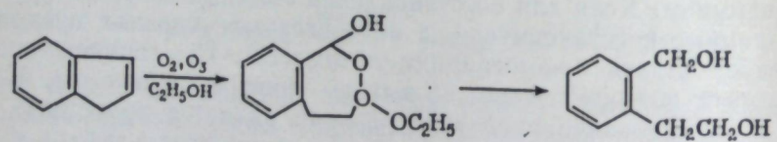
Соединение II представляет собой озонид, получаемый при взаимодействии алкенов с озоном в инертном растворителе, а соединение I, так называемый мольозонид (первоначальный продукт присоединения молекулярного кислорода к ненасыщенному соединению), может быть получен в эфире при температуре ниже —110 °С [12]. Такие мольозониды при температуре выше —100 °С разлагаются со взрывом. Хотя для восстановления обычных озонидов применяют различные восстановители, в определенных условиях предпочтение следует отдать алюмогидриду лития [13]. При применении этого реагента получают хорошие выходы спиртов (примеры а, б.*1* и *2*). Другим видоизменением этой реакции является проведение озонирования в смеси метилового спирта и диметилсульфида с целью прямого получения альдегида, который без выделения восстанавливают до спирта боргидридом натрия в этиловом спирте [14]. Спирты получают также из мольозонидов, образующихся из *цис*- и *транс*-алкенов при взаимодействии с изопропилмагнийбромидом, однако в этом случае из *транс*-олефинов образуются в основном 1,2-гликоли, в то время как *цис*-олефины гликолей не дают [15]

транс-пентен-2 ⟶ мольозонид $\xrightarrow[\text{Гриньяра}]{\text{реактив}}$ *трео-dl*-пентандиол-2,3

Алюмогидрид лития [16] или триэтилфосфит [17] можно использовать для восстановления (с образованием гликолей) других соединений высокой степени окисления, например перекисей и гидроперекисей. Окисление алкенов можно проводить в этиловом спирте [18]; этот растворитель имеет некоторые преимущества перед другими в том отношении, что при взаимодействии с кислородом, содержащим 3% озона, при температурах 0—5 °С образуются стабильные промежуточные соединения, способные превращаться в различные соединения других типов. К восстановлению, приводящему к образованию спиртов с высокими выходами, способны как мономерные, так и полимерные перекиси.

а) Получение *н*-пропилового и *н*-амилового спиртов. При пропускании озонированного кислорода (со скоростью 452 мг озона в час; метод получения озона см. в работе [19]) через раствор 11,22 г октена-3 в 150 мл очищенного *н*-пентана в течение 10 ч образуется озонид. Затем в течение 1 ч пропускают сухой азот со скоростью 11,6 л/ч при температуре от —42 до —38 °С. Затем добавляют 149,4 ммоля алюмогидрида лития в 150 мл эфира с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше —10 °С (в течение 2 ч). Смеси дают медленно нагреться, а затем кипятят ее с обратным холодильником в течение 15 мин, после чего выдерживают в течение ночи при температуре 25 °С. Смесь разлагают раствором 20 мл конц. H_2SO_4 в 125 мл воды при —7 °С и получают органический слой, который экстрагируют двумя порциями воды по 10 мл и, наконец, перегоняют; в результате получают 5,25 г *н*-пропилового спирта (87,4%) и 7,67 г *н*-амилового спирта (87,0%) [13].

б) Другие примеры. *1) Гомофталевый спирт*



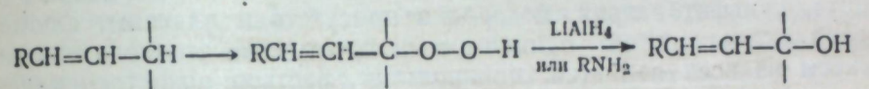
а) 3-Окси-4,5-бензо-7-этокси-1,2-диоксациклогептен-4. Через раствор 11,6 г чистого индена в 500 мл безводного этилового спирта, охлажденный льдом, пропускают ток смеси кислорода с 3% озона (скорость 80 л/ч) в течение 55 мин. После отгонки растворителя от этанольного раствора в вакууме при 25 °С получают 21 г (99%) озонида, т. пл. 105—108 °С, т. разм. 95—105 °С.

б) Гомофталевый спирт. 21 г соответствующей перекиси добавляют к раствору 20 г алюмогидрида лития в 200 мл эфира в течение 30 мин. После тщательного перемешивания в течение 20 мин при кипячении добавляют воду для разложения избытка гидрида металла, а затем смесь подкисляют 25%-ной серной кислотой. Эфирный слой и эфирные экстракты водного слоя объединяют и промывают водным раствором Na_2CO_3, сушат и перегоняют; в результате получают 14,5 г (95%) гомофталевого спирта, т. кип. 164—165 °С/2 мм [18].

2) Фенилгликоль (87,5% из перекиси стирола и $LiAlH_4$ в смеси эфира с диоксаном) [16].

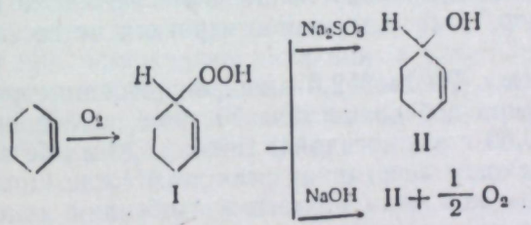
4. ИЗ ОЛЕФИНОВ (ОКИСЛЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ АЛЛИЛЬНУЮ ГРУППУ, ИЛИ ПОДОБНЫЕ РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ)

При взаимодействии с кислородом

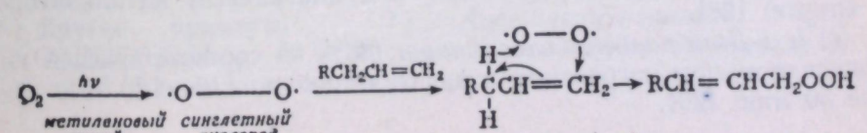


Хотя некоторые гидроперекиси и перекиси (гидроперекиси и перекиси третичных спиртов) достаточно стабильны, чтобы их можно было перегонять при пониженном давлении, обычно работа с такими соединениями представляет опасность. Наблюдения общего характера сделаны при окислении соединений, содержащих аллильную группу [20].

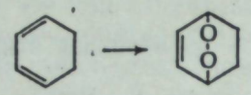
Для определенных углеводородов, особенно углеводородов, содержащих атомы водорода в α-положении по отношению к двойной связи или к ароматическому кольцу, гидроперекиси можно получить прямым окислением воздухом [21]



В таких случаях синтез спиртов этим методом приобретает большое значение. Еще более эффективное окисление при облучении осуществляется кислородом, сенсибилизированным красителем, для которого общая схема окисления является следующей [22]:



Если атомы водорода в аллильном положении примыкают с обеих сторон к двойной связи в несимметричном олефине, то получают смеси гидроперекисей. Сопряженные диены образуют перекиси. Интересно, что синглетный кислород (или то, что является активным промежуточным соединением) может образовываться химически



при взаимодействии гипохлорита натрия с перекисью водорода в метиловом спирте или при сенсибилизации кислорода красителем при облучении, на что указывает идентичность продуктов, полученных каждым из этих способов [23].

Применяют различные восстановители, такие, как натрий в спирте, сульфит натрия, водород в присутствии платины, алюмогидрид лития и амины, однако самым простым восстанавливающим агентом из всех является, по-видимому, раствор иодистого калия в метиловом спирте, эфире и уксусной кислоте [24]. Гидроперекиси можно разлагать также путем нагревания с водным раствором щелочи. Выходы при этих реакциях высокие; так, например, при реакции соединения I получают 80% соединения II наряду с некоторыми кислыми продуктами [1].

В отдельных случаях при окислении воздухом в качестве основного продукта образуются эпокиси, а аллиловый спирт получается в меньшем количестве. Это, по-видимому, происходит при окислении *цис*-циклооктена на катализаторе, которым является какая-нибудь соль кобальта [25].

а) Получение α-тетралола. *1) Гидроперекись тетралина* (44—57% из тетралина при пропускании через него тока кислорода при 70 °С до тех пор, пока содержание перекиси не составит 25—30%) [26].

2) α-Тетралол. Раствор 2,5 г гидроперекиси тетралина в 20 мл безводного эфира добавляют при быстром перемешивании в течение 30 мин к 0,63 г алюмогидрида лития в 20 мл безводного эфира; при этом происходит энергичная реакция. После кипячения в течение еще 50 мин комплекс разлагают, добавляя холодную разбавленную серную кислоту; в результате получают 2,14 г α-тетралола (95%), который после очистки перегонкой дает 1,88 г (83%) продукта с т. кип. 147 °С/25 мм [27]. (Более простой способ восстановления рассмотрен также в примере 2, *б*.)

б) Другие примеры. *1) Гидринданол-8* (80% из соответствующей гидроперекиси при гидрировании над платиновым катализатором в спирте) [28].

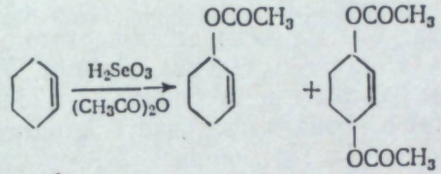
2) α,α-Диметилбензиловый спирт (88% из соответствующей гидроперекиси при нагревании в триэтиламине до 110—120 °С в течение 30 мин) [29].

При взаимодействии с двуокисью селена. Имеется обзор, посвященный этому методу синтеза [30]. Хотя ход

$$RCH{=}CHCH_2CH_3 \xrightarrow{SeO_2} RCH{=}CHCHOHCH_3$$

этой реакции трудно предсказать, она может быть полезна для получения спиртов из алкенов и алкинов, трудно получаемых другими методами. В описанных в литературе реакциях окисления в качестве растворителей в большинстве случаев применяют уксусную кислоту и уксусный ангидрид. (Образующийся при этом ацетат можно путем гидролиза превратить в спирт.) Спирты образуются только из алкенов, содержащих 5 или более атомов углерода. Выходы спиртов из циклоалкенов выше, чем из алкенов; для некоторых циклоалкенов выходы составляют 50% и более.

а) Получение ацетата циклогексен-1-ола-3. Смесь 82,1 г свежеперегнанного циклогексена и 150 мл уксусного ангидрида нагревают до температуры 70 °С, после чего добавляют 15,2 г селенистой кислоты. Затем температуру повышают до 85—90 °С и выдерживают смесь при этой температуре в течение 15 мин. Этот процесс повто-



ряют еще дважды, добавляя каждый раз по 15 г селенистой кислоты и контролируя, как и раньше, температуру, но после последнего добавления кислоты смесь выдерживают при 90—95 °С в течение 15 мин, а затем 3 ч при температуре 90—100 °С. Реакционную смесь освобождают от селена декантацией, а затем перегоняют при обычном давлении, не повышая температуры выше 140 °С. Дальнейшую перегонку ведут при пониженном давлении; в результате получают 47—51 г ацетата циклогексен-1-ола-3 (48—52%), т. кип. 57—59 °С/9 мм, n_D^{15} 1,461 и 8—9 г диацетата циклогексен-1-диола-3,6, т. кип. 112—115 °С/9 мм, n_D^{15} 1,471 [31].

При взаимодействии с тетраацетатом свинца с последующим гидролизом [32]. Тетраацетат свинца замещает ацетоксигруппу у атома углерода, соседнего с атомом углерода аллильной группы, связанного двойной связью. Кроме аллильного замещения, может также происходить замещение активного водорода, как показано в примере 2.*а*.

а) Получение 7-аценафтенола (70—74% в расчете на аценафтен) [33].

б) Другие примеры. *1) Ацетилтартроновый эфир* $[CH_3CO_2CH(CO_2C_2H_5)_2]$, 62% из малонового эфира; ацетилтартроновый эфир можно количественно превратить в диметиловый эфир

оксималоновой кислоты путем перекрестной этерификации метанольным раствором хлористого водорода)] [34].

При взаимодействии с N-бромсукцинимидом с последующим гидролизом [35]. Механизм реакции, возможно, состоит в возникновении свободного радикала

$$\frac{1}{2}Br_2 \longrightarrow Br\cdot + RCH_2CH{=}CH_2 \longrightarrow \underset{\cdot}{R}CH{-}CH{=}CH_2 + HBr \xrightarrow{Br_2}$$

$$\longrightarrow \underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{R}}CHCH{=}CH_2 + Br\cdot \text{ и т. д.}$$

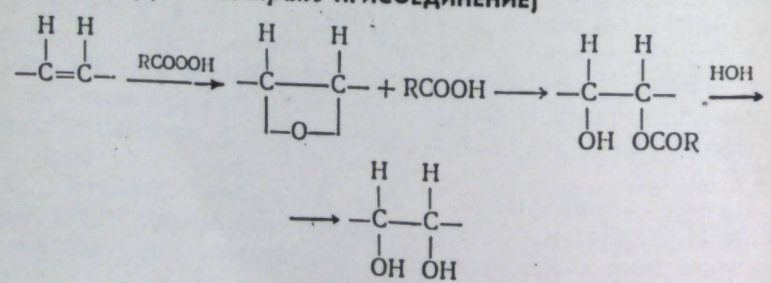
в небольшом количестве брома, присутствующем в N-бромсукцинимиде. Бромистый водород может расщеплять N-бромсукцинимид даже при —80 °С, давая при этом бром и сукцинимид [36]. Это и приводит к образованию того незначительного количества брома, которое необходимо для аллильного замещения. Аллильное замещение происходит также при высокой температуре при взаимодействии между олефинами и галогеном. Возможна изомеризация аллильного радикала.

а) Получение 1-бромоктена-2. Смесь 1 моля октена-1, 0,35 моля N-бромсукцинимида, 200 мл четыреххлористого углерода и 0,2 г перекиси бензоила кипятят в течение 20 мин. После проведения обычной процедуры разложения получают 63 г (94%) жидкости, содержащей в качестве основного продукта 1-бромоктен-2 и в меньшем количестве 3-бромоктен-1. По данным ИК-спектров, содержание последнего составляет 20% [37].

При взаимодействии *трет*-бутилового эфира надбензойной кислоты с последующим гидролизом. Аллильное замещение при взаимодействии с *трет*-бутиловым эфиром надбензойной кислоты, катализируемое солью меди, весьма похоже на взаимодействие с N-бромсукцинимидом. Так, например, три изомерных нормальных бутена превращаются в аналогичные смеси, состоящие примерно из 90% α-метилаллил- и 10% кротилбензоатов [38].

$$RH + \textit{трет}\text{-}C_4H_9OOCC_6H_5 \longrightarrow ROOCC_6H_5 + \textit{трет}\text{-}C_4H_9OH$$

5. ИЗ АЛКЕНОВ (*цис* ИЛИ *транс*-ПРИСОЕДИНЕНИЕ)



В литературе имеются обзоры, посвященные этим стереоспецифическим реакциям [39—41]. Применяют различные окислители. Одним из наиболее обычных окислителей является органическая надкислота, окисляющая алкен до оксирана, который в некоторых случаях может быть выделен в качестве промежуточного соединения при образовании гликоля (см. гл. 6 «Простые эфиры», разд. Г.1). Обычно применяют надуксусную кислоту, хотя можно также использовать надбензойную, мононадфталевую, трифторнадуксусную [42], надмуравьиную кислоты и перекись янтарной кислоты [43]. При всех этих реакциях происходит *цис*-присоединение, приводящее с образованию оксирана, из которого обычно образуется *транс*-гликоль.

Компания «Дюпон» установила, что ионообменные смолы на основе сульфированного полистирола (при добавлении их в количестве 10—12% по весу от субстрата, подвергаемого окислению) катализируют образование надуксусной кислоты в смесях уксусной кислоты и перекиси водорода. Метод с применением смол позволяет, таким образом, проводить хорошо контролируемую реакцию эпоксидирования с простым удалением сильной кислоты путем фильтрования. Его применяют главным образом для эпоксидирования ненасыщенных растительных жиров [40]. Безводную надуксусную кислоту можно получить из ацетальдегида, однако, поскольку это нелегко осуществить в лабораторных условиях, был разработан специальный метод ее получения. В этом методе воду удаляют азеотропной перегонкой из этилацетата [44]. Во избежание взрыва концентрация надуксусной кислоты в этилацетате не должна превышать 55% при 50 °С (или 30% при 100 °С)! Для получения надкислот с более длинными цепями лучше использовать в качестве катализатора не серную кислоту, а метансульфокислоту [45].

Эффективно также применение перекиси водорода в щелочной среде, особенно для эпоксидирования ненасыщенных карбонильных соединений, в качестве второго метода, приводящего к образованию *транс*-гликоля. Активным агентом в данном случае служит, очевидно, анион перекиси ^-OOH, весьма подходящий для присоединения к олефинам, содержащим электроноакцепторные группы. Третий метод *транс*-гидроксилирования состоит в применении перекиси водорода в сочетании с сульфатом двухвалентного железа (реактив Фентона) или с вольфрамовой кислотой. В таких системах активным агентом служит, по-видимому, свободный гидроксильный радикал

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{3+} + OH^- + \cdot OH$$

Этот реагент более эффективен при присоединении к концевым двойным связям, чем надкислоты. Наконец, еще одним реагентом, приводящим к *транс*-гидроксилированию, является иод и бензоат серебра (реактив Прево) [46, 47]. Хотя этот реагент часто дает удовлетворительные выходы, его применение ограничено.

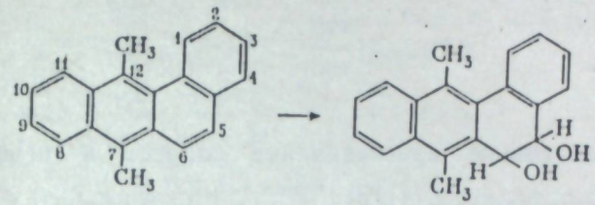
Для *цис*-гидроксилирования используются многие реагенты. Одним из старейших является разбавленный щелочной раствор перманганата калия, который дает почти количественные выходы при гидроксилировании моноолефиновых кислот с длинными цепями [48]. Хотя процедура окисления и проста, метод становится трудоемким, когда в реакцию вводятся большие количества вещества, поскольку концентрация реагента низкая.

Наиболее широко для *цис*-гидроксилирования, по-видимому, применяется четырехокись осмия [49] или четырехокись осмия вместе с хлоратом [50]. В качестве растворителя обычно используют эфир или диоксан; катализатором реакции обычно служит пиридин. Через несколько дней сложный эфир осмия, выделяющийся при комнатной температуре, превращают в *цис*-гликоль действием некоторых агентов, например маннита [51]. Выходы получают удовлетворительные. При окислении перекисью водорода циклогексена направление замещения можно контролировать выбором катализатора: *цис*-гликоль получают с выходом 86% при применении осмиевой кислоты [49], а *транс*-гликоль, как и следует ожидать, при использовании вольфрамата натрия образует эпокись [52]. Из мононадянтарной кислоты и циклогексена, эмульгированных в воде, также получают *транс*-циклогександиол-1,2 с выходом 85% [53].

Чтобы избежать применения дорогой и токсичной четырехокиси осмия, для *цис*-гидроксилирования олефиновых кислот с длинными цепями применяют иод и ацетат серебра во влажной уксусной кислоте [54]. Оказалось, что иод и ацетат серебра сначала образуют в результате *транс*-присоединения *трео*-иодацетат, конфигурация которого затем обращается под действием водного раствора уксусной кислоты с образованием *эритро*-оксиацетата или *эритро*-оксидиацетата, не изменяющих своей конфигурации при гидролизе. Таким образом, общим результатом является *цис*-гидроксилирование. Выходы для реакций, исходными веществами для которых служат чистые олефины, составляют обычно 80—90%. Этот метод, первоначально предложенный Вудвардом [55], успешно применяют для *цис*-гидроксилирования этиленовых связей в алициклических системах [56, 57].

а) Получение *транс*-циклогександиола-1,2 (70% или более из циклогексена, муравьиной кислоты и 30%-ной перекиси водорода) [58].

б) Получение *цис*-5,6-диокси-5,6-дигидро-7,12-диметилбенз-[*a*]-антрацена. Раствор 2 г четырехокиси осмия в 40 мл безводного бензола добавляют при 25 °С в атмосфере азота к перемешиваемому раствору 2,0146 г 7,12-диметилбенз-[*a*]-антрацена в 60 мл безводного бензола, содержащего 1 мл безводного пиридина. После стояния в течение 2 дней бензол удаляют при пониженном давлении, а получившийся осадок растворяют примерно в 200 мл хлористого метилена, после чего раствор встряхивают в течение 2 ч с 200 мл 5 н. раствора едкого натра и 60 мл 1 М D-маннита. Последнюю процедуру повторяют при необходимости до исчезновения окраски. Органический слой после промывания водой высушивают и растворитель выпаривают; полученный после перекристаллизации из смеси



бензола с циклогексаном остаток весит 1,786 г (78%), т. пл. 172,5—173,5 °С [59].

в) Другие примеры. *1) 3-(8′,9′-Диоксипентадецил)-4-иоданизол* [59% из *цис*-3-(пентадеценил-8′)-анизола при *транс*-гидроксилировании иодом и бензоатом серебра] [60].

2) цис-2-(2,3-Диметоксифенил)циклогександиол-1,2 [56% из 1-(2,3-диметоксифенил)циклогексена при взаимодействии с иодом и ацетатом серебра] [56].

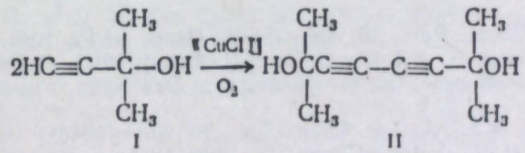
3) цис-2-Формилокси-1-оксииндан (35% из индена и надмуравьиной кислоты) [61].

6. ИЗ СПИРТОВ (РЕАКЦИЯ СДВАИВАНИЯ ИЛИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ)

Эти методы, весьма специфичные, сильно расширяют возможности синтеза гликолей и спиртов.

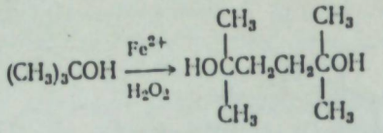
а) Сдваивание. Ацетиленовые спирты, легко получаемые конденсацией ацетиленовых солей щелочных металлов (или из реактивов Гриньяра) и карбонильных соединений, могут вступать в реакцию сдваивания при окислении кислородом воздуха с образованием диацетиленгликолей. В результате реакции такого же типа третичные спирты могут сдваиваться, образуя гликоли.

1) Получение 2,7-диметилоктадиин-3,5-диола-2,7. Соединение I растворяют в воде с каталитическим количеством хлорида меди(I), растворяющимся в присутствии избытка раствора хлористого аммо-

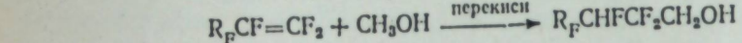


ния. Через раствор пропускают воздух до образования максимального количества осадка. Осадок отфильтровывают и промывают водным раствором хлористого аммония для удаления медной соли. После перекристаллизации из ксилола получают соединение II с выходом 95—100%, т. пл. 132—133 °С [62].

2) Получение 2,5-диметилгександиола-2,5 (α,α,α′,α′-тетраметилтетраметиленгликоля) (40—46% из *трет*-бутилового спирта и реактива Фентона*) [63].



б) Окислительное присоединение спиртов к перфторалкенам.



(R_F—фторированный алкил)

Этот новый метод синтеза специально разработан для получения фторированных спиртов. Спирт присоединяется к перфторолефину в присутствии перекисей по свободнорадикальному механизму. Из метилового спирта получают первичные спирты, другие первичные спирты образуют вторичные спирты, а вторичные спирты образуют третичные спирты. Этот синтез проводят при высоком давлении при температурах около 100 °С, выходы составляют около 90%.

1) Получение 2,2,3,4,4,4-гексафторбутанола. Смесь 65,5 г (2,05 моля) технического метилового спирта и 1,5 г перекиси бензоила загружают в автоклав, автоклав охлаждают жидким воздухом, откачивают и вводят 56 г (0,37 моля) перфторпропена ($CF_3CF=CF_2$). Затем автоклав закрывают и содержимое его перемешивают при температуре 110—120 °С в течение 3 ч. При комнатной температуре из автоклава извлекают только 15 г непрореагировавшего перфторпропена. Всю неразложившуюся перекись разрушают добавлением к реакционной смеси сульфата двухвалентного железа или бисульфита натрия. При фракционировании реакционной смеси получают 45 г (90%) $CF_3CFHCF_2CH_2OH$, т. кип. 114,5 °С/740 мм, n_D^{25} 1,3115 [64].

2) Другие примеры. $C_2F_5CHFCF_2CH_2OH$, $CF_3CHFCF(CH_2OH)CF_3$, $C_3H_7CHFCF_2CH_2OH$, $C_5F_{11}CFHCF_2CH_2OH$, $C_7H_{15}CHFCF_2CH_2OH$, $C_2F_5CHFCF_2CHOHCH_3$, $C_3H_7CHFCF_2CHOHCH_3$ и $C_3H_7CHFCF_2COH(CH_3)_2$ [64].

1. *Frank C. E.*, Chem. Rev., 46, 155 (1950); *Marek L. F.*, Ind. Eng. Chem., 45, 2000 (1953); *Twigg G. H.*, Chem. Ind. (London), 1962, 4: Окисление углеводородов в жидкой фазе, Сб. статей под ред. Эмануэля, изд-во АН СССР, М., 1959.
2. *Emerson W. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 3764 (1948).
3. *Gardner J. N. et al.*, J. Org. Chem., 33, 3294 (1968).
4. *Fonken G. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 672 (1967).
5. *Wakil S. J.*, Ann. Rev. Biochem., 31, 375 (1962).

* Реактив Фентона — смесь перекиси водорода и сульфата железа(II).— *Прим. перев.*

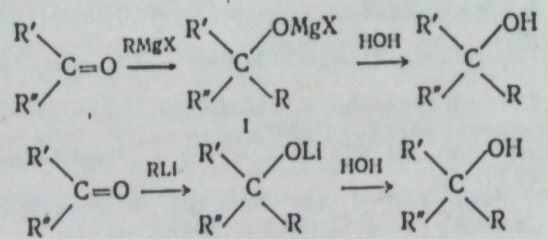
6. *Johnson R. A. et al.*, J. Org. Chem., 33, 3217 (1968).
7. *Criegee R.*, Chem. Ber., 77, 22, 722 (1944); англ., пат. 963945, 23/VII 1960 [C.A., 61, 9414 (1964)].
8. *Crabbé P., Casas-Campillo C.*, J. Org. Chem., 29, 2731 (1964).
9. *Lawesson S.-O., Yang N. C.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 4230 (1959).
10. *Whitmore F. C., Homeyer A. H.*, J. Am. Chem. Soc., 55, 4555 (1933).
11. *Bailey P. S.*, Chem. Rev., 58, 925 (1958).
12. *Greenwood F. L.*, J. Org. Chem., 30, 3108 (1965).
13. *Greenwood F. L.*, J. Org. Chem., 20, 803 (1955).
14. *Corey E. J. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 90, 5618 (1968).
15. *Greenwood F. L.*, J. Org. Chem., 29, 1321 (1964).
16. *Russell G. A.*, J. Am. Chem. Soc., 75, 5011 (1953).
17. *Kharasch M. S. et al.*, J. Org. Chem., 25, 1000 (1960).
18. *Warnell J. L., Shriner R. L.*, J. Am. Chem. Soc., 79, 3165 (1957).
19. *Смит Л., Гринвуд Ф., Хэдрлик О.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 382.
20. *Wiberg K. B., Nielsen S. D.*, J. Org. Chem., 29, 3353 (1964).
21. *Farmer E. H., Sundralingam A.*, J. Chem. Soc., 1942, 121.
22. *Шенберг А.*, Препаративная органическая фотохимия, ИЛ, М., 1963, стр. 86, 87.
23. *Foote C. S.*, Accounts Chem. Research, 1, 104 (1968).
24. *Nickon A., Mendelson W. L.*, J. Am. Chem. Soc., 87, 3921 (1965).
25. *De Roch I. S., Balaceanu J. C.*, Bull. Soc. Chim. France, 1964, 1393.
26. *Найт Х., Сеерн Д.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 19.
27. *Sutton D. A.*, Chem. Ind. (London), 1951, 272.
28. *Criegee R., Zogel H.*, Chem. Ber., 84, 215 (1951).
29. *Capp C. W., Hawkins E. G. E.*, J. Chem. Soc., 1953, 4106.
30. *Rabjohn N.*, Org. Reactions, 5, 338 (1949).
31. *Арбузов Ю. А., Зелинский Н. Д., Шуйкин Н. И.*, Изв. АН СССР, сер. хим., № 2, 163, (1945).
32. *Fieser L. F.*, Experiments in Organic Chemistry, D. C. Heath, New York, 1955, p. 325.
33. *Кейзон Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 79.
34. *Bak B.*, Ann. Chem., 537, 286 (1939).
35. *Djerassi C.*, Chem. Rev., 43, 271 (1948); *Horner L., Winkelmann* E. H., Angew. Chem., 71, 349 (1959).
36. *Pearson R. E., Martin J. G.*, J. Am. Chem. Soc., 85, 354 (1963).
37. *Bateman L., Cunneen J. I.*, J. Chem. Soc., 1950, 941.
38. *Goering H. L., Mayer U.*, J. Am. Chem. Soc., 86, 3753 (1964).
39. *Сеерн Д.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 7, стр. 476.
40. *Wallace J. G.*, Hydrogen Peroxide in Organic Chemistry, E. I. duPont de Nemours Co., 1962.
41. *Edwards J. O.*, Peroxide Reaction Mechanisms, John Wiley and Sons, New York, 1962.
42. *Emmons W. D. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 76, 3472 (1954).
43. *Blum J.*, Compt. Rend., 248, 2883 (1959).
44. *Phillips B. et al.*, J. Org. Chem., 23, 1823 (1958).
45. *Swern D. et al.*, J. Org. Chem., 27, 1336 (1962).
46. *Sletzinger M., Dawson C. R.*, J. Org. Chem., 14, 670, 849 (1949).
47. *Вильсон Ч. В.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 463. *Gunstone F. D.*, Advances in Organic Chemistry, Methods and Results, Vol. 1, Interscience Publishers, New York, 1960, p. 122.
48. *Lapworth A., Mottram E. N.*, J. Chem. Soc., 127, 1628 (1925).
49. *Criegee R. et al.*, Ann. Chem., 522, 75 (1936).
50. *Bláha L. et al.*, Collection Czech. Chem. Commun., 25, 237 (1960); *Posternak Th., Friedli H.*, Helv. Chim. Acta, 36, 251 (1953).
51. *Criegee R. et al.*, Ann. Chem., 550, 99 (1942).

52. *Физер Л., Физер М.*, Реагенты для органического синтеза, т. III, изд-во «Мир», М., 1970, стр. 81.
53. *Lombard R., Schroeder G.*, Bull. Soc. Chim. France, **1963**, 2800.
54. *Gunstone F. D., Morris L. J.*, J. Chem. Soc., **1957**, 487.
55. *Woodward R. B.*, пат. США 2687435, 24/VIII 1954 [C.A., **49**, 14809 (1955)].
56. *Ginsberg D.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 5746 (1953).
57. *Barkley L. B. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 5014 (1954); *Jefferies P. R., Milligan B.*, J. Chem. Soc., **1956**, 2363.
58. [39], стр. 497.
59. *Hadler H. I., Kryger A. C.*, J. Org. Chem., **25**, 1896 (1960).
60. *Stetzinger M., Dawson C. R.*, J. Org. Chem., **14**, 849 (1949).
61. *Rosen W. E. et al.*, J. Org. Chem., **29**, 1723 (1964).
62. *Tedeschi R. J., Brown A. E.*, J. Org. Chem., **29**, 2051 (1964).
63. *Дженнер Э.*, Синтезы органических препаратов, изд-во, «Мир», М., 1964, сб. 12, стр. 138.
64. *LaZerte J. D., Kosher R. J.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 910 (1955).

Д. РЕАКЦИИ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Опубликована монография [1], в которой свойства реактива Гриньяра рассмотрены с исчерпывающей полнотой. Окисление реактива Гриньяра, приводящее к образованию спиртов, рассмотрено в разд. Г.2 настоящей главы.

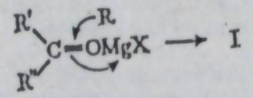
1. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ И КАРБОНАТОВ



I

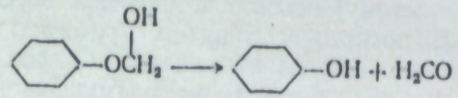
R′ = H, алкил- или алкоксигруппа; R″ = алкил- или алкоксигруппа

Реакция протекает через стадию координации карбонильного соединения с атомом магния реактива Гриньяра с последующим более медленным смещением алкильной группы



Первичный спирт с числом атомов углерода на один больше, чем в исходном, получают при реакции реактива Гриньяра с формальдегидом. Эту реакцию можно проводить, непосредственно испаряя формальдегид в реактив Гриньяра, однако это неудобно, поскольку формальдегид склонен полимеризоваться на стенках подводящей

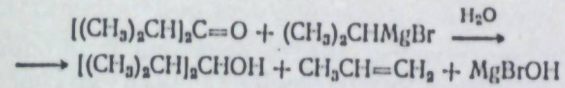
трубки, забивая ее. Существуют три метода, позволяющие избежать этой трудности; в одном применяют непосредственно параформальдегид (пример а), в другом — метиловый эфир муравьиной кислоты, при этом половина реактива Гриньяра восстанавливает образующийся в качестве промежуточного соединения альдегид (пример б), а в третьем формальдегид образуется при нагревании полуформаля циклогексанола



Газ, образующийся при этом, устремляется в реакционную смесь [2]. Эти методы, возможно, недостаточно эффективны для того, чтобы заменить собою прямое введение формальдегида, но их необходимо учитывать.

Вторичные спирты получают путем присоединения реактива Гриньяра к другим альдегидам, кроме формальдегида. Эта реакция, за немногими исключениями, является чрезвычайно гибкой. Главное, что необходимо подчеркнуть, это то, что реакция в подавляющем большинстве случаев весьма экзотермична и следует принимать меры для отвода тепла.

Третичные спирты получают присоединением реактива Гриньяра к кетонам. В этом случае возникает проблема пространственного взаимодействия, которое приводит либо к восстановлению кетона, либо к енолизации и конденсации. Приведем характерный пример восстановления. Изопропилмагнийбромид совсем не образует продукта присоединения, *н*-пропилмагнийбромид дает около 30% про-

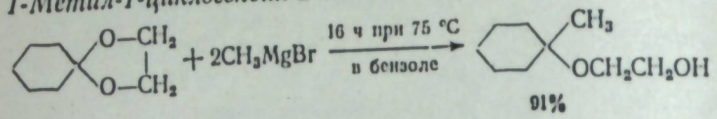


дукта присоединения (т. е. диизопропил-*н*-пропилкарбинола), а этилмагнийбромид — около 80% [3]. Из соответствующих диалкилмагниевых соединений образуется не больше, а иногда и меньше продуктов присоединения, чем в случае реактива Гриньяра. Другой путь получения третичных спиртов состоит в присоединении 2 молей реактива Гриньяра к сложным эфирам или 3 молей к карбонатам в тех случаях, когда все три алкильные группы получают из реактива Гриньяра. В отдельных случаях показано, что анизол как растворитель, более слабо координирующийся с атомом магния в реактиве Гриньяра, чем эфир, дает более высокие выходы третичных спиртов [4]. Стереоспецифичность присоединения можно в некоторой степени контролировать выбором соответствующего окружения. Присоединение метильного реактива Гриньяра к 4-*трет*-бутилциклогексанону дает третичный спирт с отношением

4) 1-(α-Пиридил)пропанол-2 [2-(β-оксипропил)пиридин] (44—50% из α-пиколина, фениллития и ацетальдегида) [19].

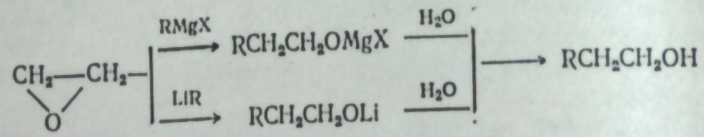
5) Три-трет-бутилкарбинол (81% из *трет*-бутиллития и ди-*трет*-бутилкетона) [20].

6) 1-Метил-1-циклогексил-2-оксиэтиловый эфир [21].

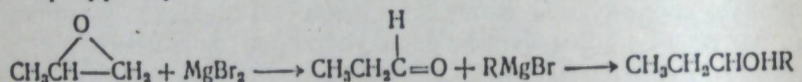


7) 1-Метилциклобутанол-1 (60% из 1-бромпентанона-4, магния и следов $HgCl_2$ при кипячении в тетрагидрофуране) [22].

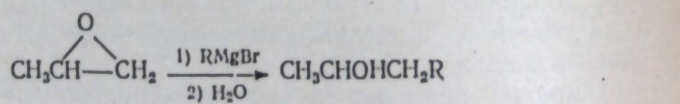
2. ИЗ ЭПОКСИСОЕДИНЕНИЙ И ОКСЕТАНОВ



Трех- и четырехчленные циклические эфиры легко раскрываются под действием литийорганических соединений или реактивов Гриньяра, причем образующийся при этом продукт при гидролизе дает спирт. Этот метод синтеза представляет собой общий метод присоединения атомов углерода к органическому соединению. Окиси этилена и триметилена образуют первичные спирты, хотя при реакции с вторичными и третичными реактивами Гриньяра получаются большие количества галогенгидрина, главным образом за счет взаимодействия присутствующего магнийгалогенида с циклическим эфиром [23]. Во избежание образования галогенгидрина или продуктов перегруппировки эпоксисоединений, например



можно применять вместо реактива Гриньяра аралкилмагний или литийорганические соединения. В отсутствие этих осложняющих факторов реактив Гриньяра, будучи нуклеофилом, должен присоединяться к наименее разветвленному атому углерода несимметричного эпокиси [24]



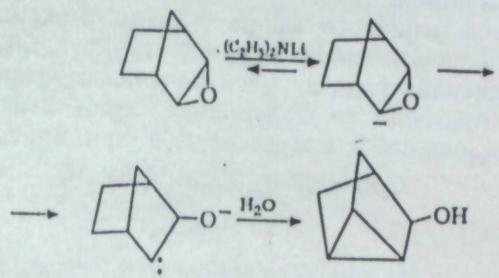
При реакции с сильными основаниями в качестве промежуточного соединения может образовываться карбен (пример б.*3*).

а) Получение *н*-гексилового спирта (60—62% из *н*-бутилбромида и окиси этилена) [25].

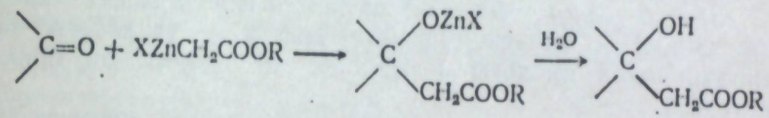
б) Другие примеры. *1) Фенилбензилкарбинол* (70—72% из фениллития и окиси стирола) [26].

2) Пропилизопропилкарбинол (63% из окиси изоамилена и этилмагнийбромида) [27].

3) Нортрицикланол (55% из *экзо*-2,3-эпоксибицикло-[2,2,1]-гептана) [28].



3. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И α-ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ (РЕАКЦИЯ РЕФОРМАТСКОГО)



Этому методу синтеза посвящен обзор [29]. Метод похож на присоединение реактива Гриньяра с той разницей, что вместо магния обычно используют цинк. Однако при реакции с *трет*-бутилгалогензамещенными сложными эфирами применяют преимущественно магний, главным образом потому, что он тормозит самоконденсацию (пример б.*4*). Как правило, цинк дает более высокие выходы, возможно вследствие того, что он обладает меньшей тенденцией присоединяться к карбонилу карбалкоксигруппы. Этим методом можно ввести вторичную или третичную спиртовую группу в β- или более удаленное положение по отношению к некоторым функциональным группам, таким, как сложноэфирная или аминогруппа. Эти сложные эфиры можно в свою очередь гидролизовать с образованием оксикислот или дегидрировать с образованием ненасыщенных сложных эфиров. Цинк применяют в различных формах, хотя желательно иметь чистый металл со свежей блестящей поверхностью [29—31]. Используют также медь с цинком [32]; имеются сведения, что добавление к цинковой пыли медного порошка в количестве от $^1/_{10}$ до $^1/_6$ веса цинковой пыли увеличивает выход оксиэфира на 10—30% [33]. В качестве промоторов применяют иод и хлорид ртути(II) как сами по себе, так и с этилацетоацетатом двухвалентной меди [34, 35]. Для проведения реакции используют различные растворители, причем обычно для кетонов применяют смесь равных количеств бензола и толуола. Однако для пространственно затрудненных

кетонов более высокие выходы получают при проведении реакции в смеси бензола и эфира [36].

Выходы при реакции Реформатского обычно бывают хорошими. Эту реакцию следует предпочесть для получения некоторых типов соединений, например ненасыщенных кислот с разветвлением у β-углеродного атома или у α- и β-углеродного атома [29], и для получения кумаринов [37].

а) Получение этилового эфира β-фенил-β-оксипропионовой кислоты (61—64% из этилового эфира бромуксусной кислоты, цинковой пыли и бензальдегида в смеси бензола с эфиром) [30].

б) Другие примеры. *1) Диэтиловый эфир 2-метил-3-оксипентадекан-1,15-дикарбоновой кислоты* (93,5% при присоединении цинка,

$$C_2H_5OOC(CH_2)_{11}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}H\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCOOC_2H_5$$

активированного хлористым водородом и иодом, к эфирному раствору этилового эфира 13-альдегидотридекановой кислоты в атмосфере азота с последующим добавлением к этой смеси этилового эфира α-бромпропионовой кислоты) [38].

2) Этиловый эфир 4-этил-2-метил-3-оксиоктановой кислоты (87% из цинковой фольги, 2-этилгексаналя и этилового эфира α-бромпропионовой кислоты в бензоле, не содержащем примесей тиофена) [31].

3) Этиловый эфир α-(α-оксибензил)адипиновой кислоты [60%

$$C_6H_5\underset{\displaystyle HO}{\underset{|}{C}}H\underset{\displaystyle COOC_2H_5}{\underset{|}{C}}H(CH_2)_3COOC_2H_5$$

из смеси бензальдегида, этилового эфира α-бромадипиновой кислоты, порошкообразного цинка и небольшого количества этилацетоацетата меди(II) в смеси бензола с толуолом, к которому добавляют хлорид ртути(II)] [35].

4) трет-Бутиловый эфир β-окси-β,β-дифенилизомасляной кислоты (81% из *трет*-бутилового эфира α-бромпропионовой кислоты, бензофенона и магния при кипячении в эфире; цинк в этой реакции дает менее удовлетворительные результаты) [39].

1. *Kharasch M. S., Reinmuth O.*, Grignard Reactions of Non-Metalic Substances, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1954.
2. *Michel C., Tchelitcheff T.*, Bull. Soc. Chim. France, 1964, 2230.
3. *Cowan D. O., Mosher H. S.*, J. Org. Chem., 27, 1 (1962).
4. *Lewis R. N., Wright J. R.*, J. Am. Chem. Soc., 74, 1253 (1952).
5. *Houlihan W. J.*, J. Org. Chem., 27, 3860 (1962).
6. *Baltzly R., Billinghurst J. W.*, J. Org. Chem., 30, 4330 (1965).
7. *Woodward R. B. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 67, 1425 (1945).
8. *Wommack J., Pearson D. E.*, unpublished work.
9. *Schaap A. et al.*, Rec. Trav. Chim., 84, 1200 (1965).
10. *Oroshnik W., Mebane A. D.*, J. Am. Chem. Soc., 71, 2062 (1949).
11. *Huffman J. W., Arapakos P. G.*, J. Org. Chem., 30, 1604 (1965).

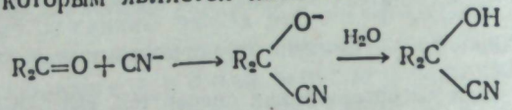
12. Annotated Bibliography on Organolithium Compounds and Supplements, 1—11, Lithium Corporation of America, Box 428, Bessemer City, North Carolina, 1949—1963.
13. *Kamienski C. W., Esmay D. L.*, J. Org. Chem., 25, 1807 (1960).
14. *Медокс Г. В., Озерская Л. Е.*, ЖОХ, 30, 1643 (1960).
15. *Sommer L. H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 76, 803 (1954).
16. *Гильман Г., Катлин У.*, Синтезы органических препаратов. ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 515.
17. *Дрэйк Н., Кук Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 321.
18. *Бахман В., Хетцнер Х.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 424.
19. *Вальтер Л.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 378.
20. *Bartlett P. D., Lefferts E. B.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 2804 (1955).
21. *Mallory R. A. et al.*, Proc. Chem. Soc., 1964, 416.
22. *Leroux Y.*, Bull. Soc. Chim. France, 1968, 359.
23. *Huston R. C., Agett A. H.*, J. Org. Chem., 6, 123 (1941); *Searles S.*, J. Am. Chem. Soc., 73, 124 (1951).
24. *Parker R. E., Isaacs N. S.*, Chem. Rev., 59, 737 (1959).
25. *Дреджер Е.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 154.
26. *Cristol S. J. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 73, 816 (1951).
27. *Малиновский М. С., Комевичев Б. Н.*, ЖОХ, 18, 1833 (1948).
28. *Crandall J. K.*, J. Org. Chem., 29, 2830 (1964).
29. *Шрайнер Р.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 9.
30. *Хаузер Ч., Бресло Д.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 518.
31. *Райнхарт К., Перкинс Э.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 38.
32. *Nieuwland J. A., Daly S. F.*, J. Am. Chem. Soc., 53, 1842 (1931).
33. *Horii Z. et al.*, J. Pharm. Soc., Japan, 73, 895 (1953) [C.A., 48, 11329 (1954)].
34. *Phillips D. D., Chatterjee D. N.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 4364 (1958); *Miller R. E., Nord F. F.*, J. Org. Chem., 16, 728 (1951).
35. *Gelin R., Gelin S.*, Compt. Rend., 255, 1400 (1962).
36. *Cason J., Fessenden R. J.*, J. Org. Chem., 22, 1326 (1957).
37. *Bohlmann F.*, Chem. Ber., 90, 1512, 1519 (1957).
38. *Stoll M.*, Helv. Chim. Acta, 34, 678 (1951).
39. *Moriwake T.*, J. Org. Chem., 31, 983 (1966).

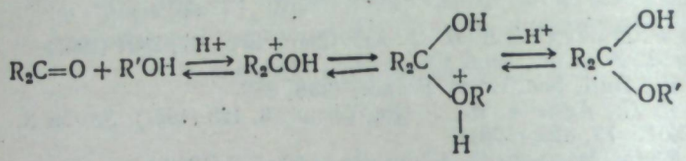
Е. ПРИСОЕДИНЕНИЕ ПРОСТЫХ АНИОНОВ ИЛИ МОЛЕКУЛ НУКЛЕОФИЛОВ К КАРБОНИЛЬНЫМ СОЕДИНЕНИЯМ

Примером присоединения к карбонильным соединениям реагента анионного типа может служить реакция с реактивом Гриньяра, но, поскольку эта реакция имеет довольно большое значение, она рассмотрена отдельно в разд. Д. Другие реакции присоединения аниона рассмотрены в разд. Е и Ж в параграфах, посвященных присоединению небольших молекул, таких, как вода, бисульфит, спирт и цианистый водород. За исключением циангидринов, продукты этих реакций присоединения не находят большого применения, кроме как для выделения соединений через производные. Однако реакция, которая при этом происходит, служит прототипом гораздо

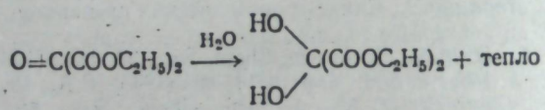
более широко распространенной реакции альдольной конденсации, продукты которой образуются за счет присоединения карбаниона к карбонильному соединению.

Возможны два типа присоединения: либо присоединение нуклеофильного аниона, не требующее катализатора, либо присоединение молекулы, в большей или в меньшей степени зависящее от наличия катализатора, которым является кислота:



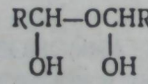


Альдегиды более склонны к присоединению анионов или молекул нуклеофилов, чем кетоны. Электроноакцепторные группы, присоединенные к карбонильной группе, также способствуют присоединению нуклеофилов. Так, например, хлораль, формальдегид, оксомалоновый эфир, а также пергалогензамещенные альдегиды и кетоны, как правило, самопроизвольно присоединяют воду, образуя гидраты

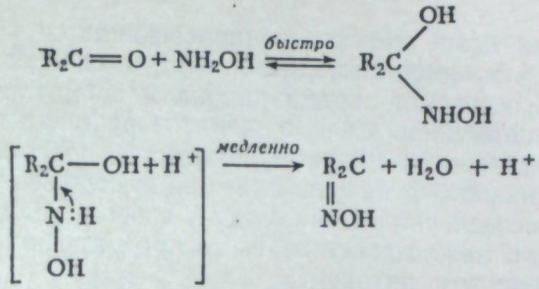


этиловый эфир
диоксималоновой кислоты

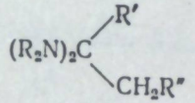
Глиоксаль OHC— CHO в этом отношении, по-видимому, наиболее реакционноспособный из всех альдегидов. Большинство алифатических альдегидов с прямыми цепями образует с водой полугидраты

 [1]

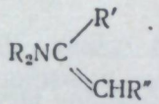
Однако некоторые кетоны с большими замещающими группами практически не взаимодействуют с этими реагентами, вызывающими реакцию присоединения, даже при применении кислотных катализаторов. К этой группе относятся такие соединения, как ацетомезитилен, диизопропилкетон и многие бензофеноны. Имеется также ряд соединений, являющихся продуктами присоединения к карбонильным соединениям, которые теряют элементы воды, образуя ненасыщенные соединения и уменьшая тем самым образование спиртов. Такие соединения содержат электроноакцепторную группу у атома, присоединяющегося к карбонильной группе. К ним относятся гидроксиламин или гидразин со всеми их замещенными производными, такими, как фенилгидразин и семикарбазид. Причиной такого выделения воды на стадии, определяющей скорость реакции, является то, что электроноакцепторная группа облегчает удаление протона из аминогруппы



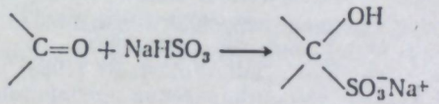
Поэтому реакция останавливается на стадии образования спирта. Аммиак должен был бы образовывать с карбонильным соединением α-аминоспирт, однако последний настолько реакционноспособен, что происходит дальнейшее его изменение [2]. Бензальдегид образует гидробензамид $C_6H_5CH(N=CHC_6H_5)_2$; карбонильные соединения и вторичные амины дают стабильные диаминосоединения



или енамины



1. ИЗ БИСУЛЬФИТА НАТРИЯ

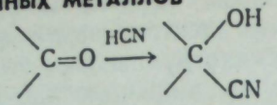


Эти соединения очень часто лишь ограниченно растворимы в растворе реагентов. Их образование служит удобным методом отделения карбонильных соединений от других веществ; после отделения карбонильное соединение регенерируют кислотой или основанием. Большинство альдегидов, метилалкилкетонов, циклогептанон и циклические кетоны с меньшим размером цикла образуют аддукты.

а) Получение *n*-ацетаминобензальдегида (через аддукт с бисульфитом натрия; выход около 60% из *n*-аминобензальдегида, содержащего примеси) [3].

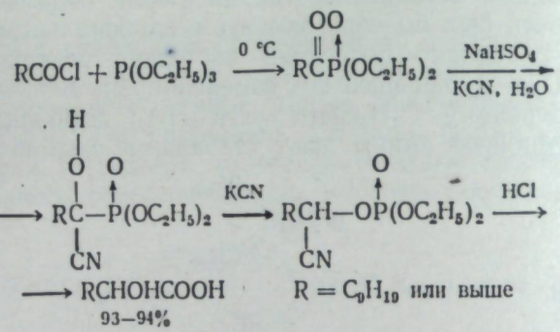
б) Получение циклогептанона (через аддукт с бисульфитом натрия; выход 33—36% из циклогексанона) [4].

2. ИЗ ЦИАНИДОВ ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ



Цианид-ион более эффективно присоединяется к карбонильным соединениям, чем анион бисульфита; этого и следует ожидать ввиду легкости присоединения цианид-аниона к ароматическим кетонам, таким, как ацетофенон. Если в качестве реагента в реакции присоединения применяют цианистый водород, добавляют небольшое количество цианистого натрия или алифатического амина с целью облегчить присоединение. Если следует избегать применения цианистого водорода, можно действовать на продукты присоединения бисульфита цианистым натрием.

Недавно появилось сообщение о необычном присоединении цианида [5]



а) Получение миндальной кислоты (50—52% из аддукта бензальдегида с бисульфитом натрия и водного раствора NaCN) [6].

б) Нитрил гликолевой кислоты, $HOCH_2CN$ (76—80% из формальдегида, цианистого калия и разбавленного раствора серной кислоты) [7].

1. *Klass D. L. et al.*, J. Org. Chem., 28, 3029 (1963).
2. *Hasek R. H. et al.*, J. Org. Chem., 26, 1822 (1961).
3. *Campaigne E. et al.*, Org. Syn., Coll. Vol. 4, 31 (1963).
4. *Де Боэр Т., Бекер Х.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 97.
5. *Okamoto Y. et al.*, Kogyo Kagaku Zasshi, 71, 187 (1968) [C.A., 69, 3288 (1968)].
6. *Корсон Б., Додж, Гаррис, Яу*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 270.
7. *Годри Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 354.

Ж. ПРИСОЕДИНЕНИЕ КАРБАНИОНОВ

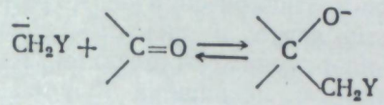
В принципе реакция присоединения карбаниона, приводящая к образованию спирта, проста. Во-первых, должен образоваться карбанион из соединения, содержащего активный водород

$$RONa + CH_3Y \rightleftharpoons ROH + \bar{C}H_2Y$$

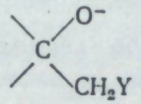
Легкость образования карбаниона зависит от электроноакцепторной способности Y и от стабилизации аниона $\bar{C}H_2Y$ за счет резонанса. Способность Y образовывать анион понижается в ряду

$$NO_2,\ SO_2R,\ CH{=}O,\ \overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}R,\ C{\equiv}N,\ COOR \text{ и } C_6H_5$$

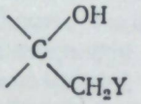
Если фенильная группа присоединена к метилу, то для образования аниона $C_6H_5\bar{C}H_2$ в заметной концентрации необходимо применять сильные основания. Во-вторых, анион должен присоединиться к карбонилу



Для того чтобы получить значительные количества продукта

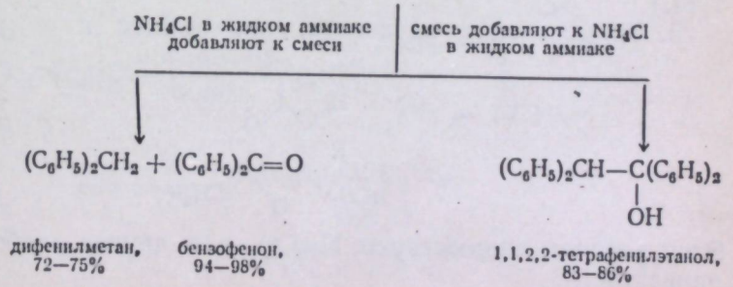


его анион должен быть стабильнее, чем $\bar{C}H_2Y$. Или, иными словами, кислота

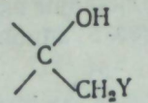


должна быть более кислой, чем CH_3Y. Что касается аддуктов бензофенона и подобных соединений, то здесь наблюдается необычная ситуация. Большие количества основания способствуют образованию аниона, а каталитические количества — образованию продуктов расщепления. Поэтому необходимо принимать меры для того, чтобы анион немедленно превращался в спирт, чтобы предотвратить расщепление [1]

$$(C_6H_5)_2CH_2 + (C_6H_5)_2C{=}O \xrightarrow{NaNH_2} (C_6H_5)_2CH{-}C(C_6H_5)_2O^-$$



Следует учитывать и другой фактор: продукт



имеет бо́льшую склонность дегидратироваться с образованием ненасыщенного соединения $>C=CHY$, особенно в тех случаях, когда гидроксильная группа присоединена ко вторичному или третичному атому углерода. Поскольку водород метиленовой группы имеет сильно выраженный кислотный характер, его удаление после удаления вторичной или третичной спиртовой группы в кислом растворе происходит весьма легко; в щелочном растворе протон может удаляться до или одновременно с отделением гидроксильной группы. Эта глава, таким образом, посвящена получению β-оксисоединений с соблюдением специальных мер или применением благоприятных структурных факторов, позволяющих избежать дегидратации.

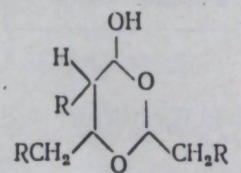
1. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (АЛЬДОЛЕЙ ИЛИ КЕТОЛОВ) ИЛИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ПРОИЗВОДНЫХ КИСЛОТ (РЕАКЦИЯ КЛЯЙЗЕНА — ШМИДТА)

$$RCH_2CHO \xrightarrow{OH^-} RCH_2CHOHCHRCHO$$

Эта реакция детально рассмотрена [2] и обсуждается в гл. 10, разд. Е.3. Кроме специально оговоренных случаев, приведены примеры, взятые из этого обзора. Альдольная конденсация весьма сложна, иногда при ее проведении выбор катализатора и условий в узких пределах определяют успех или неудачу реакции. Наилучшими катализаторами конденсации альдегидов являются основные ионообменные смолы; выходы альдолей, однако, снижаются по мере увеличения длины цепи альдегида. Наиболее эффективным катализатором конденсации кетонов будет метиланилиномагнийбромид в смеси эфира с бензолом. При этом возможны самые разнообразные побочные реакции:

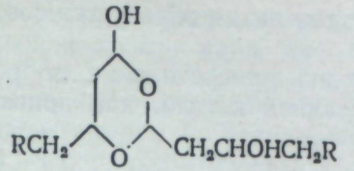
1. Дегидратация альдоля $\longrightarrow RCH_2CH=CRCH=O$ (сводимая к минимуму при применении сильной кислоты и высокой температуры).

2. Тримеризация альдегида, приводящая к



Этой реакции способствуют Na_2CO_3 или другие слабоосновные катализаторы.

3. Димеризация альдоля, в результате которой образуется



Реакция происходит самопроизвольно при стоянии.

4. Реакция, обратная конденсации, дающая $RCH_2CH=O$ (этой реакции способствуют стерические эффекты).

5. Окислительно-восстановительная реакция, в результате которой образуются $RCH_2CHOHCHRCH_2OH + RCH_2CO_2H$ (или другие комбинации окислительно-восстановительных реакций).

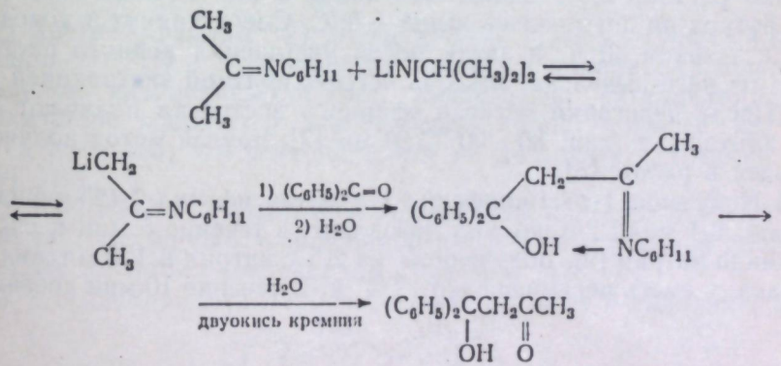
6. Реакция Михаэля и другие реакции.

Хотя альдоли или кетолы легко можно дегидратировать с образованием соответствующих α,β-ненасыщенных соединений, в некоторых случаях, как, например, при хорошо известной реакции Кляйзена — Шмидта, дегидратация происходит в процессе реакции конденсации, причем иногда с очень хорошим выходом [3]

$$C_6H_5CHO + CH_3COC_6H_5 \xrightarrow[\text{вода, спирт, 15—30 °C}]{NaOH} \underset{\text{бензальацетофенон, 85\%}}{C_6H_5CH=CHCOC_6H_5}$$

Эта реакция протекает при конденсации альдегида, не содержащего атомов углерода в α-положении, с алифатическим альдегидом или кетоном, обычно при проведении реакции в слабощелочной среде.

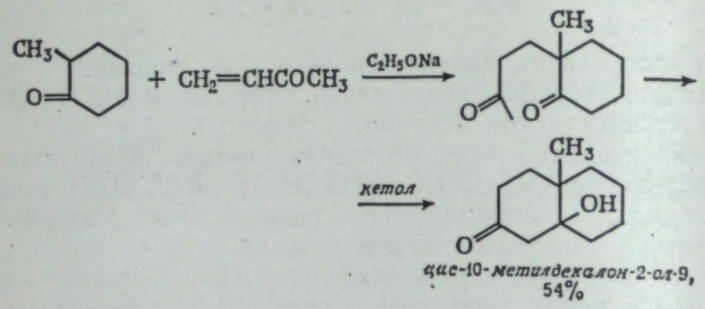
Смешанные альдегиды или кетоны или их комбинации склонны к образованию смесей продуктов, за исключением комбинации карбонильных соединений с формальдегидом (разд. Ж.2). Возможно применение и других комбинаций, если можно удовлетвориться плохими выходами. Однако направленный альдольный синтез Виттига очень расширяет область применения смешанных карбонильных соединений [4]



4,4-дифенил-4-оксибутанон-2, 68%, т. пл. 85 °C

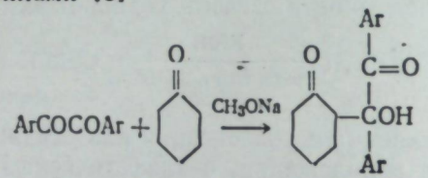
Применение для гидролиза кислоты приводит к дегидратации продукта, а с алюмогидридом лития образуется соответствующий β-аминоспирт.

В некоторых случаях присоединение по реакции Михаэля сопровождается конденсацией кетола, как показано ниже [5]:



цис-10-*метилдекалон*-2-*ол*-9, 54%

При некоторых реакциях циклические кетоны могут конденсироваться с бензилами [6]

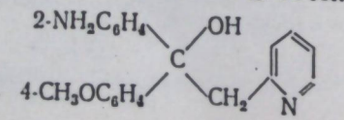


70—90%

Приведен также пример конденсации альдегидов и производных кислот, приводящей к образованию спиртов, хотя и не являющейся конденсацией кетола (пример в).

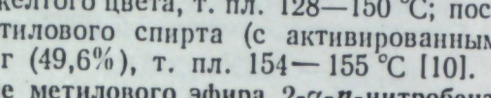
а) Получение альдоля, $CH_3CHOHCH_2CH{=}O$. К 200 г смеси воды со льдом прибавляют 100 г ацетальдегида и охлаждают до —12 °С при механическом перемешивании. К смеси медленно прибавляют раствор 2,5 г цианистого калия в 100 мл воды так, чтобы температура не повышалась выше —8 °С. Смесь хранят в холодильнике в течение 30 ч, а затем после насыщения водного раствора солью из него выделяют альдоль четырехкратной экстракцией эфиром. После перегонки остатка эфирного экстракта получают 40—50 г альдоля, т. кип. 80—90 °С/20 мм [7]; другой метод получения приведен в работе [8].

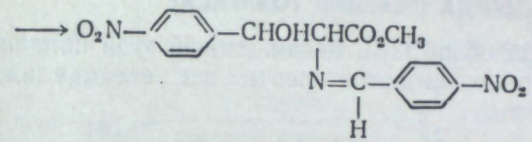
б) Получение 1-*о*-аминофенил-1-*п*-метоксифенил-2-(2′-пиридил)-этанола. 0,1 моля 2-пиколина добавляют в течение 5 мин к суспензии амида натрия [9], полученной из 2,5 г натрия в 150 мл жидкого аммиака, и смесь перемешивают 1/4 ч. В течение 10 мин добавляют

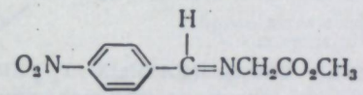


0,05 моля 2-амино-4′-метоксибензофенона в 5 мл пиколина и 40 мл сухого эфира и смесь перемешивают в течение 4 ч. После этого аммиаку дают испариться и остаток разлагают 100 мл эфира и 30 мл воды. Получают 10,8 г 1-*о*-аминофенил-1-*п*-метоксифенил-2-(2′-пиридил)этанола желтого цвета, т. пл. 128—150 °С; после перекристаллизации из метилового спирта (с активированным углем) выход составляет 8,0 г (49,6%), т. пл. 154—155 °С [10].

в) Получение метилового эфира 2-α-*п*-нитробензилиденамино-3-окси-3-(*п*-нитрофенил)пропионовой кислоты. При стоянии метанольного раствора смеси 7,5 г *п*-нитробензальдегида и 2,3 г метилового эфира аминоуксусной кислоты (глицина) из него выпадает в осадок 9 г продукта, который после перекристаллизации из изопропилового спирта плавится при 160 °С. Полученное шиффово основание гидролизуют метанольным раствором соляной кислоты. Активный водород эфира глицина несомненно активируется образующимся в качестве промежуточного соединения шиффовым основанием. Получена *эритро*-форма фенилсерина (α-амино-β-оксипропионовая кислота), однако с избытком метилового эфира глицина преобладает *трео*-форма [11].



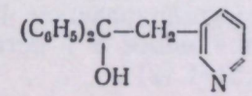




г) Другие примеры. *1) Диацетоновый спирт* (4-окси-4-метилпентанон-2) (71% при кипячении ацетона в аппарате Сокслета, заполненном гидроокисью бария, являющейся катализатором; на катализаторе образуется диацетоновый спирт, который экстрагируется ацетоном; эта реакция почти не протекает с другими кетонами) [12].

2) 2,2-Диметил-3-окси-3-фенилпропионовая кислота (33% из бензальдегида, ангидрида изомасляной кислоты и натриевой соли изомасляной кислоты; конденсация Перкина) [13].

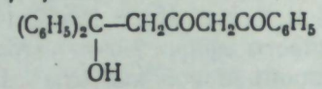
3) 1,1-Дифенил-2-(3-пиридил)этанол (27% из 3-пиколина, амида



калия и бензофенона; вследствие того что атом водорода в 3-пиколине не очень активен, необходимо применять катализатор, являющийся сильным основанием) [14].

4) 1-Нитрооктанол-2 (95% из гептальдегида, нитрометана, едкого кали и метилового спирта при 70 °С в течение 24 ч) [15].

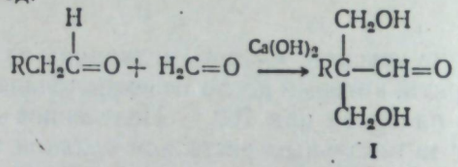
5) 1-Окси-1,1,5-трифенилпентандион-3,5 (73% из дианиона бензилацетона $C_6H_5\bar{C}OCHCO\bar{C}H_2$ и бензофенона) [16].



6) 5-Окси-2,4,4-триметилоктанон-3 (81% из бутаналя, диизопропилкетона и N-метиланилино-N-магнийбромида в бензоле; если только кетон не вступает в реакцию самоконденсации, реакции этого типа идут хорошо) [17].

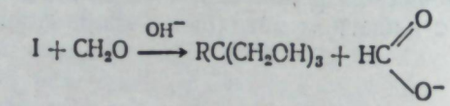
2. ИЗ ФОРМАЛЬДЕГИДА (РЕАКЦИЯ ТОЛЛЕНСА)

Опубликован обзор [18], посвященный этой конденсации. К формальдегиду присоединяются почти все соединения, содержащие активный водород.



I

При применении избытка формальдегида и продолжительном нагревании происходит перекрестная реакция Канниццаро



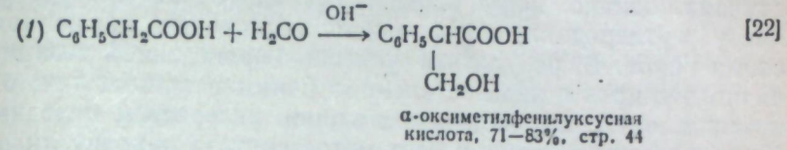
Присоединяется столько оксиметильных групп, сколько имеется активных атомов водорода, но в некоторых случаях можно ввести всего одну группу, контролируя концентрацию формальдегида.

а) Получение пентаэритрита, $C(CH_2OH)_4$ (73,5% из ацетальдегида) [19].

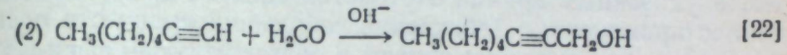
б) Получение 1,1,1-триметилолэтана (94—95% из пропионового альдегида) [20].

в) Получение 2-(2-оксиэтил)пиридина. В автоклав загружают 427 г (4,5 моля) 2-пиколина и 23 г (0,73 моля) параформальдегида в молярном отношении 6 : 1 и смесь перемешивают в течение 4 ч при 165 °С. Из реакционной смеси получают 60 г 2-(2-оксиэтил)-пиридина; выход составляет 64% по сравнению с выходами 33—38% при проведении реакции с метилпиразином. При перегонке продукта в перегонном кубе остается менее 5 г остатка; т. кип. продукта 110—114 °С/10 мм, n_D^{20} 1,5374 [21].

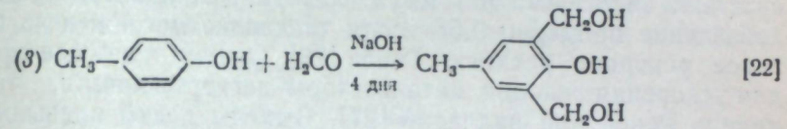
г) Другие примеры (примеры, если не оговорено особо, из работы [22], которая представляет собой полезный справочник по реакциям присоединения молекул с одним атомом углерода к другим соединениям):



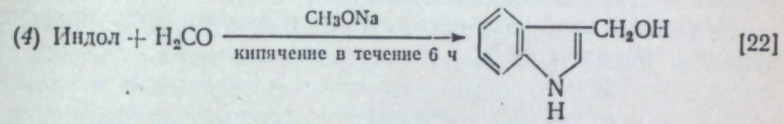
α-оксиметилфенилуксусная кислота, 71—83%, стр. 44 [22]



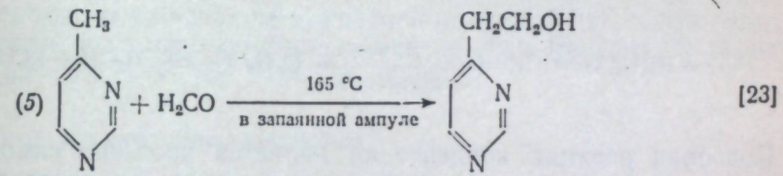
октин-2-ол-1,57%, стр. 47 [22]



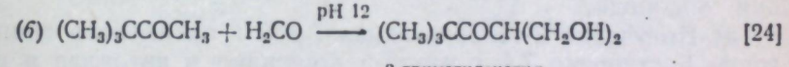
2,6-ди(оксиметил)-4-крезол, 91%, стр. 171 [22]



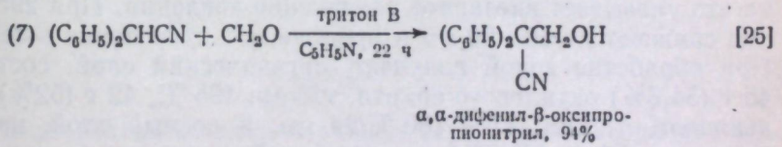
3-индолметанол, 82% стр. 171 [22]



4-(β-оксиэтил)пиримидин, конверсия 87% [23]

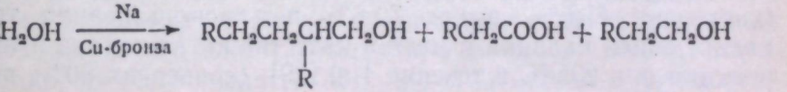


2-триметилацетил-пропандиол-1,3, 10% [24]



α,α-дифенил-β-оксипропионитрил, 94% [25]

3. ИЗ СПИРТОВ (РЕАКЦИЯ ГЕРБЕ)



Эта реакция происходит при высоком давлении для первичных спиртов, не имеющих разветвления в α-положении, поскольку промежуточным соединением, получающимся из соответствующего альдоля, является, по-видимому, α,β-ненасыщенный альдегид. В тех случаях, однако, когда в одном из спиртов отсутствует разветвление у α-углеродного атома, может происходить смешанная конденсация Гербе. В результате успешно проведенной реакции из первичного спирта с неразветвленной цепью получают также карбоновую кислоту с тем же числом атомов углерода и исходный спирт. Из-за указанных причин этот метод синтеза находит лишь ограниченное применение. Добавление небольших количеств медной бронзы подавляет окисление спирта в соответствующую кислоту в присутствии алкоголята натрия. В литературе имеются сведения, что добавление примерно 0,5% соли трехвалентного железа более чем вдвое ускоряет реакцию Гербе [26]. Однако наиболее эффективны для ускорения реакции катализаторы дегидрирования, такие, как никель Ренея или палладий [27]. Выходы редко превышают 70%, если считать, что 3 моля более низкомолекулярного спирта дают 1 моль более высокомолекулярного спирта [28].

Механизм этой реакции сложен и может быть представлен следующим образом [27]:

$$RCH_2CH_2OH \xrightarrow{\text{основание}} RCH_2CH{=}O + H_2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow RCH_2CH{=}\overset{\displaystyle R}{\underset{|}{C}}CH{=}O \xrightarrow[RCH_2CH_2OH]{H_2\ \text{или}} RCH_2CH_2CHRCH_2OH + RCH_2CH{=}O$$

Подобная реакция конденсации является частично саморазвивающейся. Добавление ненасыщенного альдегида увеличивает скорость дегидрирования, но снижает количество выделяющегося в реакции водорода.

а) Получение 2-гексилдеканола. 130 г октилового спирта, в котором растворено 7,6 г натрия, помещают в автоклав и нагревают в присутствии 0,6 г медной бронзы. Реакция происходит при 210 °С, на что указывает внезапное увеличение давления. При 295 °С давление снижают до 50—60 мм и продолжают нагревание в течение 5 ч. При обработке водой получают органический слой, состоящий из 45 г (34,6%) октилового спирта, т. кип. 195 °С, 42 г (52%) 2-гексилдеканола, т. кип. 170—180 °С/24 мм, и водный слой, из которого выделяют 34 г (70,8%) *н*-каприловой кислоты, т. кип. 120—125 °С/10 мм [28].

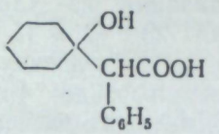
б) Другие примеры. *1) 2-Этилгексанол из н-бутилового спирта* (конверсия 41,5%, выход 72,6% при использовании трифосфата калия, окиси кальция и меди в качестве катализатора и проведении реакции при 295 °С в течение 4 ч) [29]; (конверсия 80%, выход 44%

при нагревании бутилового спирта, натрия, окиси кальция и никеля Ренея до температуры кипения в течение 20 ч вместо применения давления) [30].

4. ИЗ ФЕНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ (РЕАКЦИЯ ИВАНОВА)

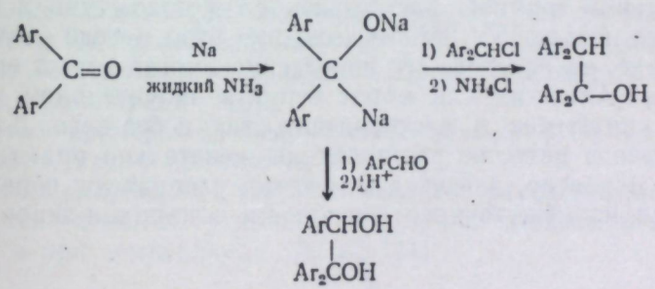
Реактив Иванова — весьма специфичный реактив, получаемый при действии фенилацетата натрия на изопропилмагнийхлорид, в результате чего образуется дианион $C_6H_5\overline{C}H\overline{C}O_2$. Этот дианион легко присоединяется к кетонам, образуя β-оксикислоты. Недавно было показано, что фенилуксусную кислоту легче превратить в дианион действием амида лития в жидком аммиаке.

а) Получение α-(1-оксициклогексил)-α-фенилуксусной кислоты. На 0,2 моля амида лития в 250 мл жидкого аммиака действуют



0,1 моля фенилуксусной кислоты в 70 мл жидкого аммиака. К образующемуся раствору зеленого или черного цвета добавляют 0,1 моля циклогексанона в 50 мл эфира, после чего образуется белый осадок. Через 15 мин аммиак удаляют и добавляют 300 мл эфира. После встряхивания эфирной суспензии с 10%-ным водным раствором соляной кислоты, высушивания и упаривания получают сырую кислоту, которая после перекристаллизации из этилового спирта весит 21—22 г (90—93%), т. пл. 143—144 °С [31].

5. ИЗ КЕТИЛОВ И ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ



Одно- и двухатомные спирты можно синтезировать при взаимодействии аддукта щелочного металла с ароматическим кетоном в жидком аммиаке с различными реагентами [32]. Такие галогенпроизводные, как хлористый бензил и хлористый бензгидрил, при присоединении к кетилам образуют одноатомные спирты; альдегиды, например бензальдегид, дают 1,2-гликоли, а двуокись углерода образует α-оксикарбоновые кислоты [33]. Аддукты кетона с двумя ато-

мами натрия образуются легче, чем аддукты с калием. Выходы одно- и двухатомных спиртов составляют от 76 до 91%. Выход бензиловой кислоты из аддукта с натрием равен 60—65%.

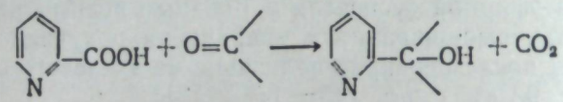
а) Получение 1,1,2,2-тетрафенилэтанола. *1) Динатрийбензофенон.* Раствор 18,2 г бензофенона в 50 мл безводного эфира добавляют при перемешивании к раствору 4,8 г натрия в 250 мл жидкого аммиака. Раствор, цвет которого изменяется от синего до пурпурного и наконец становится черным, содержит 0,1 моля динатрийбензофенона.

2) 1,1,2,2-Тетрафенилэтанол. 20,3 г хлористого бензгидрила в 50 мл безводного эфира добавляют к раствору динатрийбензофенона до образования осадка. После удаления аммиака его заменяют 200 мл эфира и образовавшуюся суспензию выливают при перемешивании в 100 мл насыщенного раствора NH_4Cl. Образующийся осадок при перекристаллизации из хлористого метилена дает 28,7 г (82%) спирта, т. пл. 238—239 °С [32].

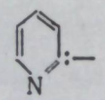
б) Другие примеры. *1) 1,1,2-Трифенилэтандиол-1,2* (91% из динатрийбензофенона и бензальдегида) [32].

2) Фенил-2-пиридил-β-диметиламиноэтилкарбинол (80% из фенил-2-пиридилкетона и β-диметиламиноэтилхлорида) [34].

6. ИЗ α (или γ)-ПИРИДИЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (РЕАКЦИЯ ГАММИКА)



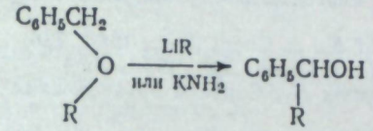
Этот метод специально применяется для синтеза карбинолов в ряду N-гетероциклов. Он применим только к кислотам с карбоксильной группой, расположенной в положении 2 или 4 пиридинового кольца [35, 36]. Выходы при этом методе синтеза получают низкие, но простота его проведения иногда делает его привлекательным. Альдегид или кетон берут в значительном избытке и проводят синтез как в растворителе, так и без него. Для некоторых случаев в качестве растворителя желательно применять *п*-цимол [37]. Вероятно, альдегид или кетон улавливают образующийся в качестве промежуточного соединения α-пиридил-анион



а) Получение 2-пиридил-*п*-толилкарбинола. Смешивают 100 г пиколиновой кислоты, 600 г *п*-толуилового альдегида и 600 мл *п*-цимола и смесь кипятят при перемешивании в течение 6 ч в атмосфере азота. После прекращения выделения двуокиси углерода раствор охлаждают и экстрагируют несколькими порциями разбавленной соляной кислоты. При добавлении газообразного аммиака к слою водного раствора кислоты образуется масло, которое переводят в эфирный слой и затем выделяют обычным образом. В результате получают 79 г (49%) 2-пиридил-*п*-толилкарбинола, т. кип. 146—152 °С/1 мм [37].

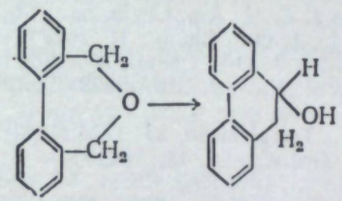
б) Получение фенил-α-пиридилкарбинола (54% из α-пиколиновой кислоты и бензальдегида в кипящем цимоле) [38].

7. ИЗ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ (ПЕРЕГРУППИРОВКА ВИТТИГА)



Этот метод синтеза имеет ограниченное значение, но недавно он был применен для получения вторичных и третичных спиртов ароматических углеводородов. Для осуществления перегруппировки более эффективным реагентом, чем алкиллитий, является, по-видимому, амид калия [39]. Выходы получают разные — от плохих до хороших.

а) Получение 9-окси-9,10-дигидрофенантрена. Раствор 19,6 г дифенана в 75 мл эфира добавляют в течение 5 мин к суспензии



0,2 моля амида калия в 250 мл жидкого аммиака при перемешивании. По истечении часа добавляют избыток NH_4Cl и дают аммиаку испариться. Из остатка при экстракции эфиром выделяют 18,1 г (92%) оксидигидрофенантрена [40].

б) Другие примеры. *1) Бензилфенилкарбинол* (61% из дибензилового эфира, как в примере а) [39].

2) 9-Бензилфлуоренол-9 (70% из бензил-9-флуоренилового эфира и *н*-бутилата натрия в бутиловом спирте при взаимодействии в течение 2,5 ч при температуре 120 °С) [41].

8. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ (РЕАКЦИЯ КНЕВЕНАГЕЛЯ) ИЛИ НЕНАСЫЩЕННЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ (РЕАКЦИЯ МИХАЭЛЯ) СОЕДИНЕНИЙ

Иногда эти реакции приводят к образованию спиртов, но, поскольку реакция конденсации Михаэля чаще дает кетоны, а реакция Кневенагеля — сложные эфиры, первая из них рассмотрена в гл. 11, разд. Ж.3, а вторая — в гл. 14, «Сложные эфиры», разд. В.4.

1. *Hamrick P. J., Hauser C. R.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 3144 (1959).
2. *Nielsen A. T., Houlihan W. S.*, Org. Reactions, **16**, 1 (1968).
3. *Колер Э. П., Чадвелл Х. М.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 77.
4. *Wittig G.*, Record Chem. Progr. (Kresge-Hooker Sci. Lib.), 28, 45 (1967).
5. *Marshall J. A., Fanta W. I.*, J. Org. Chem., **29**, 2501 (1964); *Ross N. C., Levine R.*, ibid., **29**, 2341 (1964).
6. *Allen C. F. H., Van Allan J. A.*, J. Org. Chem., **16**, 716 (1951).
7. *Хиккинботтом В.*, Реакции органических соединений, ГОНТИ НКТП, М., 1939, стр. 190.
8. *Nielsen A. T., Houlihan W. S.*, Org. Reactions, **16**, 80 (1968).
9. *Физер Л., Физер М.*, Реагенты для органического синтеза, т. I, изд-во «Мир», М., 1970, стр. 58.
10. *Nunn A. J., Schofield K.*, J. Chem. Soc., **1953**, 716.
11. *Bergmann E. D. et al.*, J. Chem. Soc., **1953**, 2564.
12. *Конант Дж. Б., Тэттл Н.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 184.
13. *Hauser C. R., Breslow D.*, J. Am. Chem. Soc., **61**, 793 (1939).
14. *Miller A. D., Levine R.*, J. Org. Chem., **24**, 1364 (1959).
15. *Mathieu J., Allais A.*, Cahier de Synthese Organique, Vol. 1, Masson, Boulevard Saint-Germain, Paris, 1957, p. 58.
16. *Light R. J., Hauser C. R.*, J. Org. Chem., **26**, 1716 (1961).
17. *Nielsen A. T. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 4696 (1951).
18. *Гейсман Т. А.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1950, сб. 2, стр. 160.
19. [18], стр. 123.
20. *Laemmle G. J. et al.*, Ind. Eng. Chem., **52**, 33 (1960).
21. *Kitchen L. J., Hanson E. S.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 1838 (1951).
22. [15], Vol. 1.
23. *Overberger C. G., Kogon I. C.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 1879 (1954).
24. *Moore D. R., Oroslan A.*, J. Org. Chem., **31**, 2620 (1966).
25. *Avramoff M., Sprinzak Y.*, J. Org. Chem., **26**, 1284 (1961).
26. *Gull N. L., Martzweiller J. K.*, пат. США 2829177, 1/IV, 1959 [C.A., **52**, 15564 (1958)].
27. *Veibel S., Nielsen J. I.*, Tetrahedron, **23**, 1723 (1967).
28. *Weizmann Ch. et al.* J. Org. Chem., **15**, 54 (1950).
29. *Miller R. E., Bennett G. E.*, Ind. Eng. Chem., **53**, 33 (1961).
30. *Bolle J., Bourgeois L.*, Compt. Rend., **233**, 1466 (1951).
31. *Hamrick P. J., Jr., Hauser C. R.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 1957 (1960).
32. *Hamrick P. J. Jr., Hauser C. R.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 493 (1959).
33. *Selman S., Easthman J. F.*, J. Org. Chem., **30**, 3804 (1965).
34. *Miocque M., Fauran C.*, Compt. Rend., **259**, 408 (1964).
35. *Hammick D. LL. et al.*, J. Chem. Soc., **1937**, 1724; **1939**, 809.
36. *Mislow K.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 2559 (1947).
37. *Sperber N. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 887 (1949).
38. *Cantrell N. H., Brown E. V.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 1489 (1953).
39. *Hauser C. R., Kantor S. W.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 1437 (1951).
40. *Hauser C. R. et al.*, J. Org. Chem., **18**, 801 (1953).
41. *Cast J. et al.*, J. Chem. Soc., **1960**, 3521.

Глава 5

ФЕНОЛЫ

А. СОЛЬВОЛИЗ

1. ИЗ СОЛЕЙ АРИЛСУЛЬФОКИСЛОТ

$$ArSO_2ONa \xrightarrow[KOH]{NaOH} ArONa \xrightarrow[H_2O]{H^+} ArOH$$

Одним из промышленных методов получения фенолов является метод щелочного плавления — плавление солей щелочных металлов арилсульфокислот со щелочью в присутствии небольшого количества воды [1]. Иногда для поддержания реакционной смеси в жидком состоянии необходимо добавлять воду [2], а в некоторых случаях недостаточно применения одного только едкого натра [3]. В таких случаях применяют или едкий кали или смесь едкого натра и едкого кали. Максимальные выходы обычно получают при температурах 200—350 °С. Получаемый при щелочном плавлении феноля́т легко превращают в свободный фенол при подкислении минеральной кислотой. Выходы составляют 65—85%. Этот метод получения фенолов не всегда применим к арилсульфонатам, содержащим такие заместители, как хлор-, нитро- и карбоксигруппы, иногда разрушающиеся под действием высокой температуры и щелочности.

а) Получение *п*-крезола (63—72% из *п*-толуолсульфоната натрия и смеси едкого натра и едкого кали при 230—330 °С с последующим подкислением) [3].

б) Другие примеры. *1) 1,5-Диоксинафталин* (83% из 1,5-нафталиндисульфоната натрия и едкого натра при 340 °С. При проведении процесса в шаровой мельнице смесь все время тщательно перемешивается, и в таких условиях достаточно низкого соотношения компонентов — 6 молей едкого натра на 1 моль дисульфоната) [4].

2) Резорцин (количественный выход получается при взаимодействии примерно 1 г *м*-бензолдисульфоната натрия и 3 г едкого натра при 320 °С в течение 2—3 ч в атмосфере азота. Образование дисульфонатов с последующим щелочным плавлением является потенциальным источником получения 1,3-диоксиаренов) [5]. В этой реакции, по-видимому, в качестве промежуточного соединения образуется дегидробензол, поскольку из смеси изомеров бензолдисульфоната натрия получается резорцин [6].

2. ИЗ ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ

$$ArCl \xrightarrow{NaOH} ArOH$$

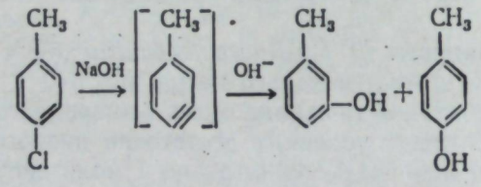
Реакция замещения атома галогена в арилгалогенпроизводных является одним из промышленных способов получения фенола

(процесс фирмы «Dow»). Однако в лабораторных условиях [1] этой реакцией не пользуются, поскольку для ее проведения требуется температура 200 °С, давление 280 атм, а также приспособление для подачи реакционной смеси в автоклав.

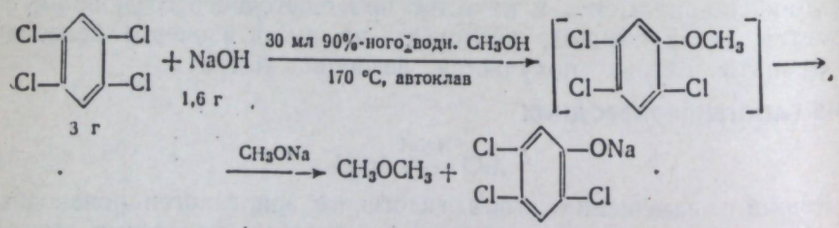
Основной побочный продукт этой реакции — дифениловый эфир, который можно добавлять в реакционную смесь в самом начале реакции, для того чтобы подавить его дальнейшее образование. Как побочные продукты получают также 4-оксидифенил (и следы 2- и 3-изомеров), 2,6-дифенилфенол, 2- и 4-феноксидифенил и углеводороды, в том числе трифенилен. Некоторые из этих соединений, по-видимому, есть результат промежуточного образования дегидробензола [7]. Вполне вероятно, что при температуре около 340 °С главным направлением реакции щелочного плавления всякого арилхлорида или бромида с едкой щелочью является образование дегидробензола, в то время как при 250 °С или при более низкой температуре происходит главным образом прямое замещение, о чем свидетельствует поведение *п*-хлортолуола в 4 М водном растворе едкого натра [6].

Температура, °С	Выход, %	Крезолы, %	
		м	*п*
340	59	50,4	49,6
250	12	14,4	85,6

Если бы реакция шла исключительно через образование дегидробензола, следовало бы ожидать примерно равного выхода *м*- и *п*-крезолов



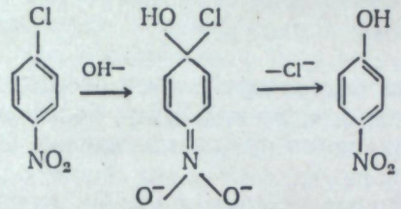
Есть доказательства, позволяющие предполагать, что при проведении сольволиза арилгалогенпроизводного в спиртовых растворителях сначала образуется эфир, а затем замещаются алкоксигруппы [8]



2,4,5-трихлорфенолят натрия

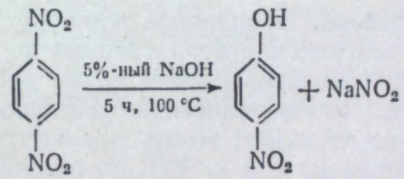
В этих же условиях в водном растворе едкого натра не происходит гидролиза 1,2,4,5-тетрахлорбензола; кроме того, было показано, что 2,4,5-трихлоранизол омыляется с образованием соответствующего фенола при взаимодействии с метилатом натрия в метиловом спирте (другие примеры такого омыления см. в разд. А.4). Если в *о*- или *п*-положении расположен электроотрицательный заместитель, галоген становится более подвижным и легче замещается. Так, например, *п*-нитрохлорбензол дает фенол с 15%-ным раствором едкого натра при 160 °С, для превращения 2,4-динитрохлорбензола нужен лишь водный раствор карбоната натрия при 130 °С, а 2,4,6-тринитрохлорбензол превращается просто в теплой воде [9]. Этот метод находит лишь ограниченное лабораторное применение, хотя в нескольких случаях получены хорошие выходы.

При наличии электроноакцепторных заместителей механизм реакции, несомненно, представляет собой нуклеофильное замещение



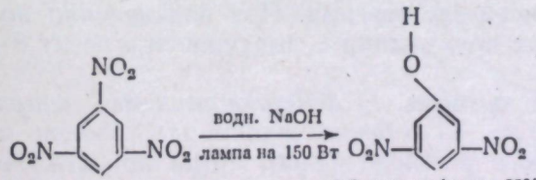
п-нитрофенол

При этом легкость замещения галогена убывает в ряду F > Cl > > Br > I. Можно также заместить и другие группы, такие, как нитро-, сульфо- и даже аминогруппу, если в *о*- или *п*-положении к ним находится электроноакцепторная группа [10]



п-нитрофенол, выход 75—80% после подкисления

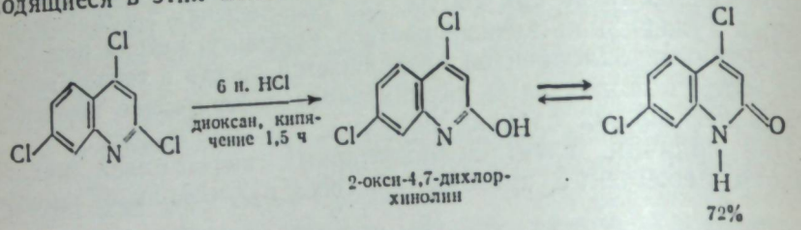
Кроме замещения *о*- или *п*-активированных нитрогрупп, на свету можно осуществить замещение *м*-нитрогрупп [11]



3,5-динитрофенол, 95%

Темно-красный раствор быстро обесцвечивается. В отсутствие света образуется некоторое количество 3,5-динитрофенола, пикриновой кислоты и других продуктоз.

Электроноакцепторные диазониевые, циано-, карбоксильные и карбонильные группы активируют *о*- и *п*-положения. В пиридине или хинолине α- или γ-положения по отношению к атому азота активированы в такой степени, что можно заместить многие группы, находящиеся в этих положениях [12]



При взаимодействии с нуклеофильными агентами соединение с атомом хлора в положении 4, по-видимому, более активно, чем 2-хлорзамещенное. Активируются также положения 2- и 5-бензохинонов (пример в.2).

По другому промышленному способу гидролиз хлорбензолов осуществляется по процессу, известному под названием процесса Праля (ошибочно именуемому процессом Рашига) [13]

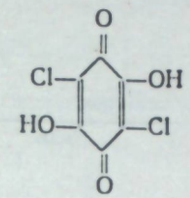
$$C_6H_5Cl + H_2O \xrightarrow[\text{слой } Ca_3(PO_4)_2+Cu \text{ или пирофосфат Mn}]{\text{высокая температура,}} C_6H_5OH + HCl$$

а) Получение фенола. Продажный *трет*-бутилат калия в смеси ДМСО и *трет*-бутилового спирта нагревают до 125—130 °С при перемешивании магнитной мешалкой и сразу добавляют весь бромбензол. Начавшуюся экзотермическую реакцию через минуту прерывают смесью воды со льдом; выход *трет*-бутилфенилового эфира 42—46%. Эфир нагревают с 6 н. HCl до полного растворения, при этом образуется фенол. Продукт выделяют в виде трибромпроизводного, но его можно выделить и непосредственно путем непрерывной экстракции [14].

б) Получение 2,4-динитрофенола. 2,4-Динитрохлорбензол в количестве 10 г кипятят с 15 г безводного карбоната натрия в 150 мл воды до полного растворения. При подкислении получают осадок, который после промывания и высушивания весит 8 г (90%), т. пл. 114 °С [15].

в) Другие примеры. *1) 3-Псевдокуминовый спирт* (2,3,6-триметилфенол) (82% из 3-бромпсевдокумола, закиси меди, порошка меди и водного раствора едкого натра под давлением при 275 °С в течение 3 ч) [16].

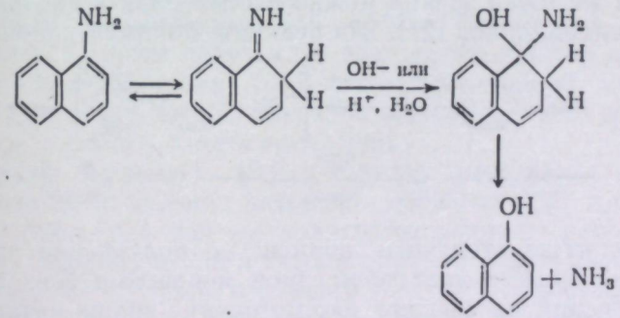
2) Хлораниловая кислота (73% в виде дигидрата из 10 г хлоранила и 9 г NaOH в 260 мл воды при нагревании до 70—80 °С в течение 2 ч с последующим подкислением соляной кислотой. Сырой продукт, перекристаллизованный из воды, получают



в виде дигидрата, состоящего из красных чешуек с т. пл. 283—284 °С, с сильнокислой реакцией) [17]. Этот синтез был повторен одним из авторов. При нагревании реакционной смеси на паровой бане в течение ночи она сильно темнела и из нее выделялся твердый осадок. После подкисления и фильтрования выход красного порошка составлял 80%. Его растворяли в 15 ч. изопропилового спирта, профильтровывали горячим и фильтрат обрабатывали 1,5 ч. концентрированной соляной кислоты. По охлаждении выпадали яркие оранжево-красные чешуйки; выход составлял 60%. Концентрирование маточного раствора дало дополнительный выход кристаллов 15%.

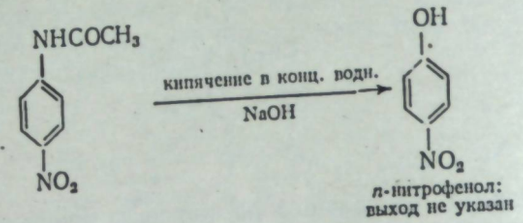
3. ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ (В ТОМ ЧИСЛЕ ПО РЕАКЦИИ БУХЕРЕРА)

Гидролиз ароматических аминов не является общей реакцией, но все же он более распространен, чем об этом можно судить по ряду примеров, приводимых в литературе. Электроноакцепторные группы, находящиеся в *о*- и *п*-положениях, и в этом случае облегчают реакцию. Кроме того, гидролизу подвержены полициклические ароматические и некоторые гетероциклические амины, так как по мере возрастания аннелирования возрастает вклад таутомерной иминоформы



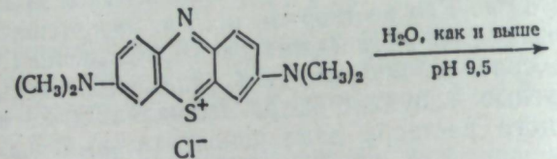
Анилин нельзя гидролизовать в сравнительно простых условиях с образованием фенола, однако α-нафтиламин можно количественно

превратить в α-нафтол при 200 °С под действием 5%-ного водного раствора серной кислоты. β-Нафтол можно получить гидролизом β-нафтиламина при 100 °С действием фосфорноватистой или сернистой кислоты [18]. Нитроанилины лучше всего гидролизовать через их N-ацетилпроизводные [19]

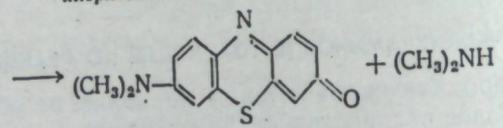


п-нитрофенол: выход не указан

При благоприятной структуре гидролиз легко можно осуществить так, как показано ниже [20]:



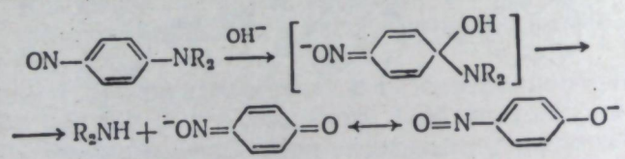
хлорметиленовый синий



метиленовый фиолетовый

Протекание этой реакции отчасти объясняется нестабильностью гидроокиси сульфония или, в более общем виде, тем, что переход $S^{III} \longrightarrow S^{II}$ (в щелочном растворе) сопровождается выделением энергии.

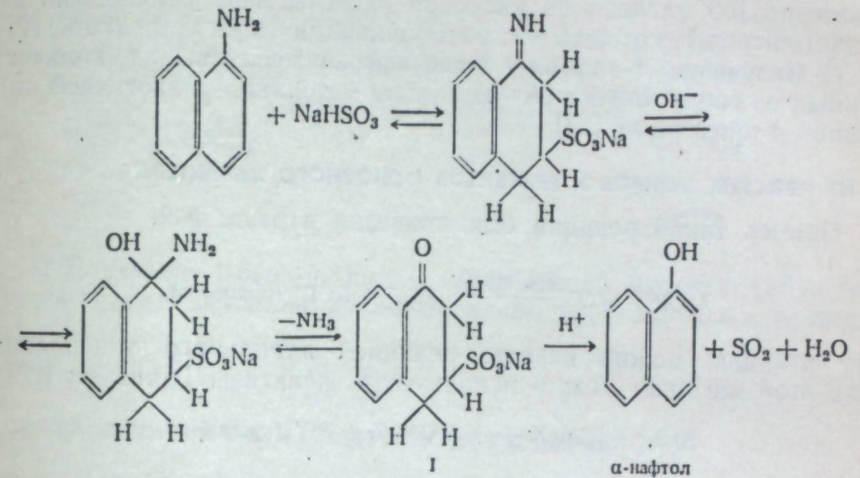
С этой же точки зрения можно рассматривать разложение *п*-нитрозодиалкиланилинов [21]. Эта реакция является хорошо известным



методом синтеза вторичных аминов, но получаемое ароматическое соединение представляет собой анион монооксима бензохинона, или, с точки зрения настоящего рассмотрения, анион нитрозофенола.

Реакция Бухерера [22] — это гидролиз ароматического амина, катализируемый добавлением бисульфита натрия, или обратный

процесс. Образующийся аддукт благоприятствует присоединению нуклеофила к иминоформе, как показано на следующей схеме:



I α-нафтол

Этот механизм отличается от механизма, приведенного в обзорной статье о реакции Бухерера [23], где рассматривалось присоединение бисульфита натрия к тому же атому углерода, что и аминогруппы. Ввиду того что продукт присоединения бисульфита натрия к α-нафтолу (I), как было показано, имеет все химические свойства, характерные для кетона [24], более правдоподобен приведенный механизм. Поскольку реакция обратима, можно также получать амины из фенолов. Аддукты (продукты присоединения) с бисульфитом натрия образуют только нафтиламины, *м*-диаминобензолы и некоторые гетероциклические амины, что значительно ограничивает применимость реакции Бухерера.

а) Получение 1-нитронафтола-2 (88—89% из 0,435 моля 1-нитро-2-ацетаминонафталина при кипячении с обратным холодильником в течение 6—7 ч в 2,7 л воды, содержащей 2,8 моля едкого натра, и последующем подкислении) [25].

б) Получение флороглюцина (46—53% в расчете на 2,4,6-тринитробензойную кислоту получают в виде дигидрата при кипячении с обратным холодильником 2,4,6-триаминобензойной кислоты в водном растворе едкого натра в инертной атмосфере, затем концентрируют раствор и слегка подкисляют) [26].

в) Получение антрола-1. 19,3 г сырого 1-антрамина в 100 мл этилового спирта осаждают, медленно добавляя 200 мл горячей воды. Затем добавляют 280 мл концентрированного раствора технического бисульфита натрия и кипятят смесь с обратным холодильником в течение 24 ч. Нерастворившийся остаток отфильтровывают, а фильтрат обрабатывают концентрированным водным раствором едкого натра до тех пор, пока тиазоловая бумага не будет окрашиваться в красный цвет (для этого нужно около 200 мл щелочи).

Кипячением в течение часа удаляют основное количество аммиака. После охлаждения и фильтрования фильтрат сразу подкисляют примерно 100 мл ледяной уксусной кислоты. При охлаждении выпадает антрол-1, который после высушивания весит 18,6 г (96%) [27].

г) Получение 1-нафтол-4,8-дисульфокислоты (выход количественный из соответствующего амина по методике, аналогичной описанной в примере в) [28].

4. ИЗ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ И РЕАГЕНТОВ ОСНОВНОГО ХАРАКТЕРА

Пример такой реакции был приведен в разд. А.2.

$$ArOR + R'O^- \xrightarrow{150-200\ ^\circ C} ArO^- + ROR' \text{ (пример а)}.$$

Эту реакцию можно назвать реакцией алкильного отщепления. Для этой же цели можно использовать реактивы Гриньяра [29]

$$ArOR + R'MgX \longrightarrow ArOMgX + RR' \text{ (пример б)}$$

Ион гидроксила может расщеплять ароматические эфиры

$$ArOR + OH^- \xrightarrow{\text{выше } 200\ ^\circ C} ArO^- + ROH \text{ (пример в)}.$$

В этом случае число примеров весьма ограничено, так как для этой реакции нужны более высокие температуры.

Кроме указанных реагентов, в качестве оснований применяли натрий и бутиловый спирт (для бензилфениловых эфиров) [30] и натрий или смесь натрия и калия в жидком аммиаке [31]. Мягким расщепляющим агентом является литиевая соль дифенилфосфина [32]

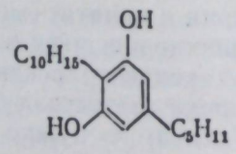
$$C_6H_5OCH_3 + (C_6H_5)_2P^-Li^+ \xrightarrow[\text{кипячение, 4 ч}]{\text{ТГФ, } H_2O} C_6H_5OH + (C_6H_5)_2PCH_3$$

75%

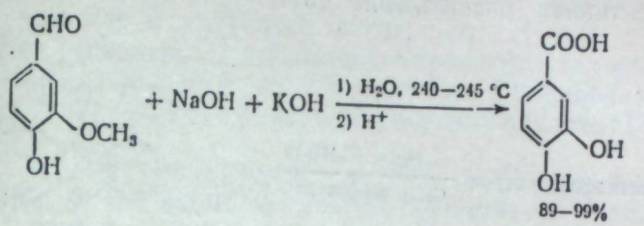
Этот реагент расщепляет также бензиловый и аллиловый эфиры, но на этиловые эфиры он действует лишь незначительно.

а) Получение 2,4,5-трихлорфенола (58% из соответствующего метилового эфира и метилата натрия в метиловом спирте при 170 °С) [33].

б) Получение каннабидиола (80% из соответствующего диметилового эфира и избытка метилмагнийиодида при 155—165 °С в течение 15 мин) [34].



в) Получение протокатеховой кислоты (3,4-диоксибензойной кислоты) [35].



89—99%

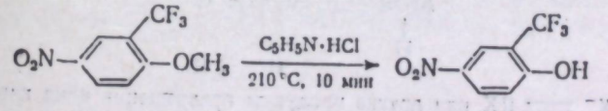
г) Получение 4-окси-6-хинальдинкарбоновой кислоты (88% взаимодействием 4-метокси-6-цианхинальдина и едкого кали в глицерине) [36].

5. ИЗ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ РАСЩЕПЛЕНИЕМ КИСЛОТОЙ

$$ArOR \xrightarrow{HX} ArOH + RX$$

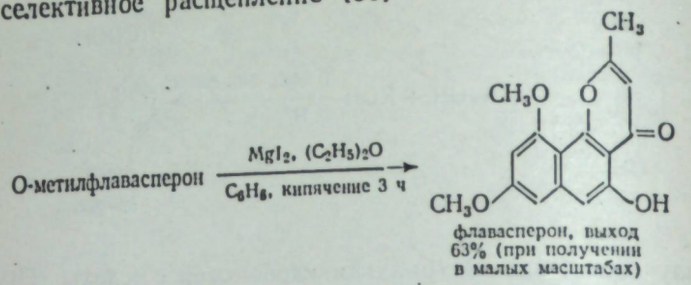
Многие фенолы получают взаимодействием арилалкиловых эфиров с кислотами, при этом алкильная группа замещается атомом водорода. На практике гидроксильные группы фенолов часто защищают, превращая их в алкоксигруппы (обычно метоксигруппы), которые можно снова превратить в исходную группу на последней стадии реакции. Для осуществления таких превращений используют разнообразные реагенты. Наиболее часто употребляются, по-видимому, бромистый водород [37, 38] или иодистый водород как сами по себе, так и вместе с красным фосфором [39—42]; обычно при этом добавляют ледяную уксусную кислоту. Эффективными реагентами являются также иодистый калий в 95%-ной фосфорной кислоте [43], хлоргидрат пиридина [44] (пример б.*3*), трибромид бора [45], концентрированная соляная и уксусная кислоты [46], трифторуксусная кислота (для арилбензиловых эфиров [47]), безводный хлористый или бромистый алюминий [48, 49].

Иногда нужны селективные расщепляющие агенты. Преимущество хлоргидрата пиридина состоит в том, что он гидролизует эфир, не затрагивая трифторметильную группу [50]; (см. также пример б.*3*).



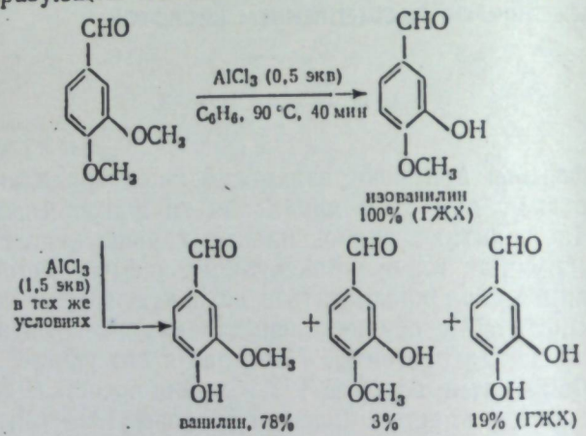
2-трифторметил-4-нитрофенол

Другие гидролитические реагенты дают нитросалициловую кислоту. Эфират иодистого магния (получают из магния и иода в эфире) также ведет селективное расщепление [51]

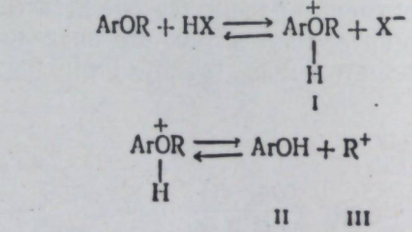


Выходы при таком расщеплении часто составляют 80—95%.

Недавно было показано, что расщепление происходит также при взаимодействии менее, чем эквивалентного количества кислоты Льюиса, образующей комплекс с более основным участком [52]

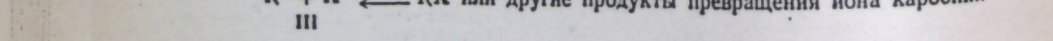


При этом превращении в случае, если одним из реагентов является галогеноводородная кислота, промежуточно образуется, по-видимому, оксониевый ион I, при разложении которого получается фенол II и карбониевый ион III. Последний присоединяет ранее образовавшийся ион галогена X^-, давая галогеналкил



I

II III

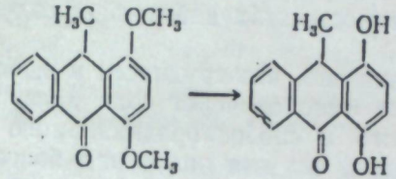


III

а) Получение N-метил-3,4-диоксифенилаланина (82% из N-метил-3-метокси-4-оксифенилаланина, красного фосфора, иодистоводородной кислоты и уксусного ангидрида) [41].

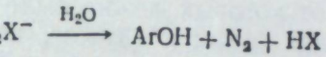
б) Другие примеры. *1) 2,3-Диокси-5-бромбензойная кислота* (выход сырого продукта 96% из 2,3-диметокси-6-бромбензойной кислоты, бромистого водорода и ледяной уксусной кислоты) [37] (миграция брома).

2) 1,4-Диокси-10-метил-9-антрон (93% из 1,4-диметокси-10-метил-9-антрона и безводного бромистого алюминия в сухом бензоле) [48].



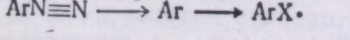
3) Фенол (82% из анизола при нагревании до 200—220 °С в течение 6 ч с 3 ч. хлоргидрата пиридина) [53].

6. ИЗ СОЛЕЙ ДИАЗОНИЯ



Этот метод синтеза широко применяется для получения фенолов. Он имеет особенно большое значение при замещении в строго определенном положении. Поскольку соли диазония получают из аминов, которые в свою очередь обычно синтезируют из нитросоединений, применение этого метода дает уверенность в том, что гидроксильная группа будет находиться в том положении, в котором ранее находилась амино- или нитрогруппа. Для удаления избытка азотистой кислоты после диазотирования амина применяют мочевину [54]. Соли диазония, образование которых затруднено из-за низкой основности амина, можно получать в концентрированной серной кислоте с последующим осторожным разбавлением после диазотирования или растворять амин в серной кислоте, а затем перед диазотированием разбавлять этот раствор [55]. В первом из этих методов диазотирующим агентом служит нитрозилсерная кислота [56].

Получение фенолов из солей диазония является классическим примером, на котором можно наблюдать действие многих факторов, снижающих выход; можно подбирать условия таким образом, чтобы противодействовать влиянию этих факторов. Соль диазония склонна к присоединению анионов. Поэтому следует избегать всех анио-



нов с высокой нуклеофильностью, чтобы к арилкарбониевому иону или промежуточному соединению присоединялась только вода или

кислый сульфат-анион [57]. Соль диазония легко вступает в сочетание с фенолом, давая азокрасители и смолообразные продукты. Для предотвращения этой побочной реакции соль диазония добавляют в виде очень разбавленного холодного раствора в кипящую воду в количестве, достаточном для удаления фенола по мере его образования [58, 59]. По этой методике выход достигает 80—90%. Комплекс диазониевых солей с ионами меди (состояние, в котором реакция сочетания проходит в меньшей степени), сульфатом меди [60] или смесью сульфата меди и мочевины [61] растворяют в кипящей воде, которая разлагает соль диазония. Контрольные опыты, которые доказали бы действенность этих добавок, никогда, однако, не проводились.

Недавно было показано, что трудности в выборе условий, необходимых для синтеза фенолов через соли диазония, определяются конкуренцией ионного и свободнорадикального механизмов [62]. Это наводит на мысль, что для получения более высоких выходов следует выбирать такие условия, которые способствуют осуществлению радикального, а не ионного механизма реакции. Чтобы достичь этого, нужно добиться перехода лиганда в радикал, действуя на соль диазония большим избытком иона меди в очень разбавленном растворе серной кислоты при низкой температуре в отсутствие таких растворителей, от которых можно было бы оторвать атомы водорода. Затравкой для реакции служит, по-видимому, добавление закиси меди, но обязательно должен быть большой избыток ионов меди(II) (пример б.2).

Более чистые продукты и более высокие выходы иногда получают превращением соли диазония в борфторид I, который затем превращают в ацетилпроизводное II, легко гидролизующееся с образованием фенола [63]. Второй способ использования борфторида диазония приведен в примере б.2.

$$ArN_2Cl \xrightarrow{HBF_4} \underset{I}{ArN_2BF_4} \xrightarrow{CH_3COOH} \underset{II}{ArOCOCH_3} \xrightarrow{H_2O} ArOH$$

Многие заместители, такие, как хлор- [64], фенокси- [65], альдегидо- [66], кето- [67], карбокси- [68], циано- [69] и нитрогруппы [55], не изменяются при гидролизе солей диазония. Синтез из аминов применим также для получения гетероциклов, например пиридина [70], пиразина [71], дибензофурана [72] и тианафтена [73].

а) Получение *м*-нитрофенола (81—86% из *м*-нитроанилина, нитрита натрия, серной кислоты и воды при 0—5 °С с последующим гидролизом водным раствором серной кислоты) [55].

б) Другие примеры. *1) 3,5-Ди-трет-бутилфенол* (80% из кислого сульфата 3,5-ди-*трет*-бутиланилина, 20%-ной серной кислоты и водного раствора нитрита натрия при 0 °С с последующим выливанием смеси в 20%-ную серную кислоту, через которую пропускают пар) [59].

2) п-Бромфенол (87% из 0,95 ммоля борфторида *п*-бромбензолдиазония в 100 мл воды, содержащей 240 ммолей $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ при комнатной температуре; к реакционной смеси добавляют 0,9 ммоля закиси меди, чтобы вызвать быстрое выделение азота; термическое разложение дает выход 53%) [62].

3) Гваякол (80—90%; 220 ч. *о*-анизидина в 240 ч. 50%-ной водной серной кислоты диазотируют 330 ч. 20%-ного раствора нитрита натрия, затем добавляют 1 ч. мочевины; раствор выливают в кипящий раствор 200 ч. сульфата меди, 20 ч. мочевины и 6 ч. серной кислоты в 200 ч. воды) [61].

1. *Lederman S. J., Poffenberger N.*, in Kirk and Othmer's «Encyclopedia of Chemical Technology», Vol. 15, 2nd ed., The Interscience Publishers, New York, 1968, p. 153.
2. *Shreve R. N., Lloyd F. R.*, Ind. Eng. Chem., 42, 811 (1950).
3. *Хартман В.В.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 232.
4. *Sanielevici H. et al.*, Rev. Chim (Bucharest), 13, № 288 (1962); C.A., 57, 15021 (1962).
5. *Шестов А. П., Осипова Н. А.*, ЖОХ, 26, 2005 (1956).
6. *Heaney H.*, Chem. Rev., 62, 81 (1962).
7. *Luttringhaus A., Ambros D.*, Chem. Ber., 89, 463 (1956).
8. *Штейн С. М., Игнатов В. А.*, ЖОХ, 32, 3220 (1962).
9. *Morrison R. T., Boyd R. N.*, Organic Chemistry, 2nd Ed., Allyn and Bacon, Boston, 1966, p. 834.
10. *Sauer J., Huisgen R.*, Angew. Chem., 72, 294 (1960).
11. *Gold V., Rochester C. H.*, Proc. Chem. Soc., 1960, 403.
12. *Эльдерфилд Р.*, в кн. «Гетероциклические соединения», под ред. Р. Эльдерфилда, т. 4, ИЛ, М., 1955, стр. 91.
13. *Prahl W. H.*, Chem. Eng. News, 31, 4178 (1953); бельг. пат. 620276, 14/XI 1962 [C.A., 59, 511 (1963)].
14. *Sahyun M. R. V., Cram D. J.*, Org. Syn., 45, 89 (1965).
15. *Cumming W. M., Hopper I. V., Wheeler T. S.*, Systematic Organic Chemistry, Constable and Company, Ltd., London, 1931, p. 204.
16. *Smith L. I. et al.*, J. Org. Chem., 4, 318 (1939).
17. *Graebe C.*, Ann. Chem., 263, 24 (1891).
18. Elsevier's Encyclopedia of Org. Chem., Series III, Vol. 12B, Elsevier Publishing Co., New York, 1950, p. 1212.
19. *Wagner P.*, Chem. Ber., 7, 76 (1874).
20. *Пирсон Д.* и др., в кн. «Гетероциклические соединения», под ред. Р. Эльдерфилда, т. 6, ИЛ, М., 1960, стр. 580.
21. *Bevan C. W. L. et al.*, J. Chem. Soc., 1960, 4513.
22. *Seeboth H.*, Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., 6, 307 (1967).
23. *Дрейк Н.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 133.
24. *Богданов С. В., Горелик М. В.*, ЖОХ, 29, 136 (1959).
25. *Хартман В. В., Байерс Дж., Дикки Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 379.
26. *Кларк Х. Т., Хартман В. В.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 446.
27. *Fierz-David H. E. et al.*, Helv. Chim. Acta, 29, 1718 (1946).
28. *Bucherer H. T.*, J. Prakt. Chem. (2), 69, 49 (1904); (2) 70, 345 (1904).
29. *Meerwein H.*, Houben-Weyl's Methoden der Organischen Chemie, Vol. 6, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1965, Pt. 3, p. 160.
30. *Loev B., Dawson C. R.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 6095 (1956).
31. *Nelson N. A., Wollensak J. C.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 6626 (1958); *Hamlin K. E., Fischer F. E.*, J. Am. Chem. Soc., 75, 5119 (1953).

32. *Mann F. G., Pragnell M. J.*, Chem. Ind. (London), 1964, 1386.
33. *Штейн С. М., Игнатов В. А.*, ЖОХ, 32, 3220 (1962).
34. *Mechoulam R., Gaoni Y.*, J. Am. Chem. Soc., 87, 3273 (1965).
35. *Пирл И.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 432.
36. *Peng C. T., Daniels T. C.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 6682 (1955).
37. *Pettit G. R., Piatak D. M.*, J. Org. Chem., 25, 721 (1960).
38. *Кларк Х. Т., Тэйлор Э. Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 346.
39. *Grob C. A., Voltz J.*, Helv. Chim. Acta, 33, 1796 (1950).
40. *Meltzer R. I. et al.*, J. Org. Chem., 22, 1577 (1957).
41. *Делофе В., Геррего Т.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 297.
42. *Brown J. P. et al.*, J. Chem. Soc., 1949, 859; *Sunthankar S. V., Gilman H.*, J. Org. Chem., 16, 8 (1951).
43. *Furst A., Olsen C. J.*, J. Org. Chem., 16, 412 (1951).
44. *Sheehan J. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 79, 147 (1957); *Royer R., Bisagni E.*, Bull. Soc. Chim. (France), 1954, 486.
45. *McOmie J. F. W., Watts M. L.*, Chem. Ind. (London), 1963, 1658.
46. *King F. E. et al.*, J. Chem. Soc., 1952, 92.
47. *Marsh J. P., Jr., Goodman L.*, J. Org. Chem., 30, 2491 (1965).
48. *Gates M., Dickinson C. L., Jr.*, J. Org. Chem., 22, 1398 (1957).
49. *Kulka M.*, J. Am. Chem. Soc. 76, 5469 (1954); *Mühlemann H.*, Pharm. Acta Helv., 24, 356 (1949) [C.A., 44, 3481 (1950)]; *Ungnade H. E., Zilch K. T.*, J. Org. Chem., 16, 64 (1951).
50. *Filler R. et al.*, J. Org. Chem., 27, 4660 (1962).
51. *Bycroft B. W., Roberts J. C.*, J. Chem. Soc., 1963, 4868.
52. *Prager R. H., Tan Y. T.*, Tetrahedron Letters, 1967, 3661.
53. *Prey V.*, Chem. Ber., 74, 1219 (1941).
54. *Grillot G. F., Gormley W. T., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., 67, 1968 (1945).
55. *Манске Р. Х. Ф.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 313.
56. *Физер Л., Физер М.*, Реагенты для органического синтеза, т. II, изд-во «Мир», 1970, стр. 445.
57. *Neunhoffer O., Kölbel H.*, Chem. Ber., 68, 255 (1935).
58. *Lambcoy J. P.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 5327 (1950).
59. *Elder J. W., Mariella R. P.*, Can. J. Chem., 41, 1653 (1963).
60. *Baker W.*, J. Chem. Soc., 1937, 476.
61. *Bogoczek R.*, польск. пат. 43278, 30/VIII 1960 [C.A., 57, 13687 (1962)].
62. *Lewin A. H., Cohen T.*, J. Org. Chem., 32, 3844 (1967).
63. *Smith L. E., Haller H. L.*, J. Am. Chem. Soc., 61, 143 (1939).
64. *Hodgson H. H.*, J. Am. Chem. Soc., 62, 230 (1940).
65. *Lock G.*, Moratsh., 55, 167 (1930).
66. *Вудвард Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М, 1952, сб. 3, стр. 363.
67. *King L. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 67, 2089 (1945).
68. *Carter P. R., Hey D. H.*, J. Chem. Soc., 1948, 150.
69. *Silverman M., Bogert M. T.*, J. Org. Chem., 11, 34 (1946).
70. *Caldwell W. T. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 66, 1479 (1944).
71. *Erickson A. E., Spoerri P. E.*, J. Am. Chem. Soc., 68, 400 (1946).
72. *Gilman H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 57, 885 (1935).
73. *Fieser L. F., Kennelly R. G.*, J. Am. Chem. Soc., 57, 1611 (1935).

Б. ОКИСЛЕНИЕ

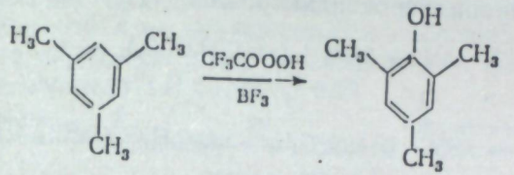
Прямое окисление арена в фенол в течение долгого времени являлось реакцией, представлявшей как теоретический, так и практический интерес. Трудность этой реакции заключается в том,

что фенол окисляется легче углеводорода. Эта трудность частично может быть преодолена за счет быстрого проведения реакции [1].

$$C_6H_6 + \text{воздух} \xrightarrow[\text{тонкоизмельченный боксит; быстрая закалка}]{300\text{—}750\ ^\circ C} C_6H_5OH$$

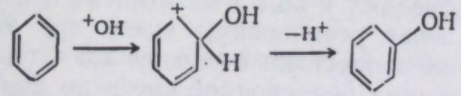
Облучение фенолов в присутствии кислорода дает смесь бисфенолов и двухатомных фенолов [2]. К сожалению, эти методы не очень применимы в лабораторных условиях. Число выполнимых в лаборатории методов ограниченно, а некоторые из них предназначены для окисления лишь определенных мест замещенного арена.

1. ИЗ АРЕНОВ И НАДКИСЛОТ ИЛИ ПЕРОКСИДИКАРБОНАТОВ



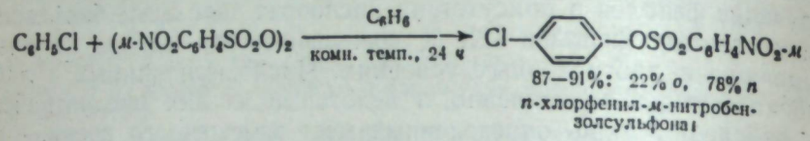
Для этого метода получения фенолов в качестве окислителей используют перекись водорода в смеси уксусной и серной кислот [3], перекись водорода и эфират трехфтористого бора [4], трифторнадуксусную кислоту [5], ди-*трет*-бутилперекись [6] и смесь трехфтористого бора и трифторнадуксусной кислоты [7]. Из всех этих окислителей самым подходящим является последний. Он дает 88%-ный выход мезитола из мезитилена, однако во всех других реакциях окисления, осуществленных к настоящему времени, получены меньшие выходы: так, например, бензол дает лишь следы фенола. При окислении углеводородов с бензольным кольцом обычно получают в качестве побочных продуктов циклогексадиеноны и дифенилметаны. Поэтому окисление надкислотой, по-видимому, может применяться ограниченно лишь для получения таких фенолов, которые защищены алкильными группами.

Поскольку можно ожидать, что при взаимодействии кислоты Льюиса BF_3 с перекисью образуются положительные ионы гидроксила, механизм реакции объясняют как электрофильную атаку на бензольное кольцо [7]

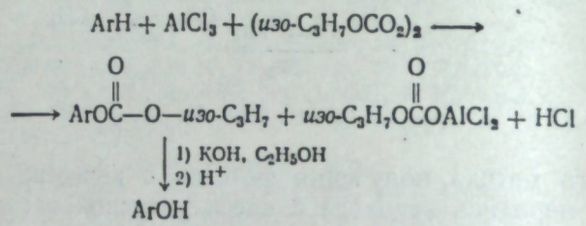


Некоторого успеха удалось добиться при введении гидроксильной группы с одновременным ее ацилированием (ацилоксилирование). Так, например, при нитровании смесью азотной кислоты и уксусного ангидрида наблюдается частичное ацилоксилирование (для *о*-ксилола до 50%), по-видимому, с образованием в качестве

промежуточного соединения протонированного смешанного ангидрида CH_3COCNO_2 [8]; ацилоксилирование полициклических углеводородов и анизола можно осуществить взаимодействием с тетраацетатом свинца [9]. Для получения фенолов через их сложные эфиры использовали перекись *м*-нитробензолсульфокислоты [10]



Даже толуол не дает *мета*-замещения. Пожалуй, наиболее общей для этих методов получения является реакция, в которой используется диизопропилпероксидикарбонат [11]



Выходы фенолов из анизола, мезитилена и пентаметилбензола составляют 66—76%, а из толуола, дурола и *м*-ксилола 48—52%. Однако полученные фенолы представляют собой смеси изомеров: из толуола получают 34% *о*-, 11% *м*- и 55% *п*-крезола; из анизола 20% *о*- и 80% *п*-метоксифенола; из *м*-ксилола 91% 2,4- и 9% 2,6-ксиленола. Введение гидроксильной группы с одновременным ее ацилированием сопровождается незначительным алкилированием изопропильной группой.

Описываемую реакцию можно провести также с хлоридом меди(II) или (что хуже) с хлоридом алюминия в ацетонитриле [12]; при этом из толуола получают крезолы с выходом 85%, состоящие из 57% *о*-, 15% *м*- и 28% *п*-изомеров.

а) Получение мезитола. 35 г трифторуксусного ангидрида, 50 мл хлористого метилена и 4 мл 90%-ной перекиси водорода смешивают при 0 °С и доводят до комнатной температуры. Этот раствор при 0 °С по каплям добавляют к 56,1 г мезитилена в 100 мл хлористого метилена, затем через реакционную смесь при температуре 7 °С или несколько ниже пропускают в течение 2,5 ч ток трехфтористого бора. После нагревания реакционной смеси до комнатной температуры добавляют 100 мл воды, водный слой отделяют и промывают тремя порциями хлористого метилена по 25 мл. Объединенный органический слой промывают 10%-ным раствором бисульфита натрия, 10%-ным раствором бикарбоната натрия и сушат над безводным сульфатом магния. После удаления растворителя и перегонки на

30-сантиметровой колонке, заполненной спиральной насадкой, получают 17,7 г (88,5% в расчете на надкислоту) мезитола с т. кип. 98 °С/10 мм и т. пл. 69—70 °С [7].

2. ИЗ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

$$2ArMgX + трет\text{-}C_4H_9OOH \longrightarrow ArOMgX + трет\text{-}C_4H_9OMgX + ArH$$

$$ArOMgX \xrightarrow{HOH} ArOH + MgXOH$$

Поскольку кислород при взаимодействии с ароматическими реактивами Гриньяра дает фенолы с плохими выходами [13], вместо него применяли другие окислители. Оказалось, что превращение фенилмагнийбромида при взаимодействии его с метилборатом в фенилборную кислоту и ее производные и последующая обработка сырого продукта перекисью водорода в эфире дает фенол с выходом 60—80% на бромбензол [14] (пример 6.2).

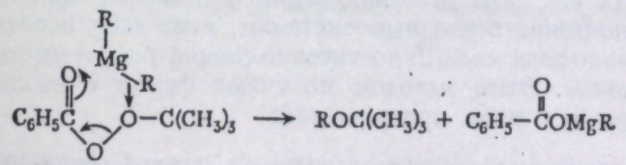
$$ArMgX \xrightarrow{B(OCH_3)_3} ArB(OCH_3)_2 \xrightarrow{H^+} ArB(OH)_2 \xrightarrow{10\%\text{-ная } H_2O_2} ArOH$$

В последующих работах для взаимодействия с реактивом Гриньяра или ариллитием применяли гидроперекиси, гидроперекиси щелочных металлов и *трет*-бутиловые эфиры надбензойной кислоты [15—18]. Хорошие выходы были получены с гидроперекисью *трет*-бутила или с ее магниевой солью [15]. При применении эфира надбензойной кислоты в качестве одного из продуктов образуется эфир, который обычно удается превратить в фенол пиролизом в присутствии *п*-толуолсульфокислоты [16]

$$ArCOOC(CH_3)_3 + ArMgX \longrightarrow ArOC(CH_3)_3 + ArCOMgX$$

Этим методом *о*-крезол, *п*-крезол и *п*-метоксифенол были получены из соответствующего эфира с количественным выходом.

Реакции, в которых эфир надбензойной кислоты взаимодействует с диалкилмагнием, присутствующим в реактиве Гриньяра, можно изобразить следующим образом:



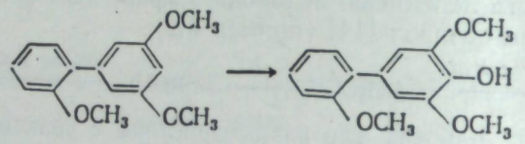
Кроме перекисей, могут быть использованы и другие окислители. Так, например, нитробензол при низкой температуре окисляет фениллитий [19]. В этом случае при прибавлении 2,2 экв фениллития к 1 экв нитробензола в тетрагидрофуране при —100 °С образуется 2 экв фенола.

а) Получение 2-окситиофена (70—76% 2-*трет*-бутокситиофена из магния, бромтиофена и *трет*-бутилового эфира надбензойной кислоты по реакции Гриньяра; выход этого фенола из соответствующего эфира в атмосфере азота в присутствии следов *п*-толуолсульфокислоты составляет 89—94%) [17].

б) Другие примеры. *1) Фенол* (80% из гидроперекиси *трет*-бутила и этилмагнийбромида, применяемых для образования магниевой соли, и фенилмагнийбромида в эфире при температуре от —60 до —70 °С) [15].

2) 6-Метоксинафтол-2 (80% из 6-метокси-2-бромнафталина через реактив Гриньяра; реактив Гриньяра обрабатывают триметилборатом и окисляют смесь нафтилборных кислот 15%-ной перекисью водорода в водном растворе хлористого аммония) [20].

3) 4-Окси-3,5,2′-триметоксидифенил (метоксиаукупарин) (53%



из бутиллития и 3,5,2′-триметоксидифенила, образующих производное ариллития, которое затем окисляют литий-*трет*-бутилгидроперекисью) [21].

3. ИЗ АРИЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

$$(C_6H_5COO)_2Cu \xrightarrow{\text{нагревание}} C_6H_5COOC_6H_5 + Cu + CO_2$$

$$C_6H_5COOC_6H_5 + H_2O \longrightarrow C_6H_5OH + C_6H_5COOH$$

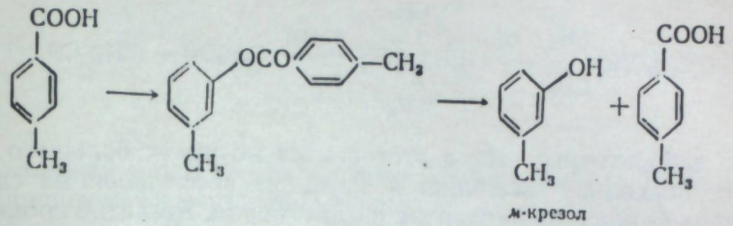
Реакция завершается в течение 1—6 ч при нагревании до 200—350 °С одной соли меди(II) или в таких растворителях, как карбоновая кислота (в избытке), инертный углеводород или вода. под давлением; если вводится кислород, нужны лишь каталитические количества меди [22, 23]. Для получения фениловых эфиров следует отдать предпочтение безводным системам, а из всех исследованных металлов только соли меди(II) достаточно специфичны и имеют практическое значение. Этим методом получают фенол с выходом 90% путем следующего ряда превращений:

карбоновая кислота ⟶ соль меди(II) ⟶ сложный эфир ⟶ фенол

Обычно степени конверсии гораздо ниже.

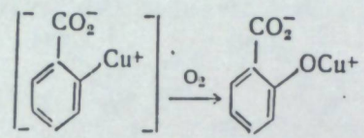
Довольно странно, что в результате реакции гидроксильная группа оказывается в *орто*-положении по отношению к первоначальному положению карбоксильной группы. Так, например, *орто*- и

пара-замещенные бензойные кислоты дают *мета*-замещенные фенолы



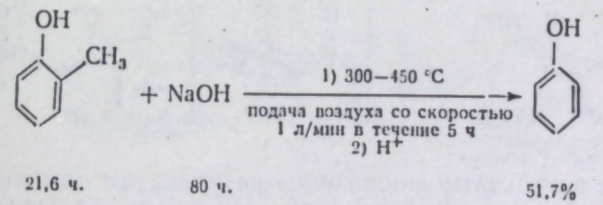
м-крезол

Эта интересная реакция не только необычна по ориентации, т. е. внедрению кислорода в *орто*-положение по отношению к карбоксильной группе, но и достаточно эффективна для использования ее в качестве промышленного метода получения фенола. Она, вероятно, протекает с образованием промежуточного арилмедного соединения [24]



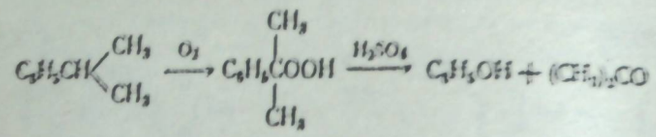
что до некоторой степени напоминает электрофильную атаку ароматических соединений ацетатом ртути. *орто*-Ориентация есть результат атаки медного катиона, находящегося в карбоксилатной группе.

Для получения фенолов можно также удалить алкильные группы, находящиеся в *орто*- или *пара*-положении по отношению к гидроксильной группе, путем окисления [25]



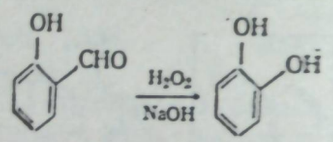
а) Получение фенола. 2 моля бензойной кислоты, 2 моля $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ и 900 мл воды нагревают в автоклаве со встряхиванием при 315 °С в течение 1 ч. Затем pH раствора доводят до 12, реакционную смесь перегоняют с паром и из отогнанного водного слоя выделяют 5,1 г фенола. Из кубового остатка выделяют еще 9,2 г фенола, имеющего чистоту 90% [22].

4. ИЗ УГЛЕВОДОРОДОВ С ТРЕТИЧНЫМ АТОМОМ УГЛЕРОДА ЧЕРЕЗ ГИДРОПЕРЕКИСИ



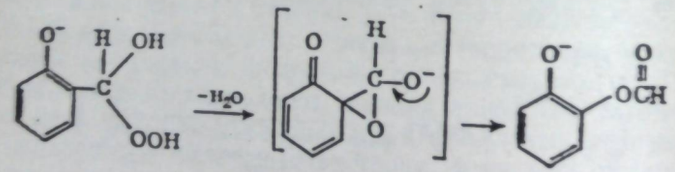
Как лабораторный метод этот синтез не имеет большого значения, но, поскольку он является одним из промышленных способов получения фенола, он включен в рассмотрение. Развитие промышленности в период второй мировой войны сделало кумол и гидроперекись кумола доступными продуктами, поэтому было естественно использовать последнюю для получения фенола и ацетона [26]. Описание метода синтеза, его механизма и примеров его применения приведено в разделе, посвященном кетонам, (гл. 11, разд. А.7).

5. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (В ТОМ ЧИСЛЕ ПО РЕАКЦИИ ДАКИНА)



Этот метод синтеза применим к окси- или алкоксипроизводным бензальдегида или ацетофенона при условии, что заместители находятся в *орто-* или *пара*-положении по отношению к карбонильной группе. Таким образом, его применение весьма ограниченно, но он ценен при получении соответствующих бензальдегидов или ацетофенонов из природного сырья. Выходы достаточно высокие.

Механизм реакции неизвестен; если эта реакция является ионной, его можно изобразить так, как показано ниже:

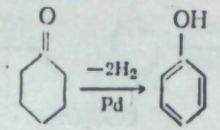


Суммарные результаты аналогичны результатам окисления кетонов в сложные эфиры по Байеру — Виллигеру (гл. 14 «Эфиры карбоновых кислот», разд. Б.4).

а) Получение 1-монометилового эфира пирогаллола (68—80% из 2-окси-3-метоксибензальдегида, 6%-ной перекиси водорода и едкого натра) [27].

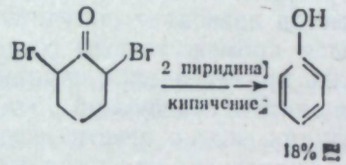
б) Получение 2,5-диметоксифенола (50—60% из 2,5-диметоксиацетофенона и надуксусной кислоты с последующим гидролизом щелочью; окисление по Байеру — Виллигеру) [28].

6. ИЗ ЦИКЛИЧЕСКИХ КЕТОНОВ ИЛИ ЭПОКСИСОЕДИНЕНИЙ (ДЕГИДРИРОВАНИЕ)

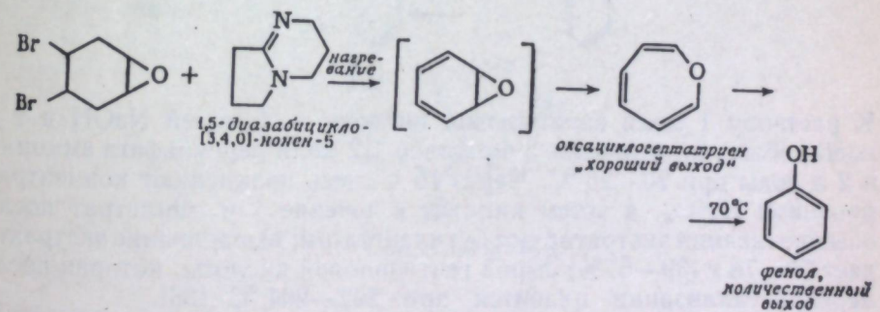


Из многих циклических кетонов фенолы были получены путем дегидрирования на таких катализаторах, как сера, селен, палладий или никель [29]. Обычно при этом происходит побочная реакция дегидратации, в результате которой вместо фенола образуется углеводород. Чем больше сходства между структурой исходного соединения со структурой ароматического фенола, тем выше выход. Таким образом, следует ожидать, что из какого-либо ненасыщенного циклического кетона или, еще лучше, тетралона соответствующий фенол будет получен с хорошим выходом.

Дегидрирование можно осуществить также путем бромирования с последующим дегидрогалогенированием [30]

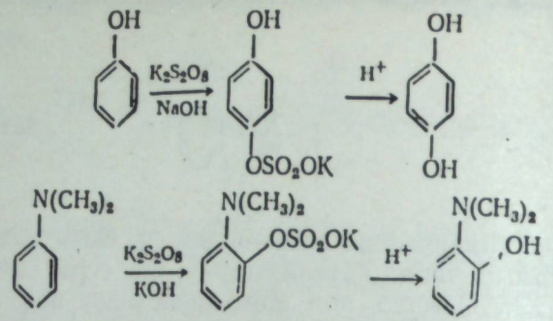


Для получения более высокого выхода надо применять большее количество пиридина или более сильное основание, как, например, 1,5-диазабицикло-[3,4,0]-нонен-5 (ДБН). Применяя ДБН, можно превратить в фенолы изомерные бромциклоэпокиси [31]



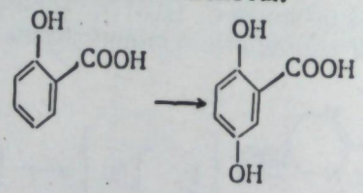
а) Получение 7-метилнафтола-1' (60% из 10 г 7-метилтетралона-1 и 4 г палладия на активированном угле при 300—320 °С в течение 1,5 ч) [32 .

7. ИЗ ФЕНОЛОВ ИЛИ АРИЛАМИНОВ И ПЕРСУЛЬФАТОВ



Опубликован обзор методов получения двухатомных фенолов [33]. Из персульфатов лучше всего применять персульфат калия, хотя можно использовать также и соль аммония [34]. Применяемое иногда добавление хлорного железа не дает никаких преимуществ, но в некоторых случаях, если реакцию проводят в насыщенных растворах хлористого натрия или сульфата натрия, выход улучшается. Если *пара*-положение занято, заместитель направляется в *орто*-положение. Эта реакция дает низкие выходы. Самый лучший выход (50%) получен с хлоргидрохиноном. Из фенола выход гидрохинона составил 18%. Этот метод позволяет получить чистый продукт, так как соль, являющуюся промежуточным соединением, можно очистить от органических примесей экстракцией эфиром. Описанный метод применяют для синтеза соединений ряда кумарина и флавона, так как по этой реакции можно ввести гидроксильную группу в желаемое положение. Аналогичная реакция наблюдается и для ариламинов [35], но в этом случае образуются только *о*-аминофенолы. К сожалению, выходы также невелики, особенно на первой стадии.

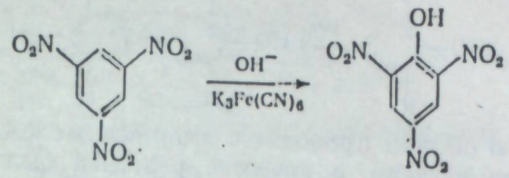
а) Получение гентизиновой кислоты.



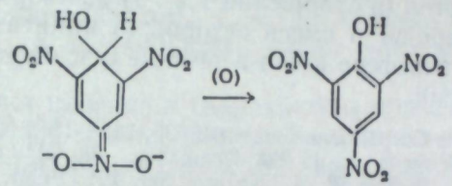
К раствору 1 моля салициловой кислоты и 4 молей NaOH в 2 л воды добавляют в течение 5 ч раствор 1,2 моля персульфата аммония в 2 л воды при 20—25 °С. Через 15 ч смесь подкисляют концентрированной H_2SO_4, а затем кипятят в течение 1 ч. Фильтрат после обесцвечивания экстрагируют бутилацетатом; выпаривание экстракта дает 60—78 г (39—51%) сырой гентизиновой кислоты, которая после перекристаллизации плавится при 202—204 °С [36].

б) Получение *о*-диметиламинофенола (общий выход 27%; к смеси диметиланилина, воды, ацетона и КОН добавляют в течение 8 ч персульфат калия; образовавшийся *о*-диметиламинофенилсульфат калия нагревают с концентрированной HCl) [35].

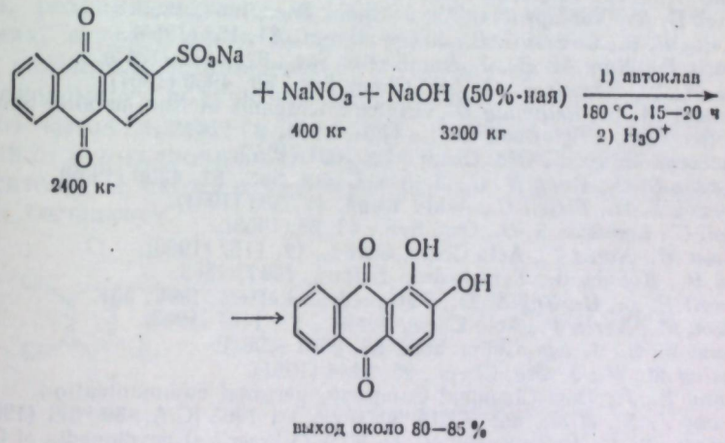
8. ИЗ НИТРОБЕНЗОЛОВ И АНАЛОГИЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ



Ароматические соединения с сильными электроотрицательными заместителями подвергаются атаке ионом гидроксила. Образующееся промежуточное соединение можно окислить солями, например каким-нибудь хлоратом, нитратом или феррицианидом калия, или кислородом

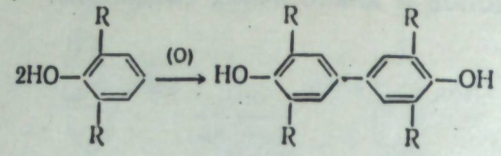


Хорошо известным примером является применяемая в промышленности реакция получения ализарина из антрахинон-β-сульфокислоты, едкого натра и какого-нибудь нитрата [37]



Даже из нитробензола удалось получить некоторое количество *о*-нитрофенола, хотя реакцию проводили без добавления окислителя; в этих условиях сам нитробензол окисляет промежуточное соединение [38]. Хинолины при нагревании с сухим едким кали или хлорноватистой кислотой дают 2-оксихинолины [39].

9. ИЗ ФЕНОЛОВ (ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ)



Эту реакцию обычно проводят с хлорным железом [3] или феррицианидом, но недавно в качестве реагента был предложен не предъявляющий особых требований *трис*-(ацетилацетонат)марганца. Реакция применима только к *орто*-замещенным фенолам; исключение составляют β-нафтолы. При окислении происходит перенос электрона с образованием арилоксирадикала, который вступает в реакцию сочетания или димеризуется.

а) Получение 2,2′-диокси-1,1′-динафтила. *трис*-(Ацетилацетонат) марганца и β-нафтол (в отношении 1,2 : 1) растворяют в ацетонитриле (или сероуглероде) и смесь осторожно кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 5 ч; окончательный выход продукта 69% [40].

1. Oxidation Process Corp., бельг. пат. 619935, 31/X 1962 [C.A., 59, 511 (1963)].
2. *Joschek H.-I., Miller S. I.*, J. Am. Chem. Soc., 88, 3273 (1966).
3. *Derbyshire D. H., Waters W. A.*, Nature, 165, 401 (1950).
4. *McClure J. D., Williams P. H.*, J. Org. Chem., 27, 24 (1962).
5. *Chambers R. D. et al.*, J. Chem. Soc., 1959, 1804.
6. *Hashimoto S. et al.*, Kogyo Kagaku Zasshi, 70 (3), 406 (1967); C.A., 67, 3045 (1967).
7. *Hart H., Buehler C. A.*, J. Org. Chem., 29, 2397 (1964).
8. *Fischer A. et al.*, J. Chem. Soc., 1964, 3687.
9. *Harvey D. R., Norman R. O. C.*, J. Chem. Soc., 1964, 4860.
10. *Dannley R. L., Corbett G. E.*, J. Org. Chem., 31, 153 (1966).
11. *Kovacic P., Kurz M. E.*, J. Am. Chem. Soc., 87, 4811 (1965).
12. *Kurz M. E., Kovacic P.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 4960 (1967).
13. *Kharasch M. S., Reinmuth O.*, Grignard Reagents of Non-metallic Substances, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1954, p. 1264.
14. *Hawthorne M. F.*, J. Org. Chem., 22, 1001 (1957).
15. *Lawesson S.-O., Yang N. C.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 4230 (1959).
16. *Lawesson S.-O., Frisell C.*, Arkiv Kemi, 17, 393 (1961).
17. *Frisell C., Lawesson S.-O.*, Org. Syn., 43, 55 (1963).
18. *Nilsson M., Norin T.*, Acta Chem. Scand., 17, 1157 (1963).
19. *Buck P., Köbrich G.*, Tetrahedron Letters, 1967, 1563.
20. *Kidwell R. L., Darling S. D.*, Tetrahedron Letters, 1966, 531.
21. *Nilsson M., Norin T.*, Acta Chem. Scand., 17, 1157 (1963).
22. *Toland W. G.*, J. Am. Chem. Soc., 83, 2507 (1961).
23. *Kaeding W. W.*, J. Org. Chem., 26, 3144 (1961).
24. *Strojny E. J.*, Dow Chemical Company, personal communication.
25. *Mackay J. S., et al.*, пат. США 3071627, 1/I 1963 [C.A., 59, 511 (1963)].
26. *Lederman S. J., Poffenberger N.*, in Kirk-Othmer's «Encyclopedia of Chemical Technology», Vol. 15, 2nd Ed., Interscience Publishers, New York, 1968, p. 149.
27. *Сюппей А.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 340.
28. *Bartram C. A. et al.*, J. Chem. Soc., 1963, 4691.
29. *Foerst W.*, Newer Methods in Preparative Organic Chemistry, (Engl. Transl.), Vol. 1, Interscience Publishers, New York, 1948, p. 27.
30. *Galinovsky F. et al.*, Monatsh., 80, 288 (1949).
31. *Vogel E. et al.*, Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., 3, 510 (1964).

32. *Ruzicka L., Mörgeli E.*, Helv. Chim. Acta, 19, 377 (1936).
33. *Sethna S. M.*, Chem. Rev., 49, 91 (1951).
34. *Baker W., Brown N. C.*, J. Chem. Soc., 1948, 2303.
35. *Boyland E. et al.*, J. Chem. Soc., 1953, 3623.
36. *Schock R. U., Jr., Tabern D. L.*, J. Org. Chem., 16, 1772 (1951).
37. *Cofranesco A. J.*, [26], Vol. 2, 2nd Ed., 1963, p. 474.
38. *Wohl A.*, Chem. Ber., 32, 3486 (1899).
39. *Эльдерфилд Р.*, в кн. «Гетероциклические соединения», под ред. Р. Эльдерфилда, т. 4, ИЛ, М., 1955, стр. 98.
40. *Dewar M. J. S., Nakaya T.*, J. Am. Chem. Soc., 90, 7134 (1968).

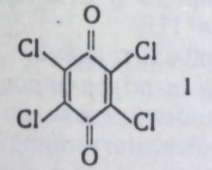
B. ВОССТАНОВЛЕНИЕ

1. ИЗ ХИНОНОВ

Поскольку хиноны являются дегидрирующими агентами, в качестве восстановителей можно использовать самые различные соединения, в том числе углеводороды. Хиноны с высоким окислительно-восстановительным потенциалом, т. е. те хиноны, которые легко восстанавливаются до гидрохинона, имеют электроотрицательные заместители [1].

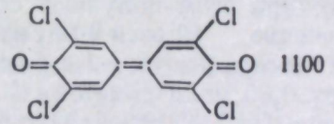
Для превращения хинонов в гидрохиноны применяли различные общепринятые восстановители, такие, как цинк и едкий натр [2], водород в присутствии никеля Ренея [3], боргидрид натрия в диглиме (диметиловый эфир диэтиленгликоля), который выдерживали на воздухе [4], хлористое олово в соляной кислоте [5], цинк в уксусной кислоте [6], сернистый ангидрид в воде [7], гидросульфит натрия [8] и алюмогидрид лития [9]. Эти восстановители обычно дают хороший выход фенола, хотя иногда, чтобы предотвратить окисление продукта, реакцию необходимо проводить в инертной атмосфере в условиях, исключающих попадание влаги. Кроме того, в присутствии сильных восстановителей, например алюмогидрида лития, из *о*-хинонов могут получаться двухатомные спирты *транс*-формы [10]. Этот метод имеет, по-видимому, наибольшее значение для получения *о*- и *п*-гидрохинонов в ряду бензола и нафталина.

Относительные скорости дегидрирования 1,2-дигидронафталина хинонами составляют



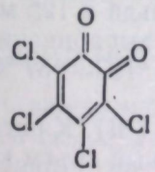
1

хлоранил



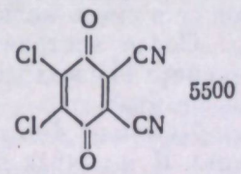
1100

3,3′,5,5′-тетрахлордифенохинон



4200

о-хлоранил



5500

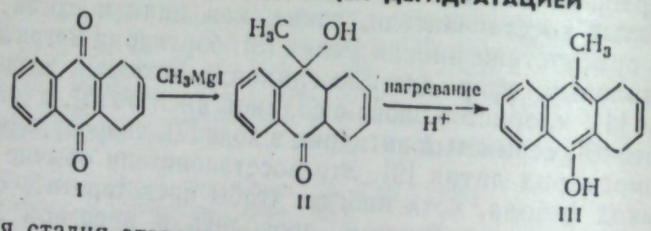
дихлордицианхинон

Флороглюцин, не являющийся хиноном, — единственный триоксибензол, который гидрогенолизом под действием боргидрида натрия и воды при 25 °С можно превратить в диоксибензол (в данном случае резорцин) [11].

а) Получение 1,2,4-триоксинафталина. 15 г 2-окси-1,4-нафтохинона встряхивают с эфиром и раствором гидросульфита натрия (концентрация 4 г/20 мл) и эфирный раствор промывают насыщенным раствором гидросульфита. Затем его переносят из делительной воронки в другую воронку, содержащую осушитель, нанесенный на стеклянную вату, а затем в колбу, которую нагревают на паровой бане. Вторую делительную воронку и приемник продувают азотом; после удаления растворителя быстрой отгонкой получают 13,9 г (93%) фенола [8].

б) Получение 6-бензоилокси-1,2-нафтогидрохинона (91% из 1,2-нафтохинона, двуокиси серы, воды и метанола) [7].

2. ИЗ НЕНАСЫЩЕННЫХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ ДИКЕТОНОВ И РЕАКТИВА ГРИНЬЯРА С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ДЕГИДРАТАЦИЕЙ



Первая стадия этого синтеза, образование кетоспирта II, имеет большое значение для получения различных антибиотиков, например террамицина, тетрациклина и ауреомицина. Необходимый для этого дикетон I легко получается по реакции Дильса — Альдера [12]. Для получения кетоспирта II к холодному бензольному раствору дикетона I нужно добавить не более чем 25%-ный избыток реактива Гриньяра. Дегидратировать соединение II можно при нагревании его в спиртовом растворе хлористого водорода в атмосфере азота (пример а); при этом получают соединение III.

а) Получение 10-окси-9-метил-1,4-дигидроантрацена (III). *1) 10-Кето-9-окси-9-метил-1,4,4a,9,9a,10-гексагидроантрацен (II).* К раствору 0,05 моля дикетона I в безводном бензоле при перемешивании при 5—7 °С добавляют раствор метилмагнийиодида в безводном эфире. После перемешивания в течение 2—3 ч смесь разлагают, выливая ее в смесь мелконаколотого льда и 125 мл 1 н. соляной кислоты. После экстракции эфиром, выпаривания и сушки получают кетоспирт II с выходом 70%, т. пл. 135—137 °С (перекристаллизация из спирта).

2) 10-Окси-9-метил-1,4-дигидроантрацен (III). К раствору 5 ммолей кетоспирта II в спирте добавляют равный объем концентрированной соляной кислоты и смесь нагревают при 60 °С в течение 20—

30 мин в атмосфере азота. По охлаждении получают фенол III (83%), т. пл. 117—119 °С (после перекристаллизации из петролейного эфира) [12].

3. ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ ЭФИРОВ

(См. также разд. А.4.) Бензильную группу из бензиларомати-ческих эфиров легко удалить, если после присоединения 1 моля водорода остановить гидрогенолиз [13]

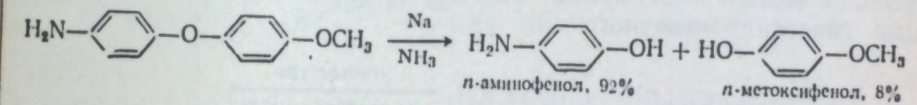
$$ArOCH_2C_6H_5 \xrightarrow[Ni\ Ренея]{H_2} ArOH + C_6H_5CH_3$$

Эту реакцию используют для защиты фенольной группы, хотя наиболее важным примером восстановительного расщепления является расщепление дифениловых эфиров [14].

$$C_6H_5OC_6H_5 + Na \xrightarrow[\text{кипячение в течение 4—6 ч, затем разбавление и подкисление}]{\text{4—6 молей пиридина}} C_6H_5OH + C_6H_6$$

2—3 г-атома; 90%

Несимметрично замещенные дифениловые эфиры дают смеси фенолов, но иногда заместители, например, аминогруппа, направляют расщепление по единственному направлению



1. *Jackman L. M.*; Advan. in Org. Chem., Vol. 2, Interscience Publishers, New York, 1960, p. 329.
2. *Meek J. S. et al.*, J. Org. Chem., 28, 2572 (1963).
3. *Marxer A.*, Helv. Chim. Acta, 44, 762 (1961); *Druey J. et al.*, ibid., 33, 1080 (1950).
4. *Panson G. S., Weill C. E.*, J Org. Chem., 22, 120 (1957).
5. *Huisman H. O.*, Rec. Trav. Chim., 69, 1133 (1950).
6. *Crawford H. M. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 74, 4087 (1952).
7. *Gates M.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 228 (1950).
8. *Fieser L. F.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 3165 (1948).
9. *Nystrom R. F., Brown W. G.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 3738 (1948).
10. *Booth J. et al.*, J. Chem. Soc., 1950, 1188.
11. *Fray G. I.*, Tetrahedron, 3, 316 (1958).
12. *Шемякин М. М., Колосов М. Н., Арбузов Ю. А., Карапетян М. Г., Наман Е. С., Онищенко А. А.*, ЖОХ, 29, 1831 (1959).
13. *Augustine R. L.*, Catalytic Hydrogenation, M. Dekker, New York, 1965, p. 135.
14. *Meerwein H.*, Houben-Weyl's «Methoden der Organischen Chemie», Vol. 6, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1965, Pt. 3, p. 168.

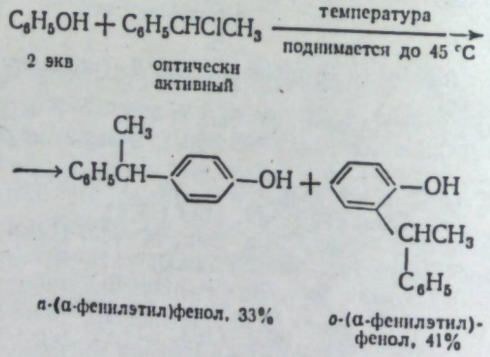
Г. ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Легкость замещения в ароматическом кольце фенолов приводит к получению самых разнообразных фенолов путем алкилирования, галогенирования, нитрования, ацилирования и других реакций.

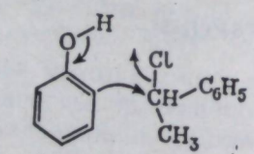
Исчерпывающе все эти реакции, однако, здесь не рассматриваются; обсуждаются лишь принципиальные основы их проведения с точки зрения выделения *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеров и полизамещенных фенолов. Обсуждены также некоторые реакции электрофильного характера, приводящие к перегруппировкам.

1. ИЗ ФЕНОЛОВ ПУТЕМ АЛКИЛИРОВАНИЯ ИЛИ АРИЛИРОВАНИЯ ИЛИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПЕРЕГРУППИРОВОК

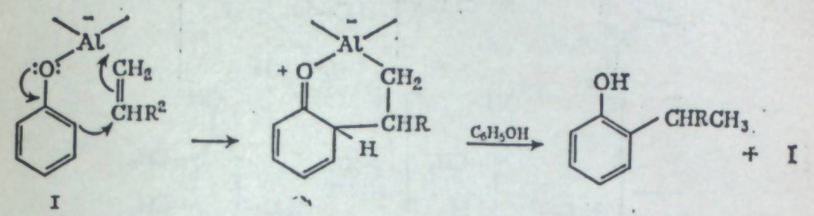
В литературе есть подробные обзоры, посвященные этому вопросу [1, 2]. Алкилирование легко осуществить в присутствии различных катализаторов, таких, как хлористый алюминий, серная и фосфорная кислоты, хлористый цинк, и с различными алкилирующими агентами, например олефинами, спиртами и галогенпроизводными. Замещение происходит настолько легко, что *втор*-, *трет*- и бензилгалогениды иногда можно применять без катализаторов. Контроль за кинетикой (см. гл. 1. «Алканы, циклоалканы и арены», разд. Г.1) позволяет получить смеси *о*- и *п*-алкилфенолов, причем часто в тех случях, когда в галогенпроизводном или в сольватной оболочке реагирующих частиц имеется объемный заместитель, преобладает *пара*-изомер. В отсутствие катализатора замещение фенолов алкилгалогенидами, по-видимому, происходит без ионизации галогенпроизводного [3]



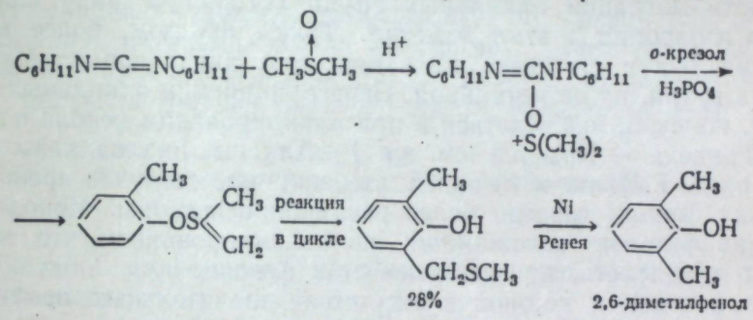
При *пара*-замещении наблюдается частичная инверсия галогенида, что заставляет предположить наличие S_N2-механизма замещения. При *орто*-замещении конфигурация частично сохраняется, что дает основание предполагать наличие циклозамещения



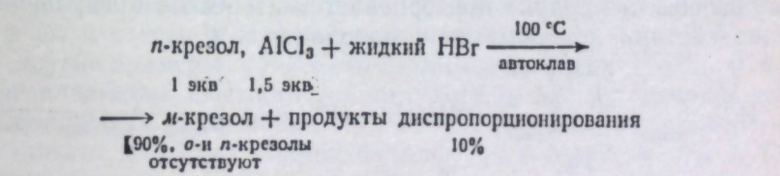
Для получения фенолов, алкилированных только в *орто*-положении, атака алкилирующего агента должна осуществляться со стороны гидроксильной группы, как, например, в методе Колка [4, 5] (пример *б.1*).



Этим методом можно получить не только 2-алкилфенолы, но также 2,6-диалкилфенолы. Если невозможны другие пути, фенол можно метилировать в *орто*-положение следующим образом [6]:

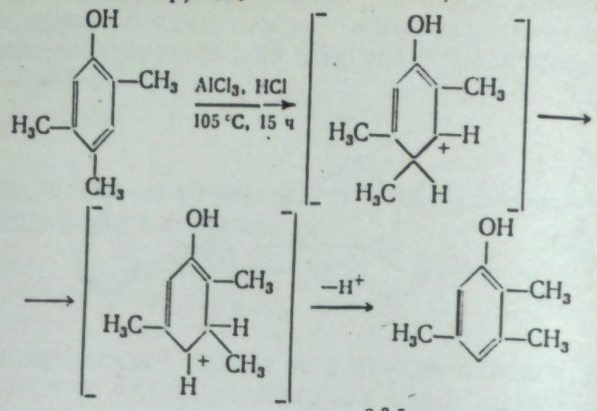


Для получения *мета*-алкилированных фенолов можно осуществить перегруппировку в условиях термодинамического контроля, т. е. в присутствии большого избытка кислоты Льюиса и таких сокатализаторов, как хлористый алюминий — хлористый водород. Из алкильных групп метильная мигрирует труднее всего, поэтому перегруппировку, например *п*-крезола, проводят в жидком бромистом водороде в автоклаве [7]



При использовании хлористого алюминия и пропускании хлористого водорода через комплекс *п*-крезола с хлористым алюминием была получена смесь крезолов, состоящая из 80% *мета*- и 20% *пара*-изомеров. Все другие алкилфенолы, в том числе полиметилфенолы, легче подвергаются перегруппировке; обычно алкильная группа, находящаяся в *пара*-положении, мигрирует первой (*пара*-положение наиболее подвержено атаке протоном комплекса кислота

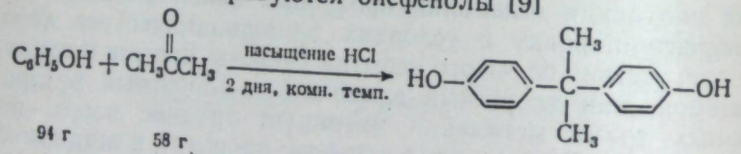
Льюиса — сокатализатор) [8]



2,3,5-триметилфенол, 78%

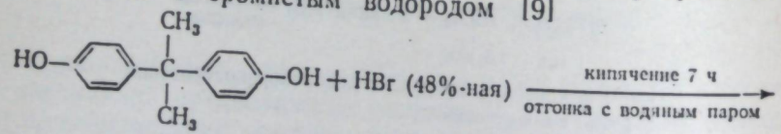
Легкость миграции алкильных групп убывает в ряду *трет*-бутил > изопропил > этил > метил. Таким образом, более мягкие условия будут вызывать миграцию или диспропорционирование других групп, но не метильной. Перегруппировки алкильных групп могут, конечно, наблюдаться и при алкилировании фенола по реакции Фриделя — Крафтса (см. гл. 1 «Алканы, циклоалканы и арены», разд. Г.1), но в меньшей степени, чем в случае аренов, поскольку фенолы гораздо более реакционноспособны. Моноалкилирование фенолов осложняется полиалкилированием, что отчасти можно преодолеть, применив избыток фенола.

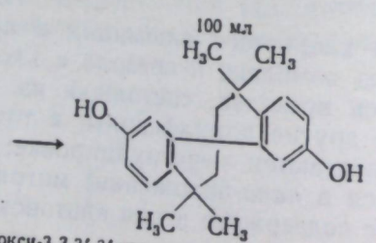
Из фенолов и кетонов в отсутствие значительных пространственных затруднений образуются бисфенолы [9]



2,2-ди-*п*-оксифенилпропан

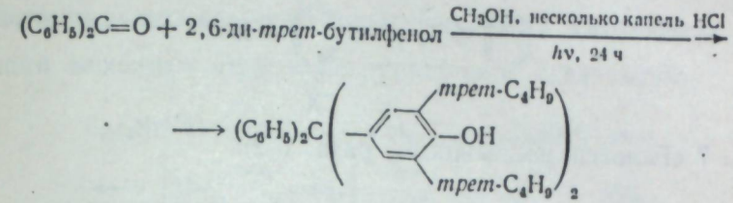
Получающийся продукт претерпевает интересное превращение при взаимодействии с бромистым водородом [9]





6,6′-диокси-3,3,3′,3′-тетраметил-1,1′-спиродииндан, 65%

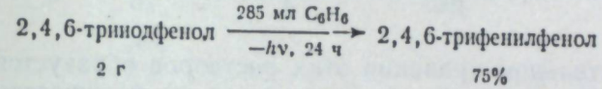
Бензофенон алкилирует фенолы только фотохимически с образованием бисфенолов [10]



4,4′-диокси-3,3′,5,5′-тетра-*трет*-бутилтетрафенилметан, 65%

Эта реакция, несомненно, является гомолитической реакцией, а не реакцией электрофильного замещения, но она включена в раздел для полноты рассмотрения методов синтеза дифенолов.

Фенилирования фенола, по-видимому, не проводилось [11], но эту реакцию, очевидно, можно осуществить путем взаимодействия фенола и фторбензола в присутствии хлористого алюминия. Еще легче получить фенилфенолы фотолизом иодфенолов [12]



Эта реакция является общей реакцией и для получения других фенилфенолов.

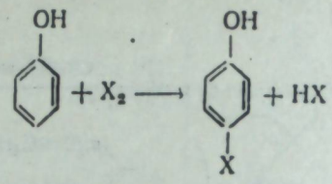
а) Получение 2,4,6-триизопропилфенола (95%; к 1,5 моля фенола и 6,75 моля изопропилового спирта добавляют по каплям 800 г жидкого фтористого водорода при температуре ниже 8 °С, затем смеси дают испариться под тягой в течение 16 ч) [13]. Для алкилирования фенолов рекомендуются первичные галогеналкилы при молярном отношении фенола к хлористому алюминию 1 : 1,25 и температуре, при которой галогеноводород испаряется не слишком быстро. Такие условия позволяют избежать загустевания реакционной массы и свести к минимуму *орто*-замещение.

б) Другие примеры. *1) 2,6-Ди-трет-бутилфенол* (74%; к 4 молям фенола, 3,6 г алюминиевой стружки и 100 мл толуола добавляют изобутилен в автоклаве при 100 °С и давлении около 17 атм. В результате получают *о-трет*-бутилфенол с выходом 9% и 2,4,6-три-*трет*-бутилфенол с выходом 9%. Таким же способом получают 2-циклогексилфенол с выходом 42% при температуре 244 °С) [4].

2) м-Фенилфенол (77%; 1,77 моля *о*-фенилфенола и 2,24 моля хлористого алюминия в хлорбензоле нагревают на паровой бане в течение 1 ч).

Примечание. Выход, возможно, будет выше, если пропускать хлористый водород через реакционную смесь в течение более длительного времени [14].

2. ИЗ ФЕНОЛОВ И ГАЛОГЕНИРУЮЩИХ АГЕНТОВ



(см. гл. 7 «Галогенпроизводные», разд. Г.2):

3. ИЗ ФЕНОЛОВ И АГЕНТОВ НИТРОВАНИЯ ИЛИ СУЛЬФИРОВАНИЯ

Нитрование фенолов обсуждается в разделе, посвященном нитросоединениям (гл. 20, разд. А.2), а сульфирование будет вкратце рассмотрено ниже.

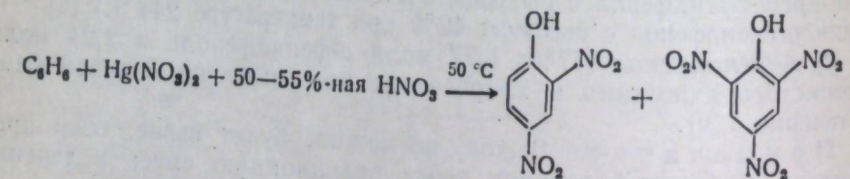
Сульфирование фенола осуществляется чрезвычайно легко [15]. При действии концентрированной серной кислотой получают следующее соотношение изомеров:

T, °C	o, %	n, %
20	39	61
100	4	96

При длительном хранении этих растворов образуется *м*-сульфокислота, количество которой с течением времени возрастает. На практике выделяют бариевые соли. Гораздо лучше обрабатывать фенол стехиометрическим количеством серного ангидрида при температуре около 50 °С или комплексом пиридин — серный ангидрид при 170—200 °С.

4. ИЗ УГЛЕВОДОРОДОВ И НИТРУЮЩИХ АГЕНТОВ

При нитровании любого ароматического углеводорода получаются следы нитрофенолов. Образование фенолов, по-видимому, включает следующие стадии: нитрозирование, восстановление до соли диазония, разложение с образованием фенола и нитрование. Есть, однако, и лучшие способы, приводящие к введению нитро- и оксигрупп. Такая реакция, осуществляющаяся при действии нитрата ртути, представляла существенный интерес в период второй мировой войны как источник получения пикриновой кислоты [16].

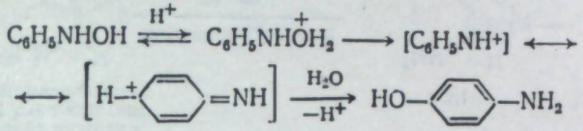


общий выход нитрофенолов 63—73%

а) **Получение 2,4,6-тринитро-3-оксибензойной кислоты** (11%; 50 г бензойной кислоты, 5 г нитрата ртути и 300 г азотной кислоты, $d = 1{,}35$, нагревают в течение 20 ч) [17].

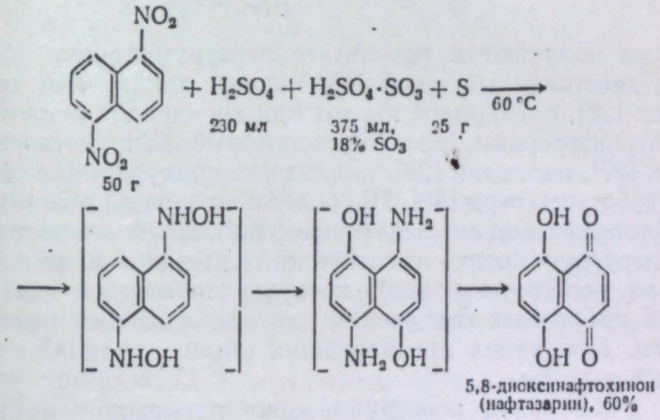
5. ИЗ ФЕНИЛГИДРОКСИЛАМИНОВ (ПЕРЕГРУППИРОВКА БАМБЕРГЕРА)

Общий механизм этой перегруппировки следующий:



Образующееся промежуточное соединение чрезвычайно реакционноспособно и может реагировать с другими нуклеофилами или промежуточными соединениями. И действительно, образование основного продукта обычно сопровождается образованием «бурых масел». Тем не менее этим методом можно получать довольно хорошие выходы *п*-аминофенолов (пример а).

Гораздо больший интерес представляет перегруппировка и окисление до оксихинона фенилгидроксиламина, образующегося in situ из шестиокиси серы (S_2O_6) и какого-нибудь нитросоединения [18]

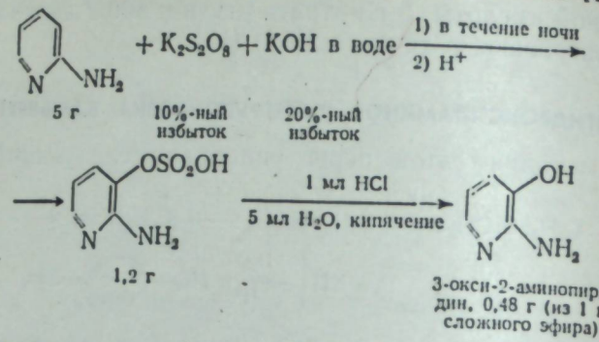


5,8-диоксинафтохинон (нафтазарин), 60%

Образующийся нафтазарин, по-видимому, хорошо стабилизирован, что позволяет ему сохраниться при таких жестких условиях сульфирования. При использовании этого метода для других нитросоединений конкурирующей реакцией может оказаться сульфирование.

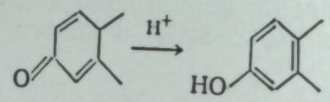
В тех случаях, когда фенилгидроксиламины могут образовываться непосредственно из аминов, перегруппировку Бамбергера можно проводить in situ, хотя выходы из-за наличия конкурирующих реакций довольно низки. Самым подходящим реагентом для такого способа получения in situ является, по-видимому, персуль-

фат калия, как показывает приведенная ниже схема [19]:



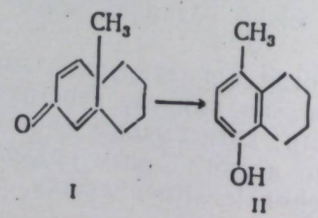
а) Получение *п*-аминофенола (70%; 20 г фенилгидроксиламина в 200 мл разбавленной серной кислоты [1 объем кислоты на 10 объемов H_2O] нагревают на кипящей водяной бане в течение 45 мин в атмосфере CO_2; наряду с другими продуктами получают 2,2 г азоксибензола, 0,2 г азобензола, 0,7 г анилина и следы бензидина) [20].

6. ИЗ ЦИКЛОДИЕНОНОВ



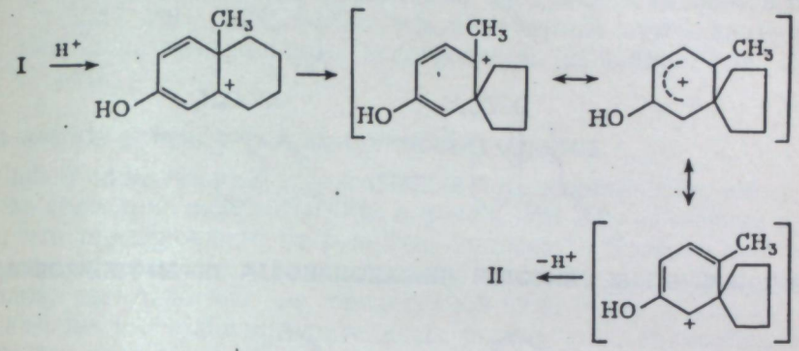
Фенолы получают в результате перегруппировки циклодиенонов под действием минеральных кислот, таких, как серная [21] и соляная [22], ангидридов кислот или ангидридов кислот с кислотными катализаторами [23—25], оснований [26], металлов, таких, как цинк [27], палладий [28], палладий в присутствии водорода [29], или под действием серы [30]. Наиболее подходящий реагент — ангидрид трифторуксусной кислоты (пример **б.2**). Наиболее часто осуществляется перегруппировка циклического диенона в фенол (диенон-фенольная перегруппировка), которую применяли для стероидов и других природных соединений для ароматизации ненасыщенных кетоколец. При таких превращениях обычно получают удовлетворительные выходы.

Диенон-фенольная перегруппировка происходит по различным направлениям в зависимости от применяемого реагента и структуры исходного диенона [31]. Так, например, 10-метил-2-кето-$\Delta^{1:9,\,3:4}$-гексагидронафталин (I) с уксусным ангидридом дает 4-метил-*ар*-1-тетралол (II) [32]

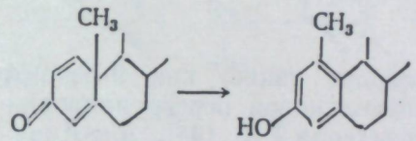


I II

Реакция протекает через стадию образования промежуточного спиросоединения

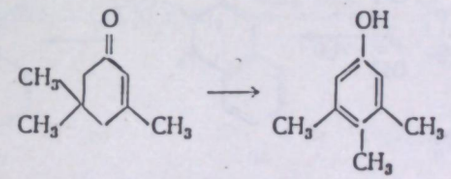


Если структурные факторы препятствуют образованию спиросоединения, может происходить просто миграция метильной группы [33]



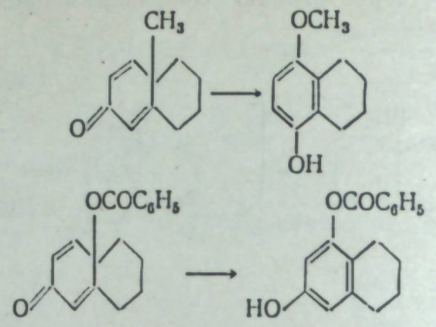
а) Получение ацетата 4-метил-*ар*-тетралола-1, II [162 мг 10-метил-2-кето-$\Delta^{1:9,\,3:4}$-гексагидронафталина (I) в 10 мл уксусного ангидрида обрабатывают смесью 3 мл уксусного ангидрида и 100 мг концентрированной серной кислоты; после стояния в течение 6 ч реакционную смесь встряхивают с 40 мл холодной воды до полного гидролиза уксусного ангидрида; отделяющийся при этом ацетат фенола перекристаллизовывают из разбавленного этилового спирта; выход 120 мг (59%), т. пл. 82 °С] [32].

б) Другие примеры. *1) 3,4,5-Триметилфенол* (54% из изофорона, олеума и уксусного ангидрида) [24].

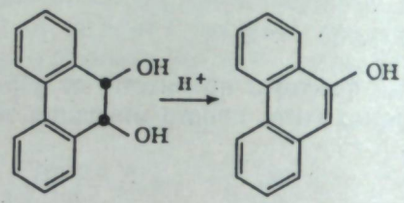


2) 4-Метокси-ар-1-тетралол (93% из 10-метокси-2-кето-$\Delta^{1:9,\,3:4}$ гексагидронафталина и ангидрида трифторуксусной кислоты; в этих же условиях 10-бензоксипроизводное дает 88% 4-бензокси-*ар*-

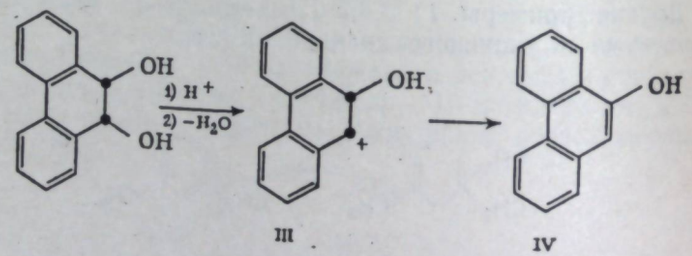
2-тетралола) [23].



7. ИЗ ЦИКЛИЧЕСКИХ ГЛИКОЛЕЙ (ПИНАКОЛИНОВАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА)



Многоядерные фенолы, такие, как 9-фенантрол, лучше всего получать путем пинаколиновой перегруппировки *цис-* или *транс*-9,10-дигидрофенантрендиола-9,10 [34]. *цис*-Диол можно получить путем взаимодействия фенантрена с четырехокисью осмия; *транс*-форму можно получить путем восстановления 9,10-фенантрахинона алюмогидридом лития. Оба эти изомера в смеси ледяной уксусной кислоты и следов серной кислоты дают 9-фенантрол с выходом более 90%. Образующийся при этом в качестве промежуточного соединения карбанион III стабилизируется за счет потери протона, давая фенол IV. Пинаколиновая перегруппировка, приводящая к образованию карбонильных соединений, рассмотрена в разделе, посвященном альдегидам (гл. 10, разд. Д.1) и кетонам (гл. 11, разд. Д.1).

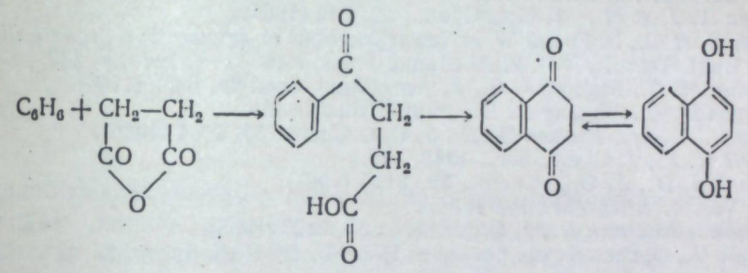


III IV

а) Получение фенантрола-9. К 0,5 г *цис-* или *транс*-9,10-дигидрофенантрендиола-9,10 в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 0,05 мл концентрированной серной кислоты. После нагревания в течение 10 мин раствор охлаждают до комнатной температуры и отделяют сырой фенол. Однократная перекристаллизация сухого продукта из метанола дает 0,45 г (94%) продукта, если реакция проводится с *цис*-диолом, и 0,46 г (96%) продукта, если брать *транс*-диол, т. пл. 149—150 °С. Образец, полученный путем вакуумной возгонки для спектрального исследования, плавился при 156—157 °С [34].

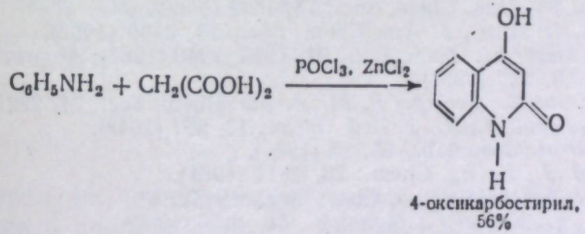
8. ИЗ АРЕНОВ И НЕКОТОРЫХ АЦИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ

Любой циклический тетрагидродикетон теоретически имеет такое же состояние окисления, как и фенол. Это дает основание полагать, что ацилирование по реакции Фриделя — Крафтса янтарной кислотой или ее ангидридом должно приводить к образованию фенолов, как показано на приведенной ниже схеме реакции. Эта реакция не дает удовлетворительных результатов, возможно, из-за трудности циклизации кетокислоты [35].



Сведения о проведении такой реакции опубликованы, но продукт недостаточно хорошо охарактеризован (пример а).

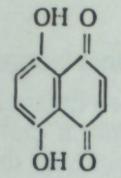
Различные гетероциклические фенолы могут быть получены электрофильной циклизацией [36]; см. также «Амины» (гл. 8, разд. Е.3). Обычно гибким агентом циклизации является смесь хлорокиси фосфора и плавленого хлористого цинка, действие которой, по имеющимся данным, превосходит действие отдельных компонентов [37]. В данном случае выход был как раз примерно



4-оксикарбостирил, 56%

таким же как и при использовании одной хлорокиси фосфора [38], но продукт, полученный со смесью реагентов, легче подвергался очистке. Смесь этих реагентов применяли также для получения различных оксибензофенонов и 4-оксикумаринов.

а) Получение 1,4,5,8-тетраоксинафталина. Тщательно перемешанную смесь гидрохинона и янтарной кислоты добавляют к расплавленной смеси 10 г безводного хлористого алюминия и 2 г хлористого натрия и нагревают до 180—200 °С в течение 2 мин. После охлаждения, разложения водой и экстракции получают 25% фенола. Фенол может существовать в виде дикетона [39]



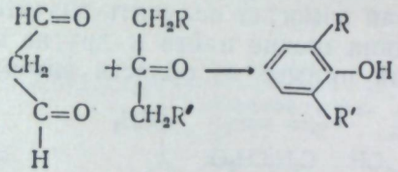
1. *Шуйкин Н. И., Эриванская Л. А.*, Усп. хим., 29, 648 (1960).
2. *Olah G. A.*, Friedel-Crafts and Related Reactions, Vol. 2, Pt. 1, Interscience Publishers, New York, 1964.
3. *Hart H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 76, 4547 (1954).
4. *Kolka A. J. et al.*, J. Org. Chem., 22, 642 (1957).
5. *Stroh R. et al.*, in Foerst W., «Newer Methods of Preparative Organic Chemistry», Engl. Transl., Vol. 2, Academic Press, New York, 1963, p. 337.
6. *Burdon M. G., Moffatt J. G.*, J. Am. Chem. Soc., 88, 5855 (1966).
7. *Pearson D. E., Wysong R. D.*, unpublished results.
8. *Fury L. A., Jr., Pearson D. E.*, J. Org. Chem., 30, 2301 (1965).
9. *Curtis R. F.*, J. Chem. Soc., 1962, 415.
10. *Becker H.-D.*, J. Org. Chem., 32, 2115 (1967).
11. [2], Vol. 4, comprehensive index.
12. *Wolf W., Kharasch N.*, J. Org. Chem., 30, 2493 (1965).
13. *Прайс Ч.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 3, стр. 22.
14. *Hay A. S.*, J. Org. Chem., 30, 3577 (1965).
15. *Gilbert E. E.*, Sulfonation and Related Reactions, Interscience Publishers, New York, 1965, p , 79, 80.
16. *Carmack M. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 69, 785 (1947).
17. *De la Mare P. B. D., Ridd J. H.*, Aromatic Substitution, Academic Press, New York, 1959, p. 55.
18. *Физер Л., Физер М.*, Реагенты для органического синтеза, т. III, изд-во «Мир», М., 1970, стр. 284.
19. *Boyland E., Sims P.*, J. Chem. Soc., 1958, 4198; *Behrman E. J.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 2424 (1967).
20. *Bamberger E.*, Ann. Chem., 390, 131 (1912).
21. *Abe Y. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 1422 (1956).
22. *Dreiding A. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 75, 3159 (1953).
23. *Hecker E., Meyer E.*, Chem. Ber., 97, 1926, 1940 (1964); Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., 3, 229 (1964).
24. *Doering W. von E., Beringer F. M.*, J. Am. Chem. Soc., 71, 2221 (1949).
25. *Djerassi C., Scholz C. R.*, J. Org. Chem., 13, 697 (1948).
26. *Zbiral E. et al.*, Monatsh., 93, 15 (1962).
27. *Tsuda K. et al.*, J. Org. Chem., 26, 2614 (1961).
28. *Cook J. W., Schoental R.*, J. Chem. Soc., 1945, 288.
29. *Wessely F.*, v., *Sinwel F.*, Monatsh., 81, 1055 (1950).
30. *Bergmann F., Szmuszkoviz J.*, J. Am. Chem. Soc., 68, 1662 (1946).
31. *Wendler N. L.*, in de Mayo P., ed., «Molecular Rearrangements», Interscience Publishers, New York, 1964, Pt. 2, p. 1028.
32. *Woodward R. B., Singh T.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 494 (1950).
33. *Djerassi C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 4540 (1950); 73, 990 (1951).
34. *Moriconi E. J. et al.*, J. Org. Chem., 24, 86 (1959).

35. *Sethna S. M.*, [2], Vol. 3, 1964, Pt. 2, p. 911.
36. *Acheson R. M.*, An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds, Interscience Publishers, New York, 1966.
37. *Bose J. L., Shah R. C.*, J. Indian Chem. Soc., 38, 701 (1961).
38. *Ziegler E., Gelfert K.*, Monatsh., 90, 822 (1959).
39. *Bruce D. B. et al.*, J. Chem. Soc., 1953, 2403.

Д. НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

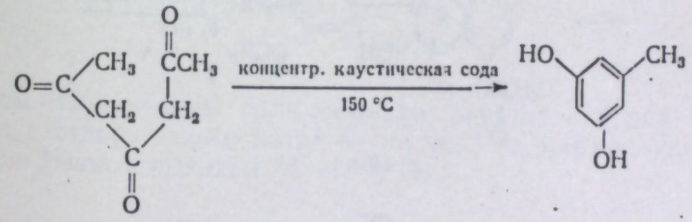
1. ИЗ КАРБОНИЛСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

Эти реакции, катализируемые либо кислотами, либо основаниями, заключаются в образовании новых связей углерод — углерод, приводящем к получению фенолов. Лучшим источником получения фенолов из алифатических соединений является малоновый альдегид, который теоретически может конденсироваться с любым кетоном, образуя фенолы



Применению этой реакции препятствует неустойчивость малонового альдегида. Однако существует натриевая соль нитромалонового диальдегида (осторожно! соль может взрываться при детонации!) [1], являющаяся потенциальным источником получения необычных *п*-нитрофенолов (пример а).

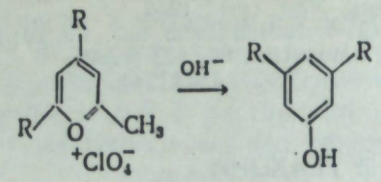
Второй источник получения фенолов — это β,β-трикетоны, простейший из которых — диацетилацетон. Он циклизуется, как показано ниже [2]:



орсин, «значительные количества»

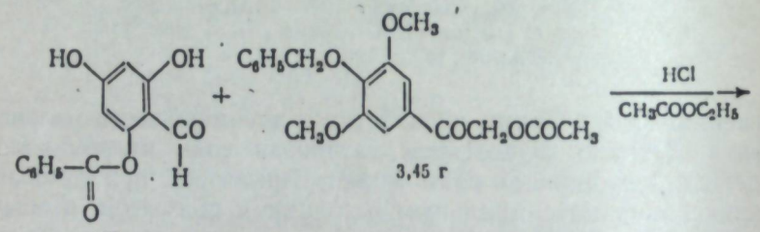
Весьма вероятно, что начальной стадией в биогенезисе многих встречающихся в природе фенолов является образование подобных кетонов [3]. В последнее время появилась возможность получать трикетокислоты элегантным методом Харриса и Хаузера, а эти кислоты легко циклизовать, получая при этом резорциловую кислоту (пример **б.1**).

Можно превращать в фенолы соли пирилия:

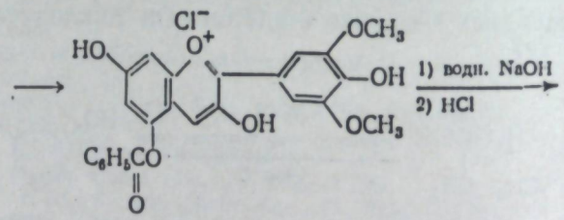


но, поскольку выходы при этом довольно низкие, этот способ следует выбирать только для получения таких фенолов, которые нельзя получить другими путями (пример **б.2**).

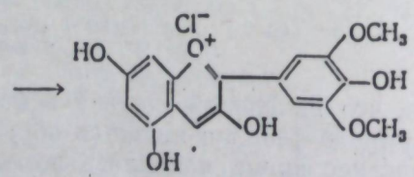
Малоновый альдегид и β-трикетоны — не единственные алифатические соединения, могущие служить источником получения фенолов. Теоретически возможно так много комбинаций методов синтеза, приводящих к фенолам, что они здесь не обсуждаются. Резонансная стабилизация фенольного аниона является той движущей силой, которая помогает получить значительные выходы фенолов, а в книге Дина можно найти и другие методы [4]. Приведем один классический пример из области антоцианинов [5]:



3,25 г 3,45 г

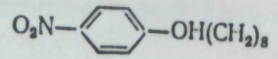


2,6 г



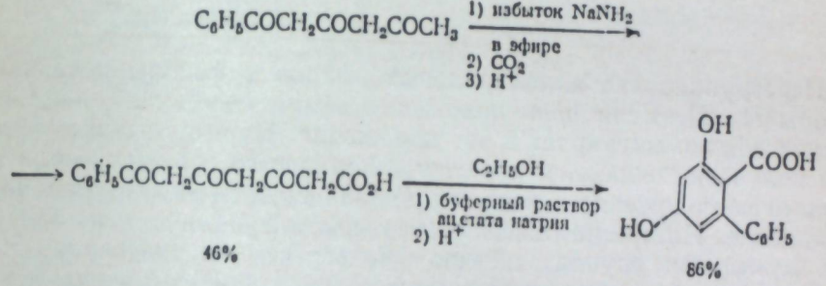
хлористый мальвидин, 0,9 г; это соединение, окрашивающее в фиолетовый цвет цветок дикой мальвы, является глюкозидом

а) Получение 2,6-октаметилен-4-нитрофенола (выход 0,3 г из 2 г



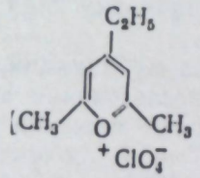
циклоундеканона и натриевой соли нитромалонового диальдегида в 32 мл 75%-ного водного раствора этилового спирта, к которому добавлен 1 экв концентрированного раствора едкого натра; смесь встряхивают в течение 2—7 дней при комнатной температуре; аналогично получают многие другие мостиковые нитрофенолы) [6].

б) Другие примеры. *1) 6-Фенил-β-резорциловая кислота* [7].



46% 86%

2) 3-Метил-5-этилфенол. Соль пирилия получают с выходом 27% из *трет*-амилхлорида, хлористого ацетила и хлористого алюминия с последующим разложением водой и обработкой хлорной

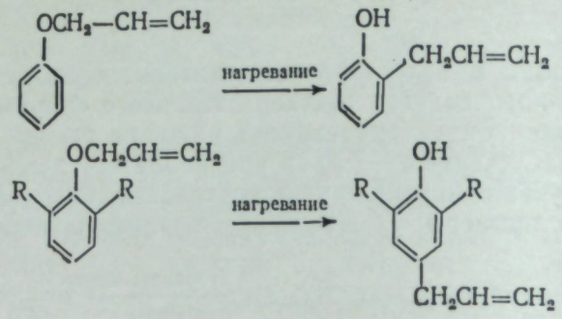


кислотой. Полученную соль пирилия кипятят с 4 экв 10%-ного водного раствора едкого натра в течение 1 ч; при подкислении выделяется фенол с выходом 35—45% [8].

1. *Фанта П.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 344.
2. *Collie J. N.*, J. Chem. Soc., **63**, 122, 329 (1893).
3. *Birch A. J., Donovan F. W.*, Australian J. Chem., **6**, 360 (1953); *Snell J. F.*, Biosynthesis of Antibiotics, Academic Press, New York, 1966, Chap. 3.
4. *Dean F. M.*, Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds, Butterworths, London, 1963.
5. *Bradley W., Robinson R.*, J. Chem. Soc., 1928, 1541.
6. *Prelog V. et al.*, Helv. Chim. Acta, **31**, 1325 (1948).
7. *Harris T. M., Howarth T. T.*, Chem. Commun., **1968**, 1253.
8. *Balaban A. T., Nenitzescu C. D.*, Ann. Chem., **625**, 74 (1959).

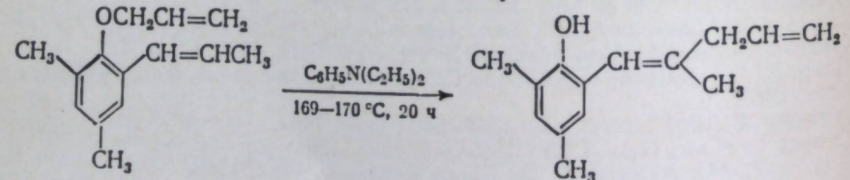
Е. РЕАКЦИИ В КОЛЬЦЕ

1. ИЗ АЛЛИЛАРИЛОВЫХ ЭФИРОВ (ПЕРЕГРУППИРОВКА КЛЯЙЗЕНА)



Перегруппировке аллилариловых эфиров в фенолы посвящены обзоры [1, 2]. Если *орто*-положение эфира свободно, аллильная группа обычно мигрирует в это положение. Наряду с *о*-аллилфенолом получают, однако, и небольшое количество *п*-аллилфенола [3]. Если *орто*-положение занято, аллильная группа мигрирует в *пара*-положение. Интересно отметить, что при миграции в *орто*-положение аллильная группа обычно подвергается инверсии, т. е. атом углерода, занимавший γ-положение в боковой цепи эфира, присоединяется к углероду кольца, а при миграции аллильной группы в *пара*-положение происходит двойная инверсия и алкильная группа не изомеризуется. Заместители в кольце, за исключением альдегидных и карбоксильных групп, не оказывают существенного влияния на перегруппировку при наличии незамещенных *орто*- или *пара*-положений.

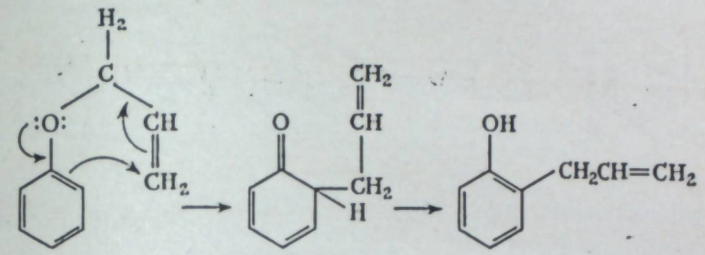
Хотя целью большинства публикаций, посвященных перегруппировке Кляйзена, было исследование механизма реакции, этот метод имеет и препаративное значение для получения алкилфенолов. Такие фенолы, часто получаемые в результате перегруппировки с большим выходом, превращают затем в пропилфенолы, замещенные фенилацетальдегиды, пропенилфенолы и т. п. [1]. Пропенилфенолы получают с выходом 80% и выше при сплавлении аллилового эфира с порошкообразным едким кали при 200 °С [4]. Большинство этих фенолов, однако, плохо выдерживает хранение. Аллиловые эфиры пропенилфенолов могут вступать в интересную перегруппировку Кляйзена третьего типа [5]



2,4-диметил-6-(β-метилпентадиен-α,δ-ил) фенол, 42%

Для того чтобы произошла такая перегруппировка, должны быть заняты все *орто*- и *пара*-положения.

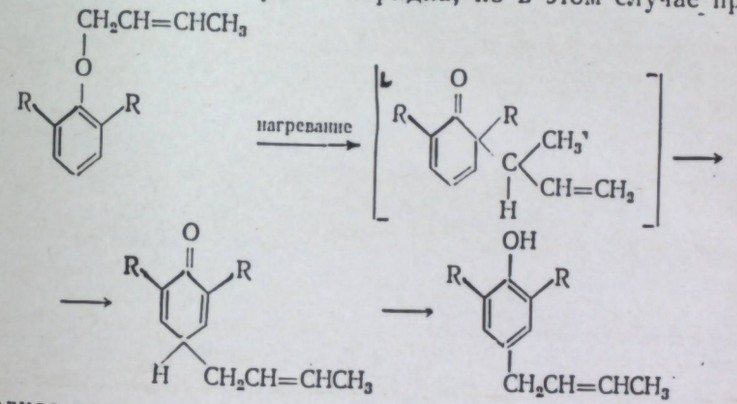
Ввиду того что перегруппировка в *орто*-положении является внутримолекулярной и кинетически подчиняется уравнениям реакций первого порядка с отрицательной энтропией активации, предложен следующий механизм этой реакции:



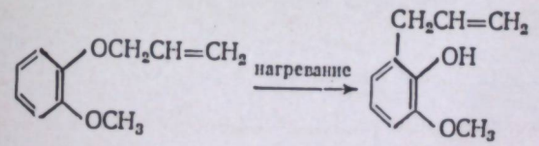
I

Такие диеноны, как I, были не только выделены, но показано также, что они существуют в равновесии с фенолом [6].

Перегруппировка в *пара*-положение также является внутримолекулярной реакцией первого порядка, но в этом случае происходит полное переворачивание аллильной группы, так что кротильная группа конечного продукта не изомеризована.



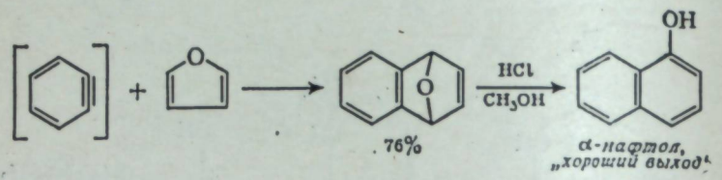
а) **Получение *о*-эвгенола** (80—90%; кипячением аллилового эфира гваякола) [7].



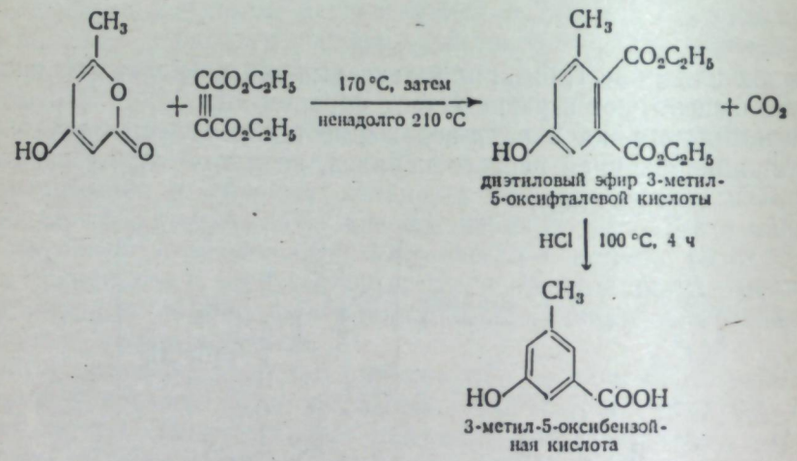
б) **Получение 2,6-диметил-4-аллилфенола** (выход выше 85%; нагреванием аллил-2,6-диметилфенилового эфира при 172 °С в инертной атмосфере в течение 7 ч) [8].

2. ИЗ ФУРАНОВ И ГИДРОКСИЛСОДЕРЖАЩИХ ДИЕНОВ ИЛИ ДИЕНОФИЛОВ

Лишь очень редко фенолы получают по реакции Дильса — Альдера [9]. К образованию фенола может приводить присоединение дегидробензола к фурану, но эта реакция чаще используется как способ обнаружения дегидробензола, а не как способ синтеза [10].



Несмотря на то что не делалось попытки собрать всю литературу о получении фенолов при помощи реакции Дильса — Альдера, приведен пример, показывающий этот тип синтеза [11]:



1. *Тарбэлл Д. С.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1950, сб. 2, стр. 1.
2. *Rhoads S. J.*, in de Mayo P., «Molecular Rearrangements», Interscience Publishers, New York, 1963, Pt. 1, p. 660.
3. *Marvell E. N.* et al., J. Org. Chem., 30, 1032 (1965).
4. *Bader A. R.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 1709 (1956).
5. *Schmid K. et al.*, Helv. Chim. Acta, 39, 708 (1956).
6. *Curtin D. Y., Johnson H. W.*, Jr., J. Am. Chem. Soc., 76, 2276 (1954); 78, 2611 (1956).
7. *Аллен Ч., Гейтс Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 499.
8. *Tarbell D. S., Kincaid J. F.*, J. Am. Chem. Soc., 62, 728 (1940).
9. *Онищенко А. С.*, Диеновый синтез, изд-во АН СССР, М., 1963.
10. *Wittig G.*, Angew. Chem., 69, 245 (1957).
11. *Alder K., Rickert H. F.*, Chem. Ber., 70, 1354 (1937).

Глава 6

ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ

Самое подробное рассмотрение методов синтеза простых эфиров содержится в книге Губен-Вейля [1]. Кроме описания общих методов синтеза эфиров, в ней есть разделы, посвященные методам получения веществ типа эпокисей, оксетанов и тетрагидрофуранов.

По сравнению с получением спиртов или карбонильных соединений, число методов синтеза простых эфиров весьма ограниченно. Поскольку в молекуле простого эфира нет ни подвижного водорода, ни двойных связей, он обладает наименьшей реакционноспособностью по сравнению с указанными выше соединениями. В большинстве случаев простые эфиры не поддаются ни кислотному, ни щелочному гидролизу и устойчивы при действии как окислителей, так и восстановителей. Алифатические эфиры, однако, обладают неприятным свойством образовывать перекиси при хранении в контакте с воздухом. Наиболее опасными в этом отношении являются диоксан, тетрагидрофуран и диизопропиловый эфир. Для удаления перекисей из эфиров существует много способов. Недавно было предложено пропускать эфир через колонку, содержащую сильно основную ионообменную смолу дауэкс-1 [2]. Однако наиболее эффективным методом удаления перекисей является пропускание эфира через колонку с окисью алюминия. Окись алюминия в колонке заменяют после того, как при смешении равных объемов элюата и смеси ледяной уксусной кислоты с конц. HI обнаруживают выделение свободного иода.

В этой монографии методы синтеза простых эфиров разделены на шесть типов в соответствии с механизмом протекающих при этом реакций. Иногда реакции, отнесенные к разным типам, протекают по одинаковым механизмам. В некоторых случаях подобная классификация может показаться поверхностной или произвольной с точки зрения понимания истинного механизма процесса. Однако она придает бо́льшую связность обсуждению, сопровождающему каждый раздел. Наиболее полезным направлением развития методов синтеза этого типа является превращение карбонильных соединений в эпокиси под действием диметилсульфонийметилида [разд. В.4].

1. *Houben-Weyl* in «Methoden der Organischen Chemie», Vol. 6, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1965, Pt. 3, p. 1.
2. *Feinstein R. N.*, J. Org. Chem., 24, 1172 1959.

А. РЕАКЦИИ ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЯ

Получение простых эфиров реакцией перераспределения — классический способ синтеза этих соединений. При этом происходит замена какой-нибудь группы, например галогена в галогеналкилах. Реакция протекает по S_N2-механизму. Выбор алкоголята и алкилгалогенида обычно не составляет труда и определяется подвижностью атома галогена в алкилгалогениде.

$$RO^- + R'X \longrightarrow ROR' + X^-$$

Например, возникают известные затруднения, если в этой реакции используются инертные галогенпроизводные, такие, как бромбензол, или склонные к образованию олефинов третичные галогенпроизводные, а также некоторые способные к перегруппировкам аллильные галогенпроизводные. Эфиры с такими группами получают преимущественно путем введения этой группы из алкоголята

$$ArO^- + RCl \longrightarrow ArOR$$

В разд. Б, посвященном реакциям электрофильного типа, рассматривается также ряд галогенпроизводных, дающих простые эфиры по реакциям типа S_N1. Ввиду того что такие галогензамещенные соединения, как, например, трифенилметилхлорид, дифенилметилхлорид и соединения аллильного типа, в спиртовой среде ионизованы, отпадает необходимость присутствия аниона алкоголята и, напротив, может оказаться полезным введение слабого основания, например коллидина, для предотвращения расщепления эфира кислотой.

$$Ar_3CCl + ROH \longrightarrow Ar_3C^+ + Cl^- \longrightarrow Ar_3C\overset{H}{\underset{|}{O}}R^+ \longrightarrow Ar_3COR + H^+$$

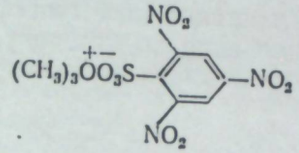
Замена галогенид-иона в галогензамещенных соединениях алкоксигруппами моделирует многие реакции, включая широко распространенный синтез Вильямсона, замещение сульфогрупп, метод Ульмана, внутримолекулярное замещение, приводящее к образованию циклических эфиров, в том числе метод Дарзана, а также вытеснение третичных аминов из четвертичных оснований.

1. ИЗ ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ (РЕАКЦИЯ ВИЛЬЯМСОНА)

$$RONa + R'X \longrightarrow ROR' + NaX$$

В этом методе, особенно ценном для получения смешанных эфиров, наиболее широко используются галогеналкилы. Для растворения алкоголята используют избыток спирта, что требует последующего отделения образовавшегося эфира. Приемлемые выходы можно получить, используя 1 моль натрия на 8—10 молей спирта и 1 моль бромистого алкила и отделяя затем эфир фракционной разгонкой [1]. Следы спирта можно удалить из эфира путем кипячения его с обратным холодильником над металлическим натрием. В качестве побочных продуктов образуются алкены. Количество алкенов возрастает в зависимости от структуры алкилгалогенида в следующем порядке: первичный < вторичный < третичный.

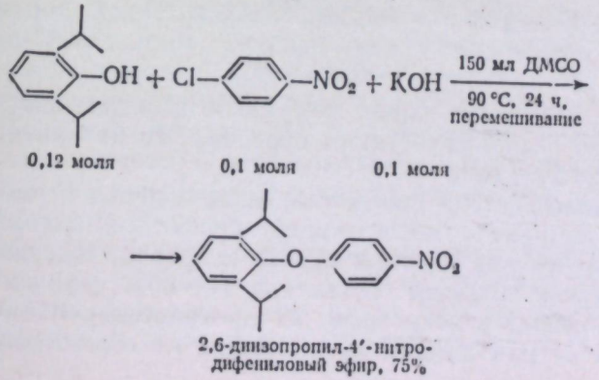
Среди различных алкилирующих агентов наиболее реакционноспособен, по-видимому, триметилоксоний-2,4,6-тринитробензолсульфонат [2]



Указанные реакции замещения происходят по различным конкурирующим механизмам. Для первичных алкилгалогенидов преобладает механизм S_N2, а для третичных основным механизмом может быть S_N1 или E_1 (см. обсуждение, приведенное в разд. Б.2). Промежуточное образование арина (дегидробензола) при превращении бромбензола в фенил-*трет*-бутиловый эфир под действием на него *трет*-бутилата калия в диметилсульфоксиде еще больше осложняет процесс [3].

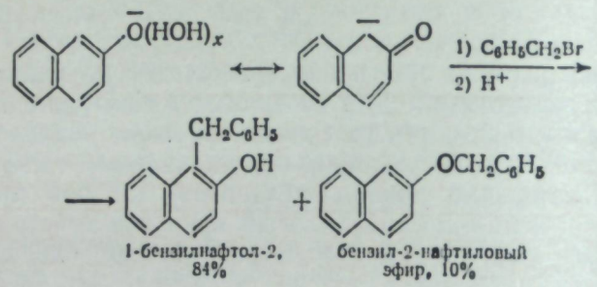
По методу Вильямсона можно получить алкилфениловые эфиры с выходами от 40 до 80% [4]. Для получения некоторых из этих эфиров больше подходит ацетон, чем спирт [5]. Добавление порошкообразного иодистого калия повышает выходы, по-видимому, вследствие обмена с бромистым алкилом, что приводит к образованию более реакционноспособного иодистого алкила.

При получении аллилфениловых эфиров, 2-замещенных 2,2-динитро-1-алкиловых эфиров и арилоксиацетонов для ускорения реакции добавляют иодистый калий; в последнем случае наблюдается повышение выхода с 20 до 90% и более [6]. Для реакции Вильямсона действие апротонного растворителя (диметилсульфоксид) не сравнивалось с действием других растворителей, но можно ожидать, что нуклеофильность алкокси-аниона в этом растворителе будет повышаться и скорости замещения будут возрастать, особенно для пространственно затрудненных фенолов [7]

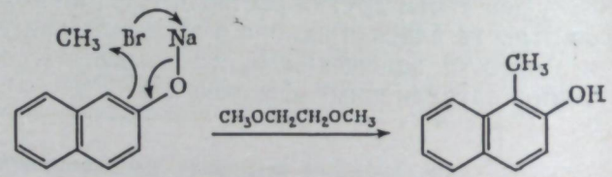


Замещение атома галогена в активированных арилгалогенидах, происходящее по другому механизму, рассматривается в разд. В.2.

Растворитель оказывает большое влияние не только на скорость замещения, но также и на характер получаемых продуктов. В обычных растворителях, таких, как спирт, ацетон или диметилсульфоксид, преобладает алкилирование по кислороду. Если реакцию проводить в водных, трифторэтанольных или фенольных растворах, то происходит и алкилирование по углероду, которое имеет даже преобладающее значение для таких фенолов, как β-нафтол [8]



В диметилсульфоксиде наблюдается почти 100%-ное алкилирование по кислороду. Это объясняется тем, что сильные доноры протонов типа воды и трифторэтанола сольватируют кислород аниона, снижая его нуклеофильную способность до такой степени, что алкилирование карбаниона становится конкурентоспособным. Представляет интерес также частичное алкилирование по углероду β-нафтола (но не бензеноидных фенолов), наблюдаемое в таком растворителе, как диметиловый эфир этиленгликоля. Вероятно, в этом растворителе существуют ионные пары, у которых натриевый катион нафтола испытывает некоторое электростатическое притяжение к атому брома бромистого алкила, например бромистого метила



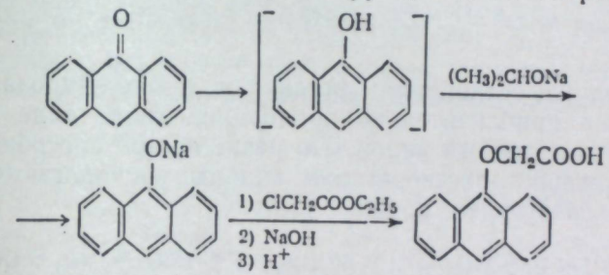
В диметилсульфоксиде анион либо слабо ассоциирован с катионом натрия, либо расположен таким образом, что не притягивает бром из бромистого метила.

При взаимодействии соответствующего спирта с амидом натрия в жидком аммиаке с последующей обработкой алкилгалогенидом недавно получен ряд обычных эфиров и эфиров, содержащих ацетиленовую группу. Выходы составляли 14—60%, причем этерификация сопровождалась некоторым дегидрогалогенированием. При замене амида натрия амидом лития эфиры не образовывались [9].

Обычный способ получения феноксиуксусных кислот из натриевых солей фенолов в водном растворе осложняет конкурирующая реакция гидролиза хлоруксусной кислоты, приводящая к образованию гликолевой кислоты. Ниже приведены два метода, позволяющие избежать гидролиза (в примерах **б** и **в**.*1*).

а) Получение *втор*-бутилэтилового эфира. К 1 *л* безводного *втор*-бутилового спирта добавляют 10 *г* натрия; после растворения вводят 25 *мл* бромистого этила и смесь оставляют на 2 дня. Эту операцию повторяют до тех пор, пока в реакцию не введут 175 мл бромида и 70 г металлического натрия. Фракцию, кипящую в интервале 80—85 °С, смешивают с 1 *л* воды и перегоняют, получая азеотропную смесь эфира и воды, кипящую при 67—72,5 °С, которую затем снова перегоняют с водой, пока наконец не получат азеотропную смесь с температурой кипения 71—72 °С. Эфир отделяют от дистиллята, сушат карбонатом калия, затем кипятят над металлическим натрием и перегоняют, т. кип. 81 °С [10].

б) Получение 9-антроксиуксусной кислоты. Металлический натрий (0,25 г-атома) растворяют в 300 мл изопропилового спирта и при нагревании добавляют к раствору 0,18 моля антрона.



Затем добавляют этилхлорацетат (40 мл, 0,38 моля); смесь оставляют на 7 дней, после чего раствор концентрируют, отгоняя растворитель, до появления соли. Добавляют приблизительно 100 мл 15%-ного едкого натра и удаляют остаток спирта отгонкой. При этом из остатка начинают выделяться блестящие пластинки натриевой соли, но при нагревании они снова растворяются. Подкисляют раствор концентрированной соляной кислотой, после чего отделяют масло, впоследствии твердеющее. Твердый продукт растворяют в 10%-ном водном растворе аммиака, обрабатывают норитом, фильтруют (при этом удаляется непрореагировавший антрон), а фильтрат вновь подкисляют. Желтые кристаллы (16,7 г) перекристаллизовывают из смеси метилциклогексан — метилэтилкетон и получают желтые иглы с т. пл. 187—188 °С, выход 11,9 г. (27%), эквивалент нейтрализации 245, рассчитанный 252 [11].

в) Другие примеры. *1) l-Ментоксиуксусная кислота* (78—84% из *l*-ментола, натрия, толуола и монохлоруксусной кислоты) [12].

2) β-Бромэтилфениловый эфир (выход 56% из водного раствора фенолята натрия и бромистого этилена) [13].

3) о-н-Бутоксинитробензол (бутил-о-нитрофениловый эфир) (75—80% из *о*-нитрофенола, бромистого *н*-бутила и карбоната калия в ацетоне [14]; вместо ацетона можно применять диметилформамид) [15].

4) α-Метоксидибензилкетон. В условиях, приведенных ниже,

$$C_6H_5CHClCOCH_2C_6H_5 \xrightarrow[CH_3OH]{\text{лутидин}} C_6H_5CHOCH_3COCH_2C_6H_5$$

выход сырого продукта 90%

реакция не сопровождается перегруппировкой Фаворского (см. гл. 14 «Сложные эфиры», разд. В.8) [16].

5) β-N-Тозиламиноэтилметиловый эфир (57% из β-N-тозиламиноэтилхлорида и метилата натрия) [17].

2. ИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ И СОЕДИНЕНИЙ АНАЛОГИЧНОГО ТИПА

Алкилсульфаты являются превосходными алкилирующими агентами благодаря легкости замещения аниона алкилсульфата. Легкость замещения зависит от стабильности замещаемого аниона,

$$R\ (\text{или Ar})\,O^- + CH_3OSO_2OCH_3 \longrightarrow R(Ar)OCH_3 + \underset{I}{\overline{O}SO_2OCH_3}$$

который в случае соединения I резонансно-стабилизирован. Стабильность аниона приблизительно пропорциональна силе кислоты, в которую входит данный анион. По реакционной способности в гидроксилсодержащих растворителях анионы располагаются приблизительно в следующем порядке [18]:

$$OSO_2R > I \sim Br > NO_3 \sim Cl > \overset{+}{S}(CH_3)_2 > F > OSO_3^- > \overset{+}{N}R_3 > OR > NR_2$$

Алкилирующая способность сульфонатов убывает в следующем порядке: алкилсульфат > *п*-бромбензолсульфонат > бензолсульфонат > *п*-толуолсульфонат. Диалкилсульфаты достаточно реакционноспособны, чтобы служить алкилирующими агентами при комнатной температуре в присутствии фенолов или спиртов в щелочном растворе. Этилирование проводилось и в отсутствие щелочи [19]. Многие функциональные группы, например альдегидная [20], кетонная [21], цианидная [22], карбоксильная [23], нитро [24] и сложноэфирная [25], устойчивы к алкилированию. Применяют и такие алкилирующие агенты, как этиленсульфат и этиленкарбонат [26], метил-β-нафталинсульфонат [27], алкил-*п*-толуолсульфонаты [28], ацеталь диметилформамида [29] и триметоксиметан [30]. Для получения метиловых эфиров аллиловых [31] и ацетиленовых [32] спиртов применяют диметилсульфат с амидом натрия. Обычно при подобных реакциях алкилирования получают удовлетворительные выходы, но как показано в табл. на стр. 331 [33], при обработке ряда сложных эфиров бензолсульфокислот алкоголятами в диметилсульфоксиде образуются также олефины.

Сульфаты и тозилаты (или их хлорангидриды) успешно использовались для получения эфиров сахаров [34, 35] и стероидов [36]. Для получения эфиров сахаров лучше применять диметилсульфат с окисью бария или гидроокись бария в диметилформамиде или диметилсульфоксиде, а еще лучше—в смеси этих растворителей [37]. Для эфиров стероидов подходящим алкилирующим агентом оказался свободный спирт.

Бензолсульфонаты	CH_3ONa		$(CH_3)_3COK$	
	% эфира	% олефина	% эфира	% олефина
н-Гексил	90	Следы	69	20
2-Метил-1-бутил	65	2,3	39	22
2-Октил	28	47	Следы	79
Циклопентил	44	30	Отсутствует	76
Циклогексил	5	85	Следы	83

Заслуживает упоминания интересный пример образования простого эфира из сложных эфиров бензойной кислоты. В этом случае преобладающей реакцией, несомненно, является ацилирование аниона, но, так как эта реакция обратима, продукт, который должен был бы получиться в результате этой реакции, не выделяется. Поэтому становится заметной более медленная реакция алкильного расщепления [38]

$$C_6H_5CO_2CH_3 + {}^-OCH_3 \underset{\text{ацилирование}}{\rightleftharpoons} C_6H_5\overset{O^-}{\underset{OCH_3}{C}}{-}OCH_3$$

$$\downarrow \text{алкильное расщепление}$$

$$C_6H_5CO_2^- + CH_3OCH_3 \quad (74\%)$$

Известны и другие примеры (пример в.7, 8).

Другим реагентом, образующим простые эфиры при взаимодействии с фенолами, является О-алкилизомочевина, которую можно получать in situ из дициклогексилкарбодиимида и спирта [39]

$$ROH + C_6H_{11}N{=}C{=}NC_6H_{11} \xrightarrow[50\text{—}60\ ^\circ C,\ 24\ ч]{CuCl\ (\text{следы})}$$

0,05 моля 0,05 моля

$$\longrightarrow \underset{OR}{C_6H_{11}NHC{=}NC_6H_{11}} \xrightarrow[\text{100 °C, несколько часов в запаянной ампуле}]{ArOH\ (0{,}05\ \text{моля})} ArOR + (C_6H_{11}NH)_2\overset{O}{\overset{\|}{C}} \quad (76\text{—}96\%)$$

а) Получение анизола (72—75% из фенола, едкого натра и диметилсульфата) [40]; эта реакция с малыми количествами реактивов протекает количественно, при ее проведении в больших масштабах

наблюдаются значительные потери, которые, по-видимому, являются механическими.

б) Получение *н*-бутилэтилового эфира. 10,8 г натрия в эфирном растворе обрабатывают 38 г бутилового спирта и затем добавляют по каплям в течение 1 ч при 0 °С 45 г этилового эфира муравьиной кислоты. На следующий день смесь промывают водой, сушат и затем кипятят с обратным холодильником над металлическим натрием. Отбирают фракцию, кипящую при 91—93 °С (выход 80%). Этот способ необычен в том отношении, что, по-видимому, не образуется примеси дибутилового эфира, который должен был бы получаться при обмене алкоголята с этиловым эфиром муравьиной кислоты [41].

в) Другие примеры. *1) Этилпропиловый эфир* (85% из пропанола-1 и этилсульфата) [42].

2) м-Метоксибензальдегид (63—72% из *м*-оксибензальдегида) [43].

3) 2,3,4,6-Тетраметил-d-глюкоза (46—55% из глюкозы) [44].

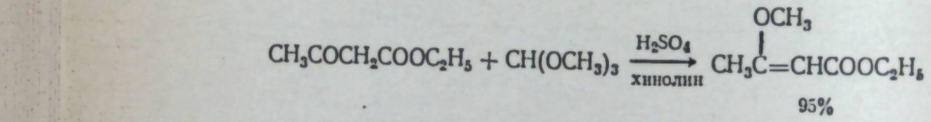
4) 1,3-Бензилиден-2-стеарилглицериловый эфир (98,7% из 1,3-бензилиденглицерина и стеарил-*п*-толуолсульфоната, суспендированных в бензоле с металлическим калием) [28].

5) 5-Метил-1,3-бензилиден-L-арабит (98% из 5-тозил-1,3-бензилиден-L-арабита, натрия и метилового спирта) [34].

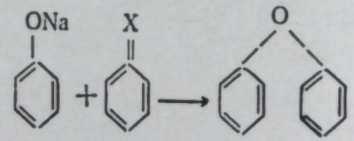
6) 22-Фенил-3-метокси-22-окси-бис-нор-Δ^5-холен (выход около 100% из 3-тозилата 22-фенил-3,22-диокси-*бис*-нор-Δ^5-холена и метилового спирта) [36].

7) Вератрол (1,2-диметоксибензол) (78% из калиевой соли гваякола и диметилфталата при 200 °С) [45].

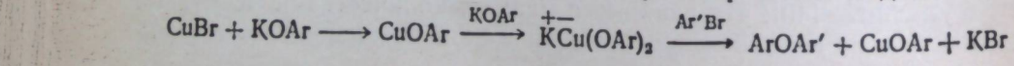
8) Этил-β-метокси-цис-кротонат [30].



3. ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ (РЕАКЦИЯ УЛЬМАНА)



Реакцию Ульмана используют для получения диариловых эфиров. Из-за инертности ароматических галогенидов эти эфиры получить гораздо труднее, чем алифатические. Поэтому реакцию часто проводят при повышенных температурах и применяют порошкообразную медь или соли одно- или двухвалентной меди (безразлично какие). Механизм этой реакции показан ниже [46]. Этилендиацетат ускоряет реакцию благодаря повышению растворимости медных солей.

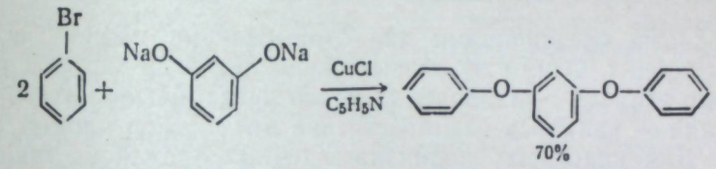


С помощью пиридина и растворимых солей меди в отсутствие кислорода и воды из двухатомных фенолов удалось получить дифеноксибензолы (пример **б.*1*)** [47].

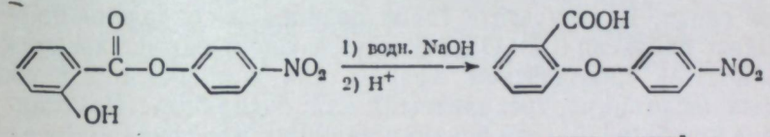
В определенных условиях, например в условиях, существующих при перегруппировке Смайлса, облегчается замещение не только галогенов, но и других групп (примеры **б.*2, 3***). Нитрогруппа облегчает атаку аниона, а образование в продуктах реакции карбоксильной группы или сульфинат-аниона еще больше способствует протеканию этой реакции. Галогенидные заместители могут активироваться и таким образом, как это показано в примерах **б.*4*** и *5*. Во всех этих случаях отпадает необходимость применения меди или медных солей.

а) Получение 2-метоксидифенилового эфира (1-метокси-2-феноксибензола) (62—67% из гваякола, едкого кали и бромбензола в присутствии меди) [48].

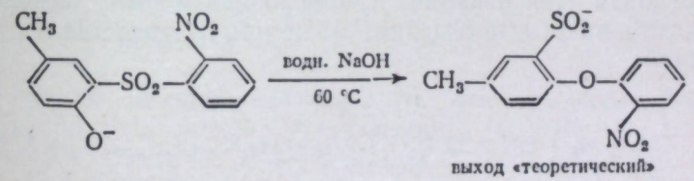
б) Другие примеры. *1) м-Дифеноксибензол* [47].



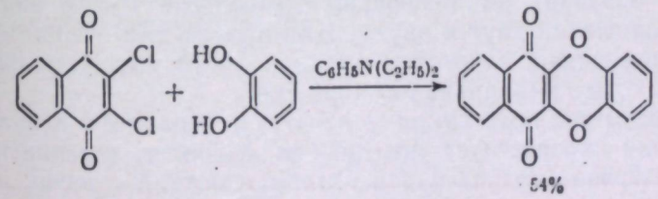
2) 2-Карбокси-4'-нитродифениловый эфир [19].



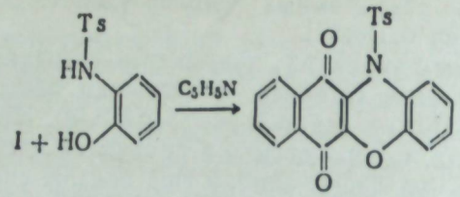
3) 4-Метил-2'-нитро-2-сульфинодифениловый эфир [50].



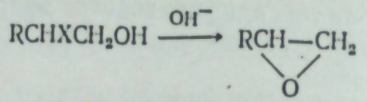
4) α-Нафтохинонбензодиоксан [51].



5) N-Тозилпроизводное 2,3-бензо-1,4-дикетофеноксазина [51].

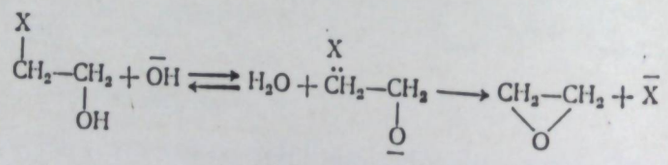


4. ИЗ ГАЛОГЕНГИДРИНОВ И АНАЛОГИЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ)



X = галоген, $-OSO_2OH$, $-SO_2OH$

Исходными соединениями для этой реакции обычно являются галогенгидрины. Одним из первых промышленных методов получения окиси этилена — наиболее важного представителя этого класса соединений — являлось взаимодействие этиленхлоргидрина с основанием. Для некоторых полиненасыщенных терпенов, таких, как сквален, при взаимодействии с N-бромсукцинимидом происходит селективное образование галогенгидрина по ближайшей к концу двойной связи. В результате такой реакции из сквалена получают 2,3-эпокись сквалена [52]. Образующееся кислородсодержащее кольцо называется циклическим эфиром или циклической окисью, эпокисью (если цикл трехчленный) или оксираном. Реакция рассмотрена в работе [53]. Эта реакция является модификацией реакции Вильямсона; циклизация в щелочной среде объясняется тем, что атом галогена и гидроксильная группа входят в одну и ту же молекулу. Механизм этой реакции, протекающей по типу бимолекулярного нуклеофильного замещения, может быть представлен следующей схемой:



Таким образом, циклизующаяся молекула имеет заместители в *транс*-положении друг к другу. Для проведения дегидрогалогенирования применяют алкоголят натрия, едкий натр или фтористый калий. Выходы, как правило, хорошие.

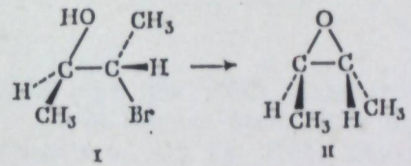
Наличие метильных групп у любого углеродного атома этиленхлоргидрина способствует повышению скорости замыкания цикла [54]. Образование кольца окиси этилена протекает легче, чем образование колец большего размера [55]. Легкость замещения с образованием циклических эфиров убывает в следующем порядке: пятичленные $\cong 6 > 3 > 4$.

Относительные скорости гидролиза хлоргидринов $Cl(CH_2)_nOH$ следующие:

n	Относительная скорость
2	1
3	4
4	1000

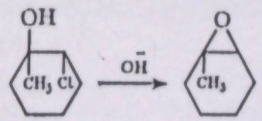
Из хлоргидрина с $n = 4$ удалось получить тетрагидрофуран с выходом 74%, но из других хлоргидринов циклических эфиров не было получено [56]. Действуя бензолсульфонилхлоридом на растворы тетра- и пентаметиленгликолей в лутидине, через эфир сульфокислоты можно получить тетрагидрофуран и тетрагидропиран с выходами 58 и 50% соответственно [57]. С другой стороны, действуя на γ-хлорпропилацетат сильной щелочью при температуре около 130 °С, можно получить лишь 22,5% окиси триметилена [58]. Однако есть сведения, что окиси триметилена всех типов можно получить с выходами до 95% (конверсия 30%), если сначала растворять триметиленгликоль в концентрированной серной кислоте, а затем медленно выливать этот раствор в водный раствор едкого натра [59].

При циклизации этиленгалогенгидрина с образованием эпокиси происходит инверсия у атома углерода, к которому присоединен галоген. Примером такой инверсии является превращение *эритро*-3-бромбутанола-2 (I) в соответствующую *транс*-окись (II) [60]:



I II

Еще одним доказательством того, что нуклеофильная атака атома углерода, к которому присоединен галоген, происходит «с тыла», служит различие в поведении *цис*- и *транс*-галогенгидринов при их взаимодействии с циклоалкенами. *транс*-1-Метил-2-хлорциклогексанол гладко образует циклическую окись, в то время как *цис*-изомер, реагирующий гораздо медленнее, образует не окись, а карбонильное соединение [61]



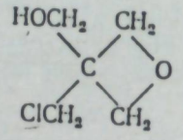
Из оксисоединений можно удалить не только атомы галогенов, но и сульфатные и сульфонатные группы с образованием циклических окисей. Этот прием применяли для получения сложных циклических систем, таких, как сахара и стероиды, в которых кислородный мостик иногда связывает атомы, сравнительно удаленные друг от друга [62].

Реакция Дарзана, являющаяся примером конденсации сложного эфира глицидной кислоты и приводящая к образованию эпокисей, обсуждается в разд. В.3.

а) Получение 3,4-эпоксибутена-1. 1-Хлорбутен-3-ол-2 (1 моль, 106,5 г) добавляют к 1,5 моля 50%-ного едкого натра при 115—135 °С в процессе перемешивания в течение часа. Образовавшийся 3,4-эпоксибутен-1 отгоняют (температура паров 60—80 °С), и по замедлении скорости его выделения добавляют по каплям еще 0,5 моля 50%-ного едкого натра. К отгону добавляют хлористый натрий; после расслоения жидкости верхний слой отделяют, сушат, перегоняют и получают 58,9 г (84%) 3,4-эпоксибутена-1, т. кип. 65—72 °С [63].

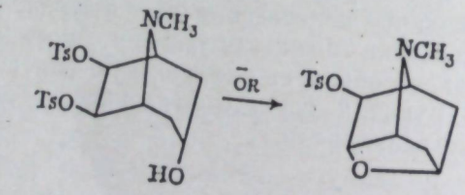
б) Другие примеры. *1) Окись этилена* (90% из этиленхлоргидрина и безводного фтористого калия) [64].

2) 3-Хлорметил-3-оксиметилоксетан (76% из дихлорида пентаэритрита и этилата натрия) [65].

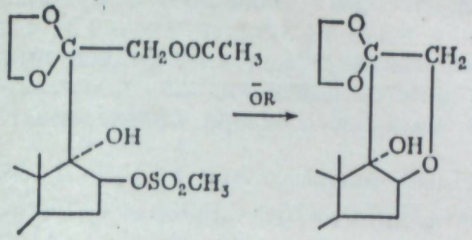


3) п-Ди-(эпоксиэтил)бензол (94% из *п*-ди-(α-окси-β-хлорэтил)-бензола и едкого кали в этиловом спирте) [66].

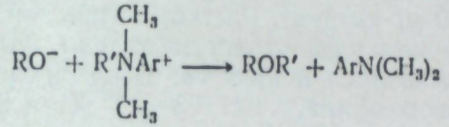
4) Тозилат скополина (86% из 6,7-ди-*п*-тозилата телоидина, натрия и метилового спирта) [67].



5) 16β,21-Эпокись 3,20-бис-этилендиокси-11β,17α-диокси-Δ⁵-прегнена (79% из 21-ацетокси-3,20-*бис*-этилендиокси-16α-метансульфонилокси-Δ⁵-прегнендиола-11β,*17α* и спиртового раствора едкого кали) [62].

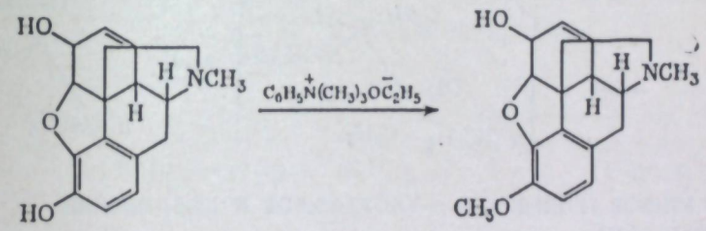


5. ИЗ СПИРТОВ ИЛИ ФЕНОЛОВ И ОНИЕВЫХ СОЛЕЙ ИЛИ ОСНОВАНИЙ



Чаще всего применяют четвертичные основания ариламинов, которые являются хорошими агентами этерификации для алкалоидов, содержащих фенольные или спиртовые группы.

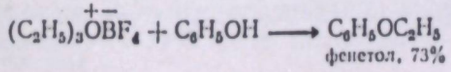
Метилирование одним из таких реагентов — эпокисью фенилтриметиламмония $C_6H_5\overset{+}{N}(CH_3)_3\overset{-}{O}C_2H_5$ — является избирательным и приводит только к взаимодействию с фенольным гидроксилом, не затрагивая ни спиртовой гидроксил, ни третичный атом азота [68]. Так, морфин может быть превращен в кодеин, обладающий меньшей склонностью к присоединению:



морфин *кодеин*

Другим метилирующим реагентом является иодид триметилсульфоксония $(CH_3)_3S^+ = OI^-$, который в диметилформамиде в присутствии окиси серебра превращает *п*-нитрофенол в *п*-нитроанизол с выходом 78% [69].

Третьим и, очевидно, наиболее сильным алкилирующим агентом является борфторид триалкилоксония (получение см. [70]). Со спиртами или фенолами он реагирует экзотермически с образованием простых эфиров [71]



В присутствии 1 экв едкого натра выход фенетола достигает 91%.

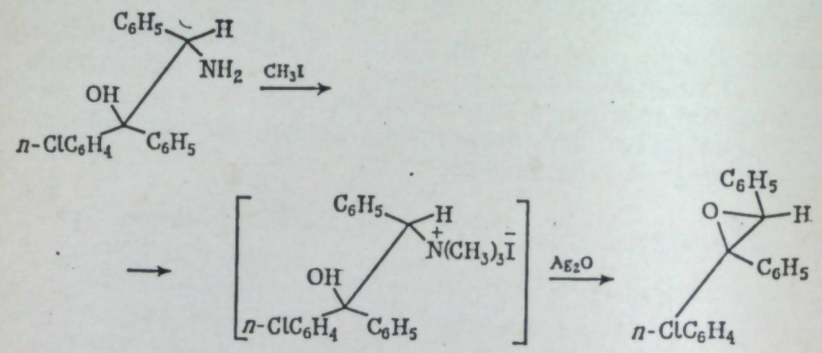
а) Получение 3-метоксиметилиндола. К раствору 1 г натрия в 20 мл метилового спирта добавляют 1 г иодметилата грамина. После пропускания через раствор в течение 24 ч тока азота с целью удаления триметиламина реакционную смесь выливают в воду и получают 0,40 г 3-метоксиметилиндола, т. пл. 97—98 °С [72].

б) Получение метилового эфира пилоцереина.

$$C_{30}H_{41}N_2O_3OH\ (OH\text{—фенольного типа}) + C_6H_5\overset{+}{N}(CH_3)_3\overset{-}{O}SO_2C_6H_5 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow C_{30}H_{41}N_2O_3OCH_3 + C_6H_5SO_2OH + C_6H_5N(CH_3)_2$$

550 мг бензолсульфоната фенилтриметиламмония добавляют к 2,5 мл абсолютного этилового спирта, содержащего этилат натрия (полученный из 50 мг натрия). Раствор натриевой соли бензолсульфокислоты фильтруют и к фильтрату добавляют 420 мг пилоцереина, алкалоида, содержащегося в кактусе. После нагревания выделяют 230 мг его метилового эфира, т. пл. 103—105 °С, и 90 мг непрореагировавшего пилоцереина [73].

в) Получение окиси *d,l-транс*-1-*п*-хлорфенил-1,2-дифенилэтилена (75% из *dl*-α-1-*п*-хлорфенил-1,2-дифенил-2-аминоэтанола, иодистого метила и окиси серебра, в колонке) [74].



6. ИЗ РЕАКТИВОВ ГРИНЬЯРА И α-ХЛОРЭФИРОВ И СОЕДИНЕНИЙ ПОДОБНОГО ТИПА

$$RMgX + CH_2ClOR' \longrightarrow RCH_2OR'$$

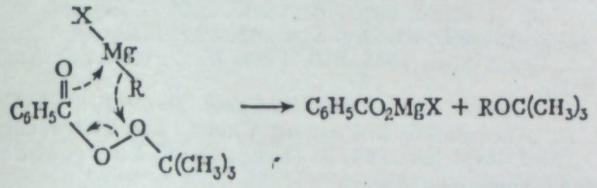
Взаимодействие реактивов Гриньяра с α-хлорэфирами протекает с выходом 45—90% [75]. Ацетали и кетали должны были бы реагировать с реактивами Гриньяра с образованием простых эфиров, но, по имеющимся в литературе данным, выходы, получаемые при этих реакциях, низки. Исключением является следующая реакция [76]:

$$п\text{-}ClC_6H_4MgBr + ClCH_2CH[O(C_2H_5)_2]_2 \xrightarrow{25\ ^\circ C} п\text{-}ClC_6H_4\underset{\displaystyle OC_2H_5}{\underset{|}{C}}HCH_2Cl$$

п-(α-этокси-β-хлорэтил) хлорбензол, 65%

Этиловый эфир ортомуравьиной кислоты должен был бы реагировать с двумя или более эквивалентами реактива Гриньяра с образованием простых эфиров, но его для этой цели, по-видимому, не использовали [77].

С другой стороны, реакция *трет*-бутиловых эфиров надкислот с реактивами Гриньяра иногда является удобным методом получения *трет*-бутиловых эфиров (пример **б**)



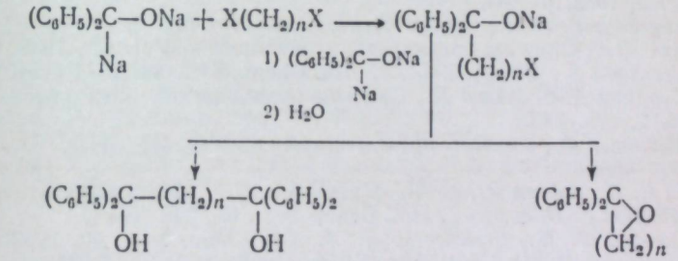
а) Получение алкилциклопропиловых эфиров [78].

$$ClCH_2CH_2CH(OR)_2 \xrightarrow[ТГФ]{Mg} \triangle\!\!-OR$$

62-79%

б) Получение *трет*-бутилфенилового эфира (78—84% из *трет*-бутилового эфира надбензойной кислоты и фенилмагнийбромида) [79].

7. ИЗ ДИНАТРИЕВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОФЕНОНА И ДИГАЛОГЕНАЛКАНОВ



При взаимодействии динатриевых производных бензофенона с дигалогенидами обычно получают циклические эфиры и гликоли [80]. Однако при $n = 1$ получается только циклический эфир (пример а). Можно увеличить выходы эфиров при $n = 2$ или более, применяя избыток дигалогенида. Так, например, при десятикратном избытке 1,2-дихлорэтана образуется окись 1,1-дифенилтриметилена с выходом 81%.

а) Получение 1,1-дифенилэпоксиэтана. К раствору 1,82 г бензофенона в 15 мл сухого эфира добавляют раствор 0,46 г натрия в 30 мл жидкого аммиака. Получающийся фиолетовый раствор обесцвечивают путем добавления 0,005 моля дихлорметана в 10 мл сухого

эфира. Затем удаляют жидкий аммиак и реакционную смесь разлагают смесью 10 мл воды и 10 мл эфира. Эфирный слой экстрагируют 5%-ной соляной кислотой, сушат и перегоняют. Эфир, получаемый с выходом 67%, кипит при температуре 140—142 °С/5 мм [80].

1. *Vogel A. I.*, J. Chem. Soc., **1948**, 616.
2. *House H. O., Trost B. M.*, J. Org. Chem., **30**, 2502 (1965).
3. *Sahyun M. R. V., Cram D. J.*, Org. Syn., **45**, 89 (1965).
4. *Vogel A. I.*, J. Chem. Soc., **1948**, 616; *Olson W. T. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 2451 (1947).
5. *Brewster C. M., Putman I. J., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., **61**, 3083 (1939).
6. *Ungnade H. E., Kissinger L. W.*, J. Org. Chem., **31**, 369 (1966); *Hurd C. D., Perletz P.*, J. Am. Chem. Soc., **68**, 38 (1946); *Smith L. I. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **62**, 1863 (1940).
7. *Wright J., Vorgensen E. C.*, J. Org. Chem., **33**, 1245 (1968).
8. *Kornblum N. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 1148 (1963).
9. *d'Engenières M. D. et al.*, Bull. Soc. Chim. France, **1964**, 2471.
10. *Norris J. F., Rigby G. W.*, J. Am. Chem. Soc., **54**, 2088 (1932).
11. *Breder C. V.*, M. S. Thesis, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, 1964.
12. *Леффлер М., Калкинс А.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 2, стр. 292.
13. *Марвел С. С., Таненбаум А. Л.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 444.
14. *Аллен Ч., Гейтс Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 134.
15. *Brieger G. et al.*, J. Chem. Eng. Data, **13**, 581 (1968).
16. *Fort A. W.*, J. Am. Chem. Soc., **84**, 2620 (1962).
17. *Grot C. et al.*, Ann. Chem., **679**, 42 (1964).
18. *J. Hine*, Physical Organic Chemistry, 2n ed., McGraw-Hill Boo.. ..o., New York, 1962, p. 184.
19. *Lagrange G. et al.*, Compt. Rend., **254**, 1821 (1962).
20. *Бек Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 142.
21. *Bernstein S., Wallis E. S.*, J. Am. Chem. Soc., **62**, 2871 (1940).
22. *Скаппоу Дж., Аллен К.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 343.
23. *Маутнер Ф.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 406.
24. *Li C. C., Adams R.*, J. Am. Chem. Soc., **57**, 1565 (1935).
25. *Amstutz E. D. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **68**, 349 (1946).
26. *Carlson W. W., Cretcher L. H.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 1952 (1947).
27. *Rodionow W. M.*, Bull. Soc. Chim. France, **45**, 109 (1929).
28. *Gupta S. C., Kummerow F. A.*, J. Org. Chem., **24**, 409 (1959).
29. *Vorbrüggen H.*, Angew. Chem., **75**, 296 (1963).
30. *Smissman E. E., Voldeng A. N.*, J. Org. Chem., **29**, 3161 (1964).
31. *Gredy B.*, Bull. Soc. Chim. France, (5), **3**, 1093 (1936).
32. *Gredy B.*, Ann. Chim. (Paris), (11), **4**, 42 (1935).
33. *Snyder C. H., Soto A. R.*, J. Org. Chem., **30**, 673 (1965).
34. *Grewe R., Pachaly H.*, Chem. Ber., **87**, 46 (1954).
35. *Mitra A. K. et al.*, J. Org. Chem., **27**, 160 (1962).
36. *Heyl F. W. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 247 (1949).
37. *Wallenfeld K. et al.*, Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., **2**, 515 (1963).
38. *Bunnett J. F. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 2378 (1950).
39. *Vowinkel E.*, Chem. Ber., **99**, 42, 1479 (1966).
40. *Хайерс Г., Хеджер Ф.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 43.

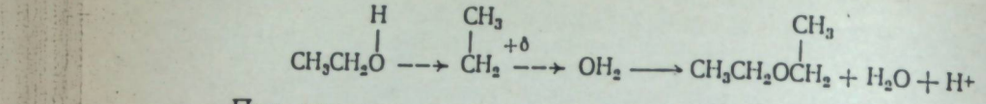
41. *Sen Gupta S. B., Das R.*, J. Indian Chem. Soc., Ind. and News Ed., **13**, 259 (1950) [C. A., **46**, 2481 (1952)].
42. *Lagrange G. et al.*, Compt. Rend., **254**, 1821 (1962).
43. *Икке Р., Редеман К., Уайзгарвер Б., Аллес Г.*, Синтезы оганических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 331.
44. *Вест Э., Хольден Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 407.
45. *King H., Wright E. V.*, J. Chem. Soc., **1939**, 1168.
46. *Weingarten H.*, J. Org. Chem., **29**, 3624 (1964).
47. *Williams A. L. et al.*, J. Org. Chem., **32**, 2501 (1967).
48. *Унганде Х., Орволл Э.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 334.
49. *Tozer B. T., Smiles S.*, J. Chem. Soc., **1938**, 1897.
50. *Levy A. A. et al.*, J. Chem. Soc., **1931**, 3264.
51. *Ullmann F., Ettisch M.*, Chem. Ber., **54**, 259 (1921).
52. *Van Tamelen E. E.*, Accounts Chem. Research, **1**, 111 (1968).
53. *Виншгейн С., Гендерсон Р.*, в кн. «Гетероциклические соединения», под ред. Эльдерфилда, т. 1, ИЛ, М., 1953, стр. 10.
54. *Nilsson H., Smith L.*, Z. physik. Chem., **166A**, 136 (1933).
55. *Evans W. P.*, Z. physik. Chem., **7**, 337 (1891).
56. *Heine H. W. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 4778 (1953).
57. *Reynolds D. D., Kenyon W. O*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 1593 (1950).
58. *Lespieau R.*, Bull. Soc. Chim. France (5), **7**, 254 (1940).
59. *Schmoyer L. F., Case L. C.*, Chem. Eng. News, Aug. 3, 44 (1959).
60. *Winstein S., Lucas H. J.*, J. Am. Chem. Soc., **61**, 1576 (1939).
61. *Bartlett P. D., Rosenwald R. H.*, J. Am. Chem. Soc., **56**, 1990 (1934).
62. *Allen W. S., Bernstein S.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 3223 (1956).
63. *Kadesch R. G.*, J. Am. Chem. Soc., **68**, 41 (1946).
64. *Кнунянц И. Л., Кильдишева О. В., Быховская Э.*, ЖОХ, **19**, 101 (1949).
65. *Issidorides C. H. et al.*, J. Org. Chem., **21**, 997 (1956).
66. *Hopff H., Jaeger P.*, Helv. Chim. Acta, **40**, 274 (1957).
67. *Zeile K., Heusner A.*, Chem. Ber., **90**, 2809 (1957).
68. *Rodionow W.*, Bull. Soc. Chim. France, **59**, 305 (1926).
69. *Kuhn R., Trischmann H.*, Ann. Chem., **611**, 117 (1958).
70. *Meerwein H.*, Org. Syn., **46**, 120 (1966).
71. *Meerwein H. et al.*, J. Prakt. Chem., **147**, 257 (1937).
72. *Geissman T. A., Armen A.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 3916 (1952).
73. *Djerassi C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 3632 (1953).
74. *Curtin D. Y. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 3453 (1951).
75. *Kharasch M. S., Reinmuth O.*, Grignard Reactions of Nonmetallic Substances, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1954, p. 1071.
76. [75], p. 1041.
77. [75], p. 586.
78. *Feugeas C., Galy J.-P.*, Compt. Rend., Ser. C, **266**, 1175 (1968).
79. *Фризелл Х., Свен-Олов-Лоусон*, Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», М., 1964, сб. 12, стр. 159.
80. *Иоффе Д. В.*, ЖОХ, **34**, 3900 (1964).

Б. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ТИПА

В этом разделе рассматривается получение эфиров в результате атаки молекулы спирта ионом карбония или частицей, находящейся в состоянии, близком к состоянию иона карбония. Первый случай имеет место при использовании третичных спиртов

$$R_3COH \xrightarrow{H^+} [R_3C^+] \xrightarrow{R'OH} R_3COR' + H^+$$

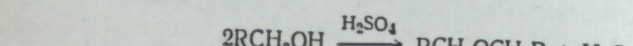
а последний — первичных спиртов



При применении концентрированной серной кислоты образование простого эфира может происходить также через стадию кислого алкилсульфата. Здесь наряду с другими реакциями, при которых в спиртовом растворе образуются электрон-недостаточные частицы, рассматриваются и оба указанных типа реакций. К реакциям подобного типа, кроме дегидрирования, относятся также реакции ионизации реакционноспособных галогензамещенных соединений, реакции протонирования олефинов и некоторых карбонилсодержащих соединений, реакции разложения диазосоединений в присутствии спирта, а также довольно специфичная реакция получения α-галогенэфиров путем присоединения спиртов к карбонильным соединениям в присутствии галогеноводородов.

Получение α-галогенэфиров посредством обмена ацеталей с галогенангидридами кислот рассмотрено в разд. Б.8.

1. ИЗ СПИРТОВ



Этот метод синтеза является общепринятым при получении симметричных первичных эфиров. Применяют различные дегидратирующие агенты, такие, как серная кислота, концентрированная соляная кислота и *п*-толуолсульфокислота. Реакция протекает при простом нагревании. При получении более высокомолекулярных эфиров наилучших результатов достигают при кипячении с обратным холодильником спирта с кислотой до тех пор, пока не выделится теоретическое количество воды [1]. Удобным способом получения симметричных эфиров диарилкарбинолов и α-фенилэтанола является пропускание раствора спирта в таком растворителе, как, например, бензол, через колонку, заполненную окисью алюминия, при комнатной температуре [2]. Простые эфиры бензиловых спиртов удобно также получать реакцией, катализируемой иодом (пример б.5).

Реакция дегидратации вполне приемлема и для получения смешанных эфиров при условии, что один из спиртов в разбавленном растворе кислоты легко превращается в ион карбония. Так, например, эфиры, содержащие *трет*-бутильный и первичный алкильный радикалы, можно получить с хорошими выходами с помощью 15%-ной серной кислоты или раствора бисульфата натрия [3]. Другими примерами смешанных эфиров, получаемых путем дегидратации, являются трифенилметилизоамиловый эфир (88%) [4] и бензгидрил-β-хлорэтиловый эфир (81—88%) [5].

При дегидратации из гликолей могут получаться циклические эфиры. В этих случаях в качестве агентов дегидратации применяли сульфамид [6], безводный хлористый водород в бензоле [7], моногидрат *п*-толуолсульфокислоты [8], раствор *п*-толуолсульфокислоты в 90%-ной муравьиной кислоте [9], фосфорную кислоту [10], *п*-толуолсульфохлорид в эфире (разд. А.4) [11] и окись алюминия [12]. Эти методы обычно дают хорошие выходы.

а) Получение изоамилового эфира. Смесь 1,5 кг изоамилового спирта и 300 г *п*-толуолсульфохлорида кипятят с конденсатором, имеющим приемник для воды. По мере протекания реакции в приемник собирают воду, изоамиловый спирт и изоамиловый эфир. Воду отделяют и отбрасывают, а смесь спирта и эфира возвращают в реакционную колбу и нагревают до прекращения выделения воды (9—10 ч). Продукты реакции сушат над карбонатом калия и перегоняют; в результате получают 1036 г сырого эфира, кипящего выше 132 °С. Поскольку этот продукт содержит около 7% изоамилового спирта, добавляют эквивалентное количество борной кислоты и 200 г бензола. Эту смесь перегоняют с целью удаления сначала воды в виде азеотропной смеси с бензолом, затем бензола и, наконец, после охлаждения—изоамилового эфира при 60—61 °С/10 мм. После повторной перегонки над натрием получают 950 г (70—75%) чистого изоамилового эфира [13].

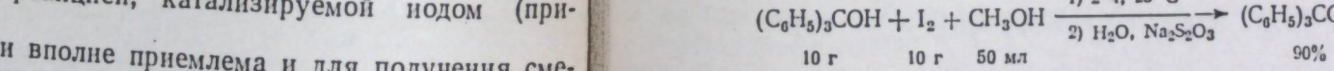
б) Другие примеры. *1) бис-4,4'-Дихлорбензгидриловый эфир* (98% из спирта и 100%-ной серной кислоты) [14].

2) Бензгидрил-β-хлорэтиловый эфир (81—88% из дифенилкарбинола, этиленхлоргидрина и концентрированной серной кислоты) [5].

3) Тетрагидрофуран (92% из тетраметиленгликоля и сульфамида) [6].

4) трет-Бутилизопропиловый эфир (82% из *трет*-бутилового спирта при добавлении его к смеси 15%-ного водного раствора бисульфата натрия и изопропилового спирта) [3].

5) Метилтритиловый эфир (трифенилметиловый эфир). (Выходы постепенно убывают при замене метилового спирта этиловым, изопропиловым или другими разветвленными спиртами) [15].



2. ИЗ ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ ИЛИ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ (МЕХАНИЗМ S_N1)

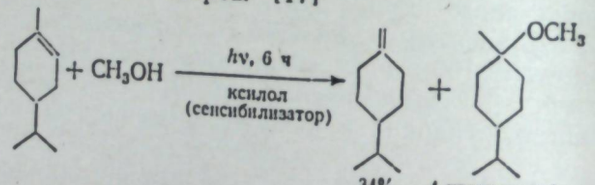
Галогенпроизводные или сложные эфиры бензилов, аллилов и *трет*-алкилов склонны ионизироваться по механизму S_N1. При этом они не обязательно превращаются в простые эфиры с хорошим выходом, поскольку конкурирующей реакцией может быть реакция образования олефинов. Если образование олефина невозможно,

как, например, при сольволизе трифенилметилхлорида, то простые эфиры получают практически с количественными выходами. Для предотвращения расщепления эфира освобождающейся в ходе реакции кислотой можно добавлять пиридин или коллидин. Если возможно образование олефина (например, при нагревании *трет*-бутилбромида в водном метиловом спирте), то наряду с преобладающим количеством *трет*-бутилметилового эфира и некоторым количеством *трет*-бутилового спирта образуется также 10% олефина. При нагревании *н*-бутилбромида в водном метиловом спирте олефина не образуется совсем, но любопытно, что количество образующегося эфира прямо пропорционально молярному содержанию спирта. Сольволиз бромида происходит, несомненно, по механизму S_N2 [16].

Можно получать эфиры и из других исходных веществ, дающих карбониевые ионы в спиртовом растворе. Исходным соединением при этом синтезе может быть олефин (примеры **в,г**)

$$RCH{=}CH_2 \xrightarrow[R'OH]{H^+} RCH(OR')-CH_3$$

Действительно, при активации на свету к некоторым олефинам можно присоединить спирты [17]



Аналогичным образом ведут себя метилциклогексен и метилциклогептен.

Исходными соединениями для получения эфиров этим методом могут быть также сложные эфиры или амины (пример **з.***3*), как показано ниже [18]:

$$ROSO_2C_6H_5 \text{ (или другой сложный эфир)} \xrightarrow[R'OH]{H^+} ROR'$$

$$ArNH_2 \text{ (или } RNH_2) \xrightarrow[2)\ R'OH]{1)\ HONO} ArOR' \text{ (или } ROR')$$

Возникло ошибочное представление о том, что соли арилдиазония восстанавливаются спиртами до аренов, в то время как на самом деле они обычно преимущественно образуют простой эфир [19]. Для солей алкиларилдиазония выходы эфиров могут достигать 90%, тогда как для нитро- или галогензамещенных солей арилдиазония выходы снижаются до 13%, а в преобладающем количестве получаются продукты восстановления. Очевидно, более реакционноспособный арилкарбониевый ион (или аналогичное электронодефицитное промежуточное соединение) более склонен к отщеплению гидрида от спирта, чем к реакции с атомами кислорода спиртов [20]. Образование простых эфиров из алифатических солей диазония не считается хорошим препаративным методом ввиду протекания побочных реакций, тем более что для этой же цели служит диазометан, как показано на следующих примерах:

$$CH_2N_2 \xrightarrow{C_6H_5OH} CH_3OC_6H_5 \qquad \text{(пример 3. } \textit{1} \text{ и } \textit{2})$$

$$CH_2N_2 \xrightarrow[R'OH]{HBF_4} [CH_3\overset{+}{N}{\equiv}N] \xrightarrow{-N_2} CH_3^+ \xrightarrow{R'OH} CH_3OR' \qquad \text{(пример е)}$$

В этих реакциях метилирование диазометаном, по-видимому, зависит от кислотности гидроксильной группы; оно легко происходит с нитрофенолами, а со спиртами идет слишком медленно, чтобы иметь практическое значение [21]. Однако как фторборная кислота (пример **е**), так и эфират трехфтористого бора [22] являются достаточно кислыми, чтобы образовать ион метилдиазония, который может метилировать спирты с выделением газообразного азота. Для алкилирования применяли также замещенные диазометаны, в том числе диазокетоны (пример **ж**) [23].

а) Получение трифенилметилэтилового эфира (97% из хлористого тритила в этиловом спирте) [24].

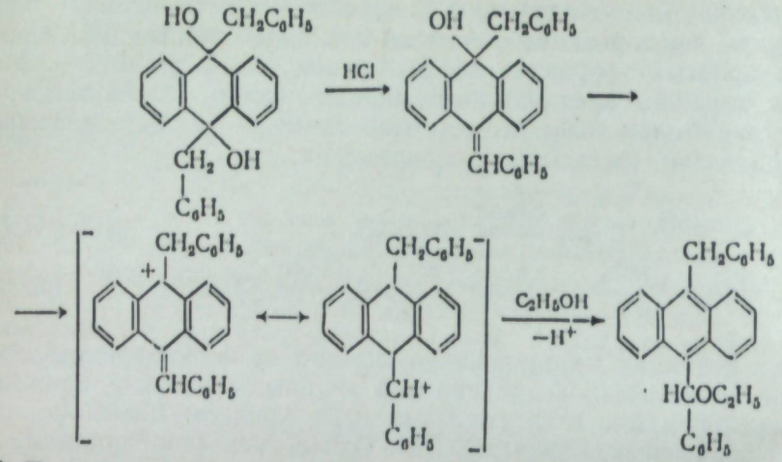
б) Получение 1,2,3,4-тетраацетата 6-тритил-β-*d*-глюкозы. 120 г глюкозы, 193,2 г хлористого тритила и безводный пиридин встряхивают при комнатной температуре в течение 5 ч, а затем, добавив 360 мл уксусного ангидрида, оставляют на 12 ч. Затем смесь выливают в 10 л ледяной воды, осадок отфильтровывают, промывают и сушат на воздухе. Для экстракции α-формы применяют 500 мл эфира, а остаток, состоящий из β-формы, перекристаллизовывают из спирта. Выход 175 г, т. пл. 166—166,5 °С [25].

в) Получение метил-*трет*-бутилового эфира (86% из изобутилена и метилового спирта в присутствии 3% BF_3 и 3% H_2F_2 в автоклаве при 100 °С) [26].

г) Получение *м*-крезил-*трет*-бутилового эфира (выход 37,5%; степень конверсии 61,2% при пропускании газообразного изобутилена через *м*-крезол со следами (0,5 г) 75%-ной серной кислоты при комнатной температуре; при этом в некоторой степени алкилируется и кольцо, однако простота метода компенсирует низкие выходы) [27].

д) Получение 9-бензил-10-α-этоксибензилантрацена. Кипящий раствор 5 г 9,10-диокси-9,10-дибензил-9,10-дигидроантрацена в этиловом спирте обрабатывают 5 мл соляной кислоты и смесь кипятят в течение 6 ч. После охлаждения получают эфир почти с количественным выходом, т. пл. 190—191 °С [28]. Эта реакция применима и

к другим двухатомным спиртам с системой конденсированных колец.



е) Получение метоксициклогексана. Циклогексанол метилируют диазометаном в эфире или хлористом метилене при 0—25 °С в присутствии 0,6—0,8 мол.% фторборной кислоты с выходом 92% [29].

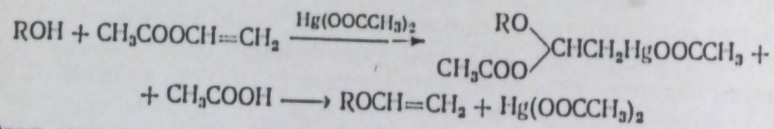
ж) Получение α-метоксиацетофенона. 0,3 г эфирата трехфтористого бора добавляют к раствору 7,5 г диазоацетофенона в 150 мл метилового спирта при 25 °С. В течение 30 мин выделяется теоретическое количество азота. Получают 6,1 г (79%) α-метоксиацетофенона, т. кип. 124—126 °С/19 мм [30].

з) Другие примеры. *1) Иохимбинметиловый эфир* (84% из раствора иохимбина в хлористом метилене и диазометана в присутствии изопропилата алюминия) [31].

2) Этиловый эфир β-(2-бром-4-нитрофенокси)пропионовой кислоты (60% в расчете на фенол, вступающий в реакцию, из смеси свежеприготовленного этилового эфира β-диазопропионовой кислоты и 2-бром-4-нитрофенола в эфире) [23].

3) п-Этоксибензойная кислота (50% из нитрата *п*-карбоксибензолдиазония в этиловом спирте) [32].

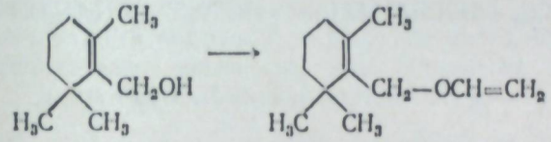
3. ИЗ СЛОЖНЫХ ИЛИ ПРОСТЫХ ВИНИЛОВЫХ ЭФИРОВ



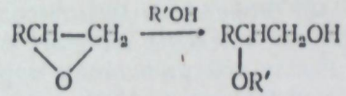
Этот метод синтеза был применен для получения ряда виниловых эфиров [33]. Простой эфир с наиболее высоким выходом (36—98%) можно получить путем фракционной разгонки раствора, содержащего катализатор, высококипящий виниловый эфир и низкокипящий спирт. Специфическими катализаторами этой реакции являются ртутные соли слабых кислот, например уксусной и бензойной; очень большое значение имеет чистота катализатора [34].

а) Получение этилвинилового эфира. В куб ректификационной колонки загружают ацетат ртути (5 г, 0,016 моля) в смеси с безводным этиловым спиртом (50 г, 1,08 моля) и *н*-бутилвиниловым эфиром (100 г, 1 моль). Смесь кипятят при полном возврате жидкости до тех пор, пока температура паров не достигнет 36—37 °С, а затем, регулируя скорость перегонки таким образом, чтобы температура кипения сохранялась на этом уровне, собирают 71 г (98%) этилвинилового эфира [33].

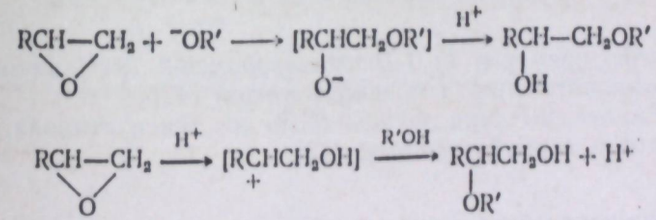
б) Получение β-циклогеранилвинилового эфира (51%; путем кипячения с обратным холодильником смеси β-циклогераниола, этилвинилового эфира и ацетата ртути на паровой бане в течение 16 ч) [35].



4. ИЗ ЦИКЛИЧЕСКИХ ЭФИРОВ ИЛИ ИМИНОВ ПРИ ИХ РАСЩЕПЛЕНИИ

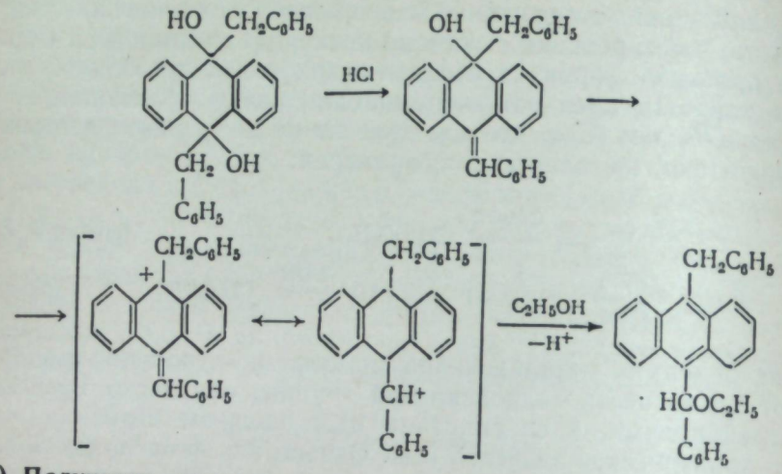


Напряжение, существующее в кольце эпокиси, облегчает раскрытие цикла с образованием оксиэфиров. Катализатором размыкания цикла может быть как кислота, так и основание, причем они образуют различные продукты. Хотя получаемые на практике результаты не всегда согласуются с предсказаниями теории, следует ожидать следующего направления реакций:



Некаталитическое расщепление, а также расщепление, катализируемое кислотой, ведут к образованию как первичных, так и вторичных спиртов [36, 37]. С другими α-эпокисями получаются не такие определенные результаты [38].

к другим двухатомным спиртам с системой конденсированных колец.



е) Получение метоксициклогексана. Циклогексанол метилируют диазометаном в эфире или хлористом метилене при 0—25 °С в присутствии 0,6—0,8 мол.% фторборной кислоты с выходом 92% [29].

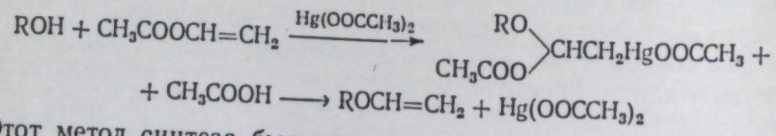
ж) Получение α-метоксиацетофенона. 0,3 г эфирата трехфтористого бора добавляют к раствору 7,5 г диазоацетофенона в 150 мл метилового спирта при 25 °С. В течение 30 мин выделяется теоретическое количество азота. Получают 6,1 г (79%) α-метоксиацетофенона, т. кип. 124—126 °С/19 мм [30].

з) Другие примеры. *1) Иохимбинметиловый эфир* (84% из раствора иохимбина в хлористом метилене и диазометана в присутствии изопропилата алюминия) [31].

2) Этиловый эфир β-(2-бром-4-нитрофенокси)пропионовой кислоты (60% в расчете на фенол, вступающий в реакцию, из смеси свежеприготовленного этилового эфира β-диазопропионовой кислоты и 2-бром-4-нитрофенола в эфире) [23].

3) п-Этоксибензойная кислота (50% из нитрата *п*-карбоксибензолдиазония в этиловом спирте) [32].

3. ИЗ СЛОЖНЫХ ИЛИ ПРОСТЫХ ВИНИЛОВЫХ ЭФИРОВ

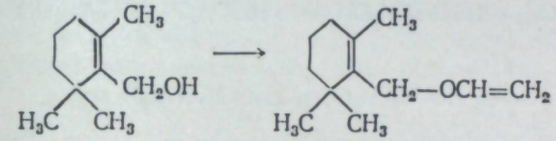


Этот метод синтеза был применен для получения ряда виниловых эфиров [33]. Простой эфир с наиболее высоким выходом (36—98%) можно получить путем фракционной разгонки раствора, содержащего катализатор, высококипящий виниловый эфир и низкокипящий спирт. Специфическими катализаторами этой реакции яв-

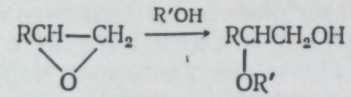
ляются ртутные соли слабых кислот, например уксусной и бензойной; очень большое значение имеет чистота катализатора [34].

а) Получение этилвинилового эфира. В куб ректификационной колонки загружают ацетат ртути (5 г, 0,016 моля) в смеси с безводным этиловым спиртом (50 г, 1,08 моля) и *н*-бутилвиниловым эфиром (100 г, 1 моль). Смесь кипятят при полном возврате жидкости до тех пор, пока температура паров не достигнет 36—37 °С, а затем, регулируя скорость перегонки таким образом, чтобы температура кипения сохранялась на этом уровне, собирают 71 г (98%) этилвинилового эфира [33].

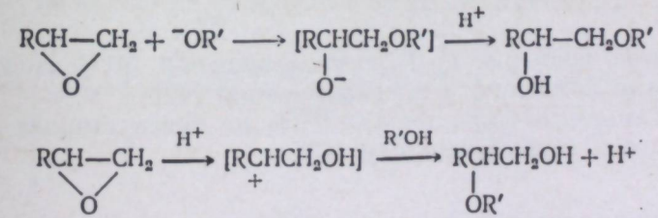
б) Получение β-циклогеранилвинилового эфира (51%; путем кипячения с обратным холодильником смеси β-циклогераниола, этилвинилового эфира и ацетата ртути на паровой бане в течение 16 ч) [35].



4. ИЗ ЦИКЛИЧЕСКИХ ЭФИРОВ ИЛИ ИМИНОВ ПРИ ИХ РАСЩЕПЛЕНИИ

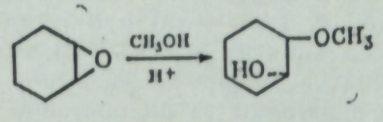


Напряжение, существующее в кольце эпокиси, облегчает раскрытие цикла с образованием оксиэфиров. Катализатором размыкания цикла может быть как кислота, так и основание, причем они образуют различные продукты. Хотя получаемые на практике результаты не всегда согласуются с предсказаниями теории, следует ожидать следующего направления реакций:



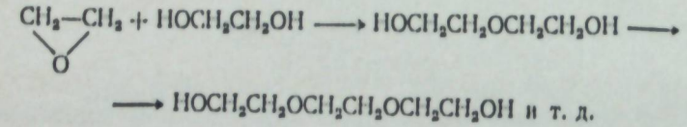
Некаталитическое расщепление, а также расщепление, катализируемое кислотой, ведут к образованию как первичных, так и вторичных спиртов [36, 37]. С другими α-эпокисями получаются не такие определенные результаты [38].

Было показано, что при размыкании цикла окиси циклогексена происходит *транс*-присоединение, это дает основания предполагать, что свободный карбониевый ион не образуется [39]



Опубликован обзор, рассматривающий механизм и стереохимию таких реакций размыкания цикла [40].

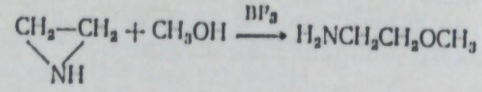
При размыкании кольца эпокиси можно ожидать образования полимерных продуктов, так как получающийся в результате этой реакции продукт может реагировать также следующим образом:



Путем конденсации такого типа получается твердый полиэтиленгликоль. Раскрытие этилениминного кольца приводит к образованию аминоэфиров, как показано в примере **б**.

а) Получение *транс*-2-метоксициклогексанола. Смесь 49,1 г окиси циклогексена, 202 мл безводного метилового спирта и 4 капель концентрированной серной кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. После нейтрализации карбонатом бария смесь фильтруют и фильтрат перегоняют сначала при атмосферном давлении, а затем при давлении 10 мм. Метоксициклогексанол, т. кип. 72,5—73,2 °С/10 мм, n_D^{25} 1,4586, получают с выходом 53,1 г (82%) [39].

б) Получение 1-метокси-2-аминоэтана [41].



91%

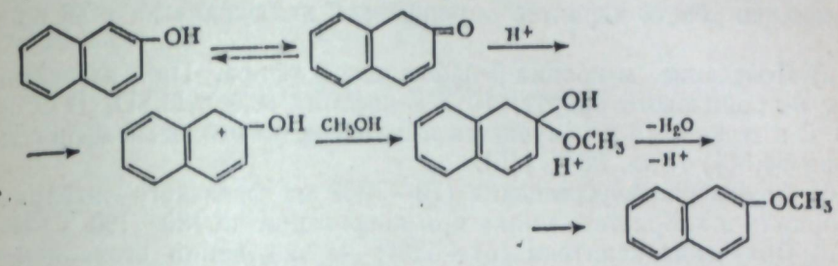
в) Другие примеры. *1) 1-Этоксипропанол-2* (81% из окиси пропилена, этилового спирта и едкого натра) [42].

2) 2-Аллилокси-1-фенилэтанол (83% из окиси стирола, аллилового спирта и серной кислоты) [43].

5. ИЗ ПРОТОНИРОВАННОЙ КЕТОФОРМЫ ЕНОЛОВ И СПИРТОВ

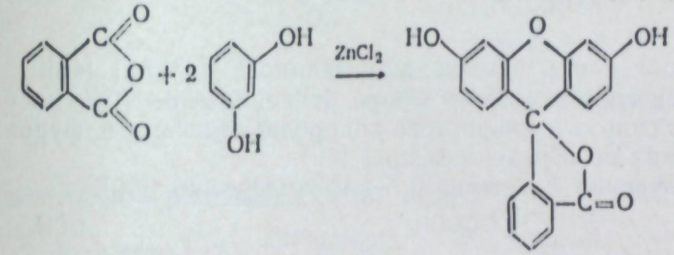
Одной из электрофильных реакций получения простых эфиров является протонирование кетоформы енолов, которые могут затем присоединять спирты, образуя простые эфиры. Этот метод синтеза

состоит из ряда довольно необычных реакций, как, например, при получении метил-β-нафтилового эфира:



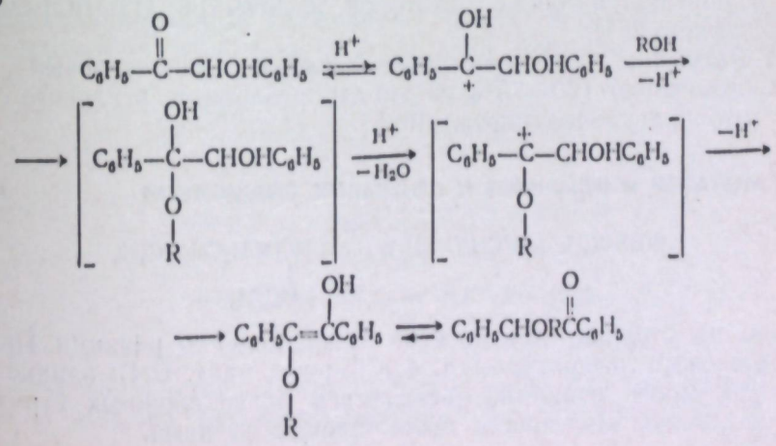
При нагревании с метиловым спиртом можно превратить в метиловый эфир даже хлоргидрат β-нафтиламина [44].

Бензоидные фенолы, за исключением резорцина, не подвергаются такой этерификации. Вследствие склонности этого фенола к образованию эфиров реакции Фриделя — Крафтса часто ведут к образованию ксантенов, как, например, при получении флуоресценна:



Много примеров подобных реакций получения бензодиоксанов, диоксанов, ксантенов, ксантонов, бензофуранов и хроманов можно найти в монографии, посвященной гетероциклическим соединениям [45].

Аналогичным образом бензоин можно превратить в алкиловый эфир

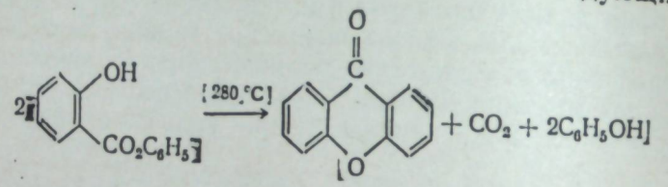


Рассмотрим другие примеры подобных реакций, точный механизм которых несколько отличается от обсуждавшихся выше механизмов, но общий характер оправдывает включение их в этот раздел.

а) Получение *н*-пропил-β-нафтилового эфира. При нагревании 10 г *н*-пропилового спирта, 10 г β-нафтола и 4 г $H_2SO_4 \cdot H_2O$ при 100 °С в течение 12 ч получается *н*-пропил-β-нафтиловый эфир с выходом 94,5%, т. пл. 38 °С [46].

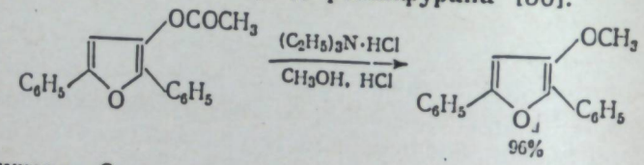
б) Получение флуоресценна (73—78% из фталевого ангидрида, резорцина и хлористого цинка при нагревании до 180—190 °С) [47].

в) Получение ксантона (61—63%; на основании стехиометрии можно предполагать образование ангидрида с последующим декарбоксилированием и замыканием эфирного кольца) [48].



г) Получение этилового эфира бензоина (50—75% из бензоина, этилового спирта и хлористого водорода; анизоин и фуроин в этих же условиях не образуют эфира) [49].

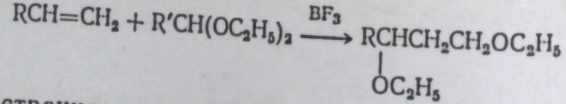
д) Получение 3-метокси-2,5-дифенилфурана [50].



е) Получение О-метилрезорцина (30% из резорцина, метилового спирта и бисульфата калия (каждого по 2 моля) в автоклаве при 180 °С; образуется также некоторое количество диметилрезорцинового эфира) [51].

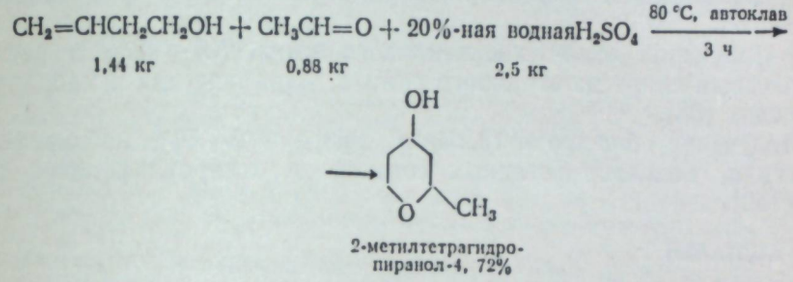
ж) Получение 3-этоксициклогексенона-2 (моноэтиловый эфир дигидрорезорцина) (70—75% из дигидрорезорцина, этилового спирта и *п*-толуолсульфокислоты) [52].

6. ИЗ АЦЕТАЛЕЙ И ОЛЕФИНОВ И ПОДОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ



Как ни странно, это простое видоизменение реакции Принса не отражено в литературе (гл. 4 «Спирты», разд. Б.4); однако описано так много реакций, касающихся более сложных структур, что, возможно, оно просто было пропущено нами.

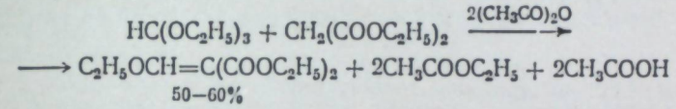
Присоединение ацеталей к виниловым эфирам рассматривается в разделе, посвященном ацеталям и кеталям (гл. 9, разд. Б.2). Присоединение альдегидов к некоторым аллилкарбинолам по реакции Принса дает простые эфиры [53]



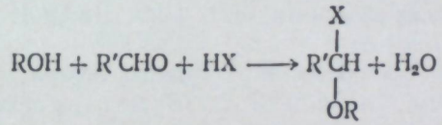
2-метилтетрагидропиранол-4, 72%

Возможно также присоединение эфиров ортомуравьиной кислоты к способным енолизироваться сложным эфирам (пример а).

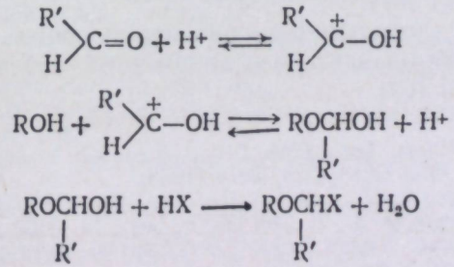
а) Получение этилового эфира этоксиметиленмалоновой кислоты [54].



7. ИЗ АЛЬДЕГИДОВ ГАЛОГЕНАЛКИЛИРОВАНИЕМ



Это особый метод синтеза, применяемый для получения галогенэфиров. Есть обзор, в котором рассмотрен как этот, так и другие методы получения α-галогенэфиров [55]. По-видимому, в процессе галогеналкилирования замещаемые атомы водорода вытесняются в результате электрофильной атаки, как показано на приведенной схеме:



Довольно неустойчивые галогенэфиры перед перегонкой освобождают от избытка галогеноводородной кислоты [56]. Эта реакция

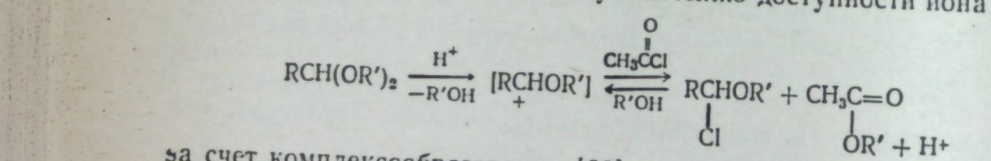
применима как к первичным, так и ко вторичным спиртам. Выходы, как правило, получаются удовлетворительные. Следует еще раз подчеркнуть, что α-хлорэфиры являются очень реакционноспособными соединениями и обычно плохо выдерживают хранение. Есть обзор, касающийся возможностей их применения в синтетических целях [57].

а) Получение этил-α-хлорэтилового эфира (87—92% в расчете на этиловый спирт из этилового спирта, паральдегида и хлористого водорода) [58].

б) Получение *бис*-хлорметилового эфира (72—76% из параформальдегида, концентрированных соляной и хлорсульфоновой кислот) [59].

8. ИЗ АЦЕТАЛЕЙ

Механизм этой реакции неизвестен, но ее легко представить в виде ряда стадий, сопровождающихся ионизацией, в которых характер образующихся продуктов определяется относительной стабильностью промежуточных карбониевых ионов. Роль медной бронзы, которую иногда применяют в качестве катализатора этой реакции, вероятно, сводится к увеличению доступности иона хлора



за счет комплексообразования [60]; реакция дает удовлетворительные выходы.

а) Получение α-хлорбензилметилового эфира. 76 г диметилацеталя бензальдегида смешивают с 78 мл свежеперегнанного хлористого ацетила и 1 мл тионилхлорида. Смесь нагревают в течение 0,5 ч на бане при 55 °С, а затем оставляют на ночь при комнатной температуре. После удаления метилацетата и избытка хлористого ацетила остаток перегоняют при возможно более низком давлении на бане, температура которой не превышает 100 °С. После отбора первой фракции (5—10 г) перегоняют эфир (т. кип. 71—72°С/0,1 мм); выход 60 г (80%) [61].

б) Получение хлорметил-β-хлоризопропилового эфира [из ди-(β-хлоризопропил)формальдегида и хлористого бензоила; выход 65,6% на формальдегид] [62].

1. *Vogel A. I.*, J. Chem. Soc., 1948, 616.
2. *Wang C.-H.*, J. Org. Chem., 28, 2914 (1963).
3. *Norris J. F., Rigby G. W.*, J. Am. Chem. Soc., 54, 2088 (1932).
4. *Smith H. A., Smith R. J.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 2400 (1948).
5. *Шигехико Сюгазава, Кюнио Фудживара*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 13.
6. *Paquin A. M.*, Angew. Chem., A60, 316 (1948).
7. *Newman M. S., Whitehouse H. S.*, J. Am. Chem. Soc., 71, 3664 (1949).

8. *Уайнберг Г., Бантжес А.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1960, сб. 10, стр. 66.
9. *Letsinger R. L., Lansbury P. T.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 935 (1959).
10. *Колонж Ж., Мэрей Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1960, сб. 10, стр. 21.
11. *Wendler N. L., States H. L.*, J. Am. Chem. Soc., 80 3937 (1958).
12. *Brace N. O.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 4157 (1955).
13. *Weygand C.*, Organic Preparations, Interscience Publishers, New York, 1945, p. 164.
14. *Smith H. A., Thompson R. G.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 1778 (1955).
15. *Rutherford K. G. et al.*, Can. J. Chem. 44, 2337 (1966).
16. *Ингольд К. К.*, Механизм реакций и строение органических соединений, ИЛ, М., 1959, стр. 284.
17. *Marshall J. A., Carroll R. D.*, J. Am. Chem. Soc., 88, 4092 (1966).
18. *Zollinger H.*, Azo and Diazo Chemistry, Interscience Publishers, New York, 1961, p. 41.
19. *Корнблюм Н.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1950, сб. 2, стр. 285.
20. *DeTar D. F., Kosuge T.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 6072 (1958).
21. *Kosak A. I. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 76, 4481 (1954).
22. *Müller E., Runel W.*, Angew. Chem., 70, 105 (1958).
23. *Braun L. L., Looker J. H.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 359 (1958).
24. *Nixon A. C., Branch G. E. K.*, J. Am. Chem. Soc., 58, 492 (1936).
25. *Reynolds D. D., Evans W. L.*, J. Am. Chem. Soc., 60, 2559 (1938).
26. *Morin R. D., Bearse A. E.*, Ind. Eng. Chem., 43, 1596 (1951).
27. *Stevens D. R.*, J. Org. Chem., 20, 1232 (1955).
28. *Badger G. M., Pearce R. S.*, J. Chem. Soc., 1950, 2314.
29. *Roberts J. D., Johnson W. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 2584 (1958).
30. *Newman M. S., Beal P. F.*, III, J. Am. Chem. Soc., 72, 5161 (1950).
31. *Popelak A., Lettenbauer G.*, Arch. Pharm., 295, 427 (1962).
32. *Remsen I., Graham R. O.*, Am. Chem. J., 11, 319 (1889).
33. *Watanabe W. H., Conlon L. E.*, J. Am. Chem. Soc., 79, 2828 (1957).
34. *Burgstahler A. W., Nordin I. C.*, J. Am. Chem. Soc., 83, 198 (1961).
35. *Büchi G., White J. D.*, J. Am. Chem. Soc., 86, 2884 (1964).
36. *Chitwood H. C., Freure B. T.*, J. Am. Chem. Soc., 68, 680 (1946).
37. *Sexton A. R., Britton E. C.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 3606 (1948).
38. *Bartlett P. D., Ross S. D.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 926 (1948); *Reeve W., Christoffel I.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 1480 (1950).
39. *Winstein S., Henderson R. B.*, J. Am. Chem. Soc., 65, 2196 (1943).
40. *Винштейн С., Гендерсон Р.*, в кн. «Гетероциклические соединения», под ред. Р. Эльдерфилда, т. 1, ИЛ, М., 1953, стр. 23.
41. *Harder U. et al.*, Chem. Ber., 97, 510 (1964).
42. *Chitwood H. C., Freure B. T.*, J. Am. Chem. Soc., 68, 680 (1946).
43. *Swern D. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 71, 1152 (1949).
44. Elsevier's Encyclopedia of Organic Chemistry, Elsevier Publishing Co., New York, Series III, 12B, 1950, p. 1274.
45. *Винштейн С., Гендерсон Р.*, в кн. «Гетероциклические соединения», под ред. Р. Эльдерфилда, т. 2, 6, ИЛ, М., 1954, 1960, т. 7, изд-во «Мир», М., 1965.
46. *Davis W. A.*, J. Chem. Soc., 77, 33 (1900).
47. *Adams R. et al.*, Laboratory Experiments in Organic Chemistry, Macmillan Co., New York, 1963, p. 453.
48. *Голлеман А.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 236.
49. *Irvine J. C., McNicoll D.*, J. Chem. Soc., 93, 1601 (1908).
50. *Bailey P. S., Christian J. D.*, J. Am. Chem. Soc., 71, 4122 (1949).
51. *Merz U., Strasser H.*, J. Prakt. Chem., 61, 103 (1900).
52. *Ганнон В. Ф., Хоузе Г. О.*, Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», М., 1964, сб. 12, стр. 192.
53. *Hanschke E.*, Chem. Ber., 88, 1053 (1955).

54. *Пархам В., Рид Л.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. стр. 596.
55. *Summers L.*, Chem. Rev., 55, 301 (1955).
56. *Farren J. W. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 47, 2419 (1925).
57. *Gross H., Höft E.*, Z. Chem., 4, 401 (1964).
58. *Грумминт, Будевиц Э., Чудд Ч.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 40.
59. *Бак С.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 73.
60. *Straus F., Weber H.-J.*, Ann. Chem., 498, 101 (1932).
61. *Straus F., Heinze H.*, Ann. Chem., 493, 191 (1932).
62. *Spurlock J. J., Heinze H. R.*, J. Org. Chem., 4, 234 (1939).

В. НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Алкоголят- или фенолят-анионы легко присоединяются к дво ным связям, у которых имеются электроноакцепторные заместител и к ацетиленам

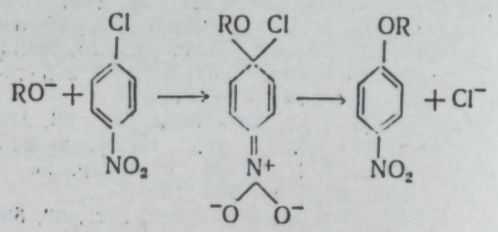
$$RO^- + CH_2{=}CHY \longrightarrow ROCH_2\bar{C}HY \xrightarrow{H^+} ROCH_2CH_2Y$$

(Y—электроотрицательная группа)

$$RO^- + HC{\equiv}CR \xrightarrow{H^+,\ 25\ ^\circ C} ROCH{=}CHR$$

Широко распространенные реакции присоединения такого тип описаны в разд. В.1.

Очень похожая реакция присоединения анионов наблюдает для ароматических соединений, имеющих электроноакцепторн заместители. Но такое присоединение сопровождается вытеснени какого-либо аниона



Такого рода замещения, а также реакции присоединения дегидр бензола рассмотрены в разд. В.2. Получение эпоксисей по реакци Дарзана обсуждается в разд. В.3. Новый простой, изящный и чре вычайно ценный метод получения эпоксисей по реакции карбонил ных соединений и диметилсульфонийметилида описан в разд. В.

1. ИЗ УГЛЕВОДОРОДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ДВОЙНУЮ ИЛИ ТРОЙНУЮ СВЯЗЬ

Если олефин содержит электроноакцепторный заместитель, а кокси-анион может атаковать углеродный атом с пониженной эле тронной плотностью с образованием эфира

$$RO^- + \overset{+\delta}{C}H_2{=}\overset{-\delta}{C}HY \longrightarrow ROCH_2\bar{C}HY \xrightarrow{H^+} ROCH_2CH_2Y$$

Если заместителями являются сильные электроноакцепторные группы, то вследствие делокализации отрицательного заряда такого рода присоединение осуществляется очень легко, как, например, в таком случае:

$$ROCH_2\bar{C}HCN \longleftrightarrow ROCH_2CH{=}C{=}\bar{N}$$

Эта реакция детально исследована для акрилонитрила [1]. Обычно акрилонитрил медленно добавляют при охлаждении к раствору спирта, содержащему каталитическое количество этилата натрия, и смесь нагревают до 80 °С в течение нескольких часов. Прежде чем выделять β-алкоксипропионитрил, смесь необходимо нейтрализовать, так как реакция обратима. Замещенные акрилонитрилы, акриловые эфиры, некоторые пергалогенолефины, α,β-ненасыщенные карбонильные или нитросоединения, а также эфиры малеиновой и фумаровой кислот — вот некоторые из ненасыщенных соединений, присоединяющих алкокси-анион. Самый низкий выход дает, по-видимому, этилциннамат, для которого, по имеющимся сведениям, при обычных условиях получают около 13% присоединения [2].

$$C_6H_5CH{=}CHCO_2C_2H_5 + \bar{O}C_2H_5 \xrightarrow[2)\ CH_3COOH]{1)\ \text{кипячение в спирте}} C_6H_5\underset{\displaystyle OC_2H_5}{\underset{|}{C}}HCH_2CO_2C_2H_5$$

В несимметричных галогензамещенных олефинах ориентация такова, что отрицательный заряд расположен на атоме углерода, соединенном с атомом галогена большего размера, что, по-видимому, способствует большей делокализации заряда [3].

$$CF_2{=}CCl_2 + \bar{O}CH_3 \xrightarrow[CH_3OH]{25\ ^\circ C} CH_3OCF_2{-}\bar{C}Cl_2 \longleftrightarrow$$

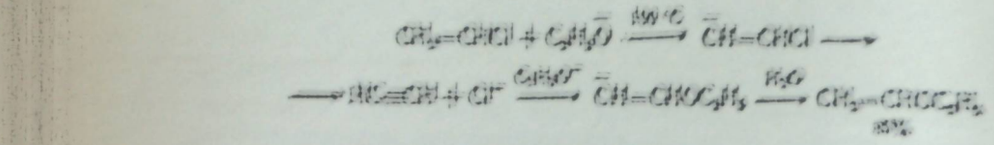
$$\longleftrightarrow CH_3OCF_2\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}{=}Cl^- \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{1-метокси-1,1-дифтор-2,2-дихлорэтан}}{CH_3OCF_2CHCl_2}$$

При тех же условиях симметричный тетрахлорэтилен не присоединяет метокси-анион.

Для осуществления реакции ацетиленов с алкоголятами не требуется присутствия электроотрицательных заместителей. Условия, при которых осуществляется эта реакция, являются довольно жесткими, но при взаимодействии ацетилена под давлением получаются хорошие выходы простых виниловых эфиров [4]

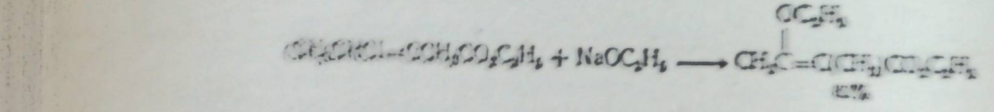
$$HC{\equiv}CH + ROH \xrightarrow[\text{давление, 150 °C}]{NaOR} CH_2{=}CHOR$$

Фенолят и спиртовых растворах также присоединяются к ацетилену. Винилгалогениды с алкоголятами натрия образуют виниловые эфиры; возможно, эта реакция идет через промежуточную стадию образования ацетилена



а) Получение метилового эфира β-метоксипропионовой кислоты. К смеси 0,8 моля метилакрилата и 0,1 моля метилового спирта при 25 °С и перемешивании добавляют 1—3 г натрия в 0,7 моля метилового спирта. После кипячения с обратным холодильником в течение 15 ч смесь нейтрализуют и перегоняют при пониженном давлении так, чтобы температура перегонки не превышала 100 °С. Выход эфира (т. кип. 55 °С/25 мм, n_D^{20} 1,4022) составляет 91% [5].

б) Другие примеры. 1) Этиловый эфир β-этокси-α-метилпропионовой кислоты [6].



2) β-Нитро-α-метоксипропионовая кислота (выход около 100% из β-нитроакриловой кислоты и метилового спирта без катализатора) [7].

3) (2-Хлор-1,1,2-трифторэтил)этиловый эфир (88—92% из трифторхлорэтилена и этилового спирта в присутствии этилата натрия) [8].

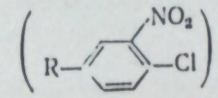
4) 1-Этокси-2-трифторметилэтилен (89% из трифторметилацетилена и этилата натрия в этиловом спирте) [9].

5) α-Метоксиянтарная кислота (хороший выход из диэтилового эфира малеиновой кислоты, метилового спирта и метилата натрия с последующим гидролизом) [10].

2. Из активированных ароматических галогенпроизводных и соединений аналогичного типа

Реакции, рассматриваемые в этом разделе, принадлежат к реакциям нуклеофильных замещений, как видно из приведенного общего примера. Нет оснований сомневаться в образовании промежуточного соединения I [11]. Что касается замещаемой группы Y, легкость замещения убывает в следующем порядке: $C_6H_5SO_2O \cong F \gg Cl \cong Br > I > OR^-$ [12]. Действительно, в 2,4-

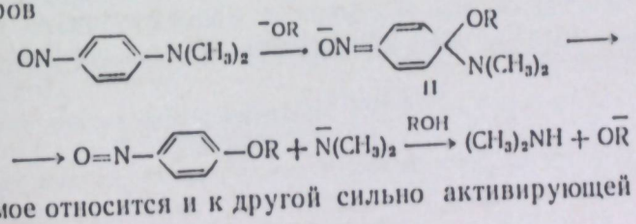
динитрофенилгалогенпроизводных атом фтора в виде иона вытесняется примерно в тысячу раз быстрее атома хлора, что достаточно убедительно говорит о существовании промежуточного аниона I. Нитрогруппа также легко замещается в *п*- и *о*-динитробензолах в виде нитрит-аниона. Нитрогруппа является наилучшим из электроноакцепторных заместителей, облегчающих замещение в *о*- или *п*-положения по отношению к данному заместителю, но можно использовать и другие заместители. В ряду замещенных *о*-нитрохлорбензолов



порядок активации следующий:

$NO_2 = 170\,000$, $SO_2CH_3 = 18\,000$, $\overset{+}{N}(CH_3)_3 = 5500$, $COCH_3 = 2100$, $H = 1$

Как показывает высокая реакционная способность пикрилхлорида (2,4,6-тринитрофенилхлорида), наличие нескольких заместителей еще больше облегчает замещение. Чрезвычайно хорошей активирующей группой, возможно даже лучшей, чем нитрогруппа, является нитрозогруппа, образующая такую стабильную анионную частицу, как II. Но эту реакцию редко применяют для получения простых эфиров

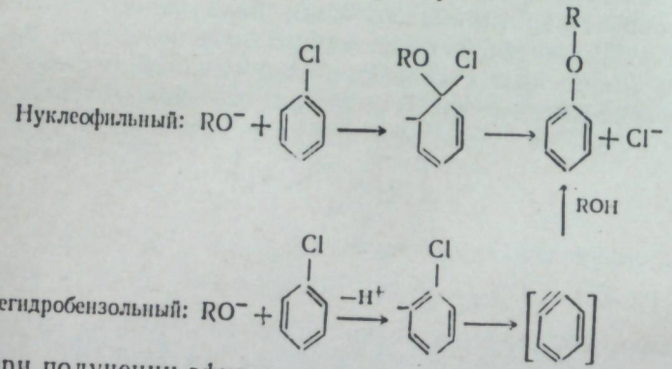


То же самое относится и к другой сильно активирующей группе — диазогруппе.

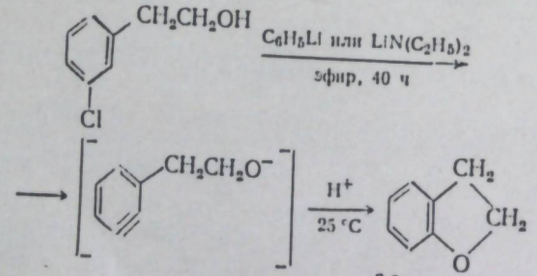
Вытеснение анионов из конденсированных полициклических соединений облегчено вследствие того, что эти системы являются менее ароматическими и легче образуют *п*-хиноидную структуру (подобную структуре II). Так, например, под действием метилата натрия 1,4-динитронафталин превращается в 1-метокси-4-нитросоединение примерно в 100 раз быстрее, чем в тех же условиях 1,4-динитробензол [13].

Атаке нуклеофильных соединений подвержены также 2- и 4-галогенпиридины. Реакция с пиридинами, по-видимому, идет несколько медленнее, поскольку взаимодействие между алкоголятами и α-хлорпиридином осуществляют при довольно высоких температурах в присутствии порошка меди [14]. Но 4-хлорхинолин легко реагирует с метилатом натрия в метиловом спирте, образуя метиловый эфир с хорошим выходом.

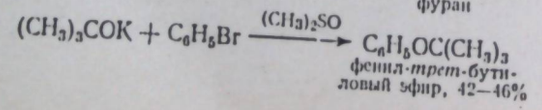
Между механизмами, называемыми обменным (Ульман, разд. А.3), нуклеофильным (данный раздел) и дегидробензольным, нельзя провести резкой границы. Реакция Ульмана может идти через стадию образования промежуточного *п*-хиноидного соединения, обсуждаемого в данном разделе, но ее протекание можно представить и на основе нуклесфильного или дегидробензольного механизма, как показывают гипотетические примеры:



Обычно при получении эфиров не предполагают образования промежуточного дегидробензола, но его можно ожидать в тех случаях, когда наличие электроноакцепторных заместителей в исходном соединении не благоприятствует нуклеофильному механизму. Кроме того, для отрыва протона от бензольного кольца нужны такие сильные основания, что образование промежуточного дегидробензола редко имеет место при синтезе простых эфиров. Приведем два примера:



[15]



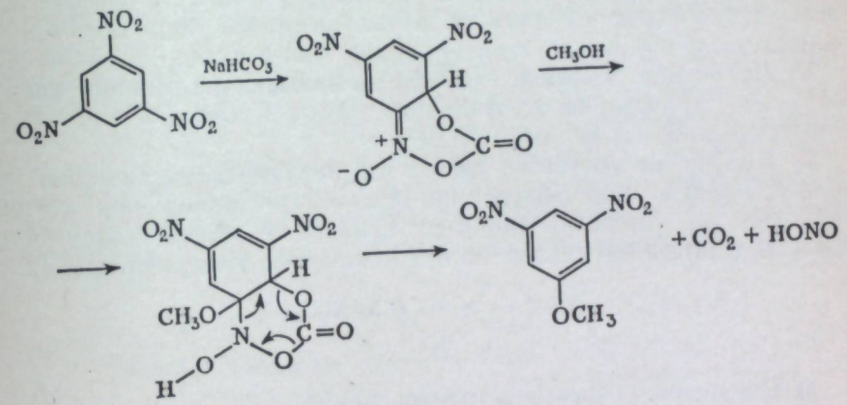
[16]

Некоторые необычные примеры образования эфиров можно найти в следующих методах получения.

а) Получение 2,6-диметоксибензонитрила (68—74% из 2-нитро-6-метоксибензонитрила и метилового спирта, содержащего едкое кали) [17].

б) 3,5-Динитроанизол (63—77% из 1,3,5-тринитробензола и метилата натрия; эта реакция крайне необычна, поскольку замещение происходит в *мета*-положение по отношению к нитрогруппе, возможно вследствие образования промежуточных производных дегидробензола) [18].

в) 3,5-Динитроанизол (60—86% из 1,3,5-тринитробензола и бикарбоната щелочного металла в водном метиловом спирте; метиловый спирт и бикарбонат являются специфическими реагентами для данной реакции) [19].



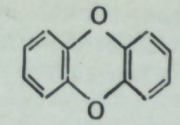
Этот механизм аналогичен механизму, предложенному для реакции Рихтера [20].

г) Изопропоксипентахлорбензол (92% из гексахлорбензола и едкого натра при кипячении в изопропиловом спирте; можно применять также пиридин для повышения растворимости гексахлорбензола; реакция протекает, вероятно, как простое замещение, а не как нуклеофильное присоединение) [21].

д) 2-Бром-2′-нитро-4′-хлордифениловый эфир (51% из натриевой соли 2-бромфенола и 2,5-дихлорнитробензола при нагревании до 160—170 °С в течение 2 ч) [22].

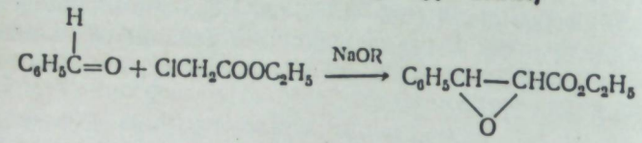
е) 2,4-Динитрофенилизопропиловый эфир (75% из 2,4-динитроанизола и едкого кали в изопропиловом спирте; *трет*-бутилатанион в этих условиях не замещает метоксигруппу) [23].

ж) Дибензо-*п*-диоксан (47—53% из калиевой соли *о*-бромфенола



при 220 °С в присутствии порошка меди) [24].

3. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И α-ХЛОРЗАМЕЩЕННЫХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ИЛИ КЕТОНОВ (РЕАКЦИЯ ДАРЗАНА)

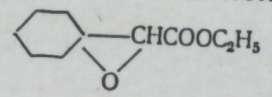


Этому методу конденсации посвящен обзор [25].

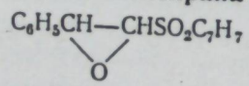
Для получения эпоксисей можно использовать также α-хлоркетоны. Отличными основными катализаторами реакции Дарзана являются, по-видимому, *трет*-бутилат калия и гидрид натрия [26].

а) Получение этилового эфира фенилметилглицидной кислоты (64% из ацетофенона и этилового эфира хлоруксусной кислоты в присутствии амида натрия) [27].

б) Получение этилового эфира β,β-пентаметиленглицидной кислоты (этиловый эфир 1-оксаспиро-[2,5]-октан-2-карбоновой кислоты) (83—95% из циклогексанона и этилового эфира хлоруксусной кислоты с *трет*-бутилатом калия в качестве катализатора) [28].

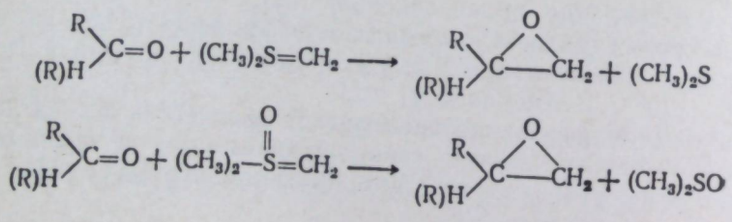


в) Получение 1-фенил-2-тозилоксирана

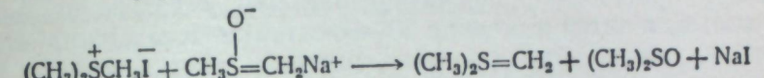


(«хороший выход» из α-хлорметил-*п*-метилфенилсульфона и бензальдегида) [25].

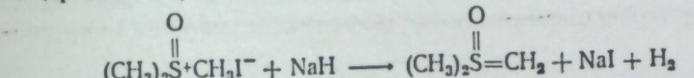
4. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ДИМЕТИЛСУЛЬФОНИЙМЕТИЛИДА ИЛИ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСОНИЙМЕТИЛИДА



Эпокиси образуются из карбонильных соединений при обработке их диметилсульфонийметилидом или диметилсульфоксонийметилидом [29, 30]. Менее стабильный из двух реагентов диметилсульфонийметилид получают из триметилсульфонийиодида и раствора метилсульфинил-карбаниона в смеси диметилсульфоксид — тетрагидрофуран в атмосфере азота при температуре от 0 до —10 °С

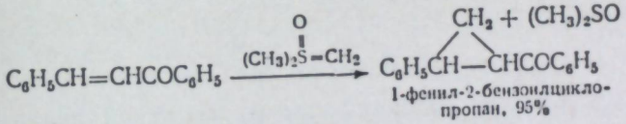


Диметилсульфоксонийметилид получают из оксосульфонийиодида и гидрида натрия в диоксане или тетрагидрофуране

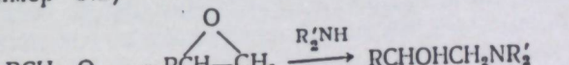


Растворы диметилсульфоксонийметилида устойчивы в течение нескольких месяцев при хранении в инертной атмосфере при 0 °С, а менее стабильный диметилсульфонийметилид нужно использовать немедленно.

Сульфонийметилид быстро реагирует с обычными альдегидами и кетонами и α,β-ненасыщенными кетонами, образуя эпокиси (оксираны) с выходами 75—97%. Оксосульфонийметилид реагирует с альдегидами и кетонами несколько медленнее, также образуя эпокиси с выходами 56—90%. Атака этого реагента на α,β-ненасыщенные кетоны в отличие от сульфонийметилида идет по двойной связи углерод — углерод с образованием производных циклопропана

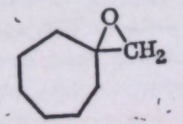


Реакция карбонильных соединений с диметилсульфонийметилидом найдет наиболее широкое применение при получении β-аминоэтанолов (пример **б.2**)



Ранее эпокиси получали в качестве промежуточных соединений при восстановлении α-бромкетона боргидридом натрия в спиртовом растворе.

а) Получение эпоксиметанциклогептана. 1,5—2 М раствор метил-

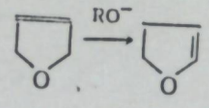


сульфинил-карбаниона в смеси диметилсульфоксида и тетрагидрофурана, охлаждаемой смесью льда с солью, обрабатывают триметилсульфонийиодидом (1 мол. экв в расчете на гидрид натрия, применяемый для получения карбаниона) в диметилсульфоксиде в течение 3 мин. После перемешивания в течение 1 мин с умеренной скоростью добавляют немного менее 1 экв циклогептанона. В течение нескольких минут продолжают перемешивание при охлаждении смесью льда с солью, а затем в течение 30—60 мин без охлаждения. После разбавления тремя объемами воды, экстрагирования эфиром, промывки, высушивания и перегонки эфирного слоя получают 2,45 г (97,2%) эпокиси [30].

б) Другие примеры. *1) Окись стирола* (56% из бензальдегида и диметилсульфоксонийметилида в тетрагидрофуране при 55 °С) [30].

2) 8-Хлор-6-эпоксиэтил-2-фенилхинолин (61,5%, т. пл. 99—100 °С; 18,7 ммоля гидрида натрия (промытого гексаном для удаления минерального масла) в атмосфере азота и 11 мл ДМСО нагревают до 65 °С, охлаждают, разбавляют 11 мл ТГФ, охлаждают до —10 °С и обрабатывают 18,7 ммоля триметилсульфонийиодида в 20 мл смеси ТГФ — ДМСО, затем добавляют 9,3 ммоля 8-хлор-2-фенилхинолин-6-карбоксальдегида в 20 мл смеси ТГФ — ДМСО; смесь перемешивают при —10 °С в течение 10 мин, нагревают до 25 °С и разлагают холодной водой. Эпокись перекристаллизовывают из метилового спирта) [31].

5. ИЗ 2,5-ДИГИДРОФУРАНОВ (ПЕРЕГРУППИРОВКА)



Этот метод синтеза является примером общей реакции β,γ-ненасыщенных циклических эфиров [32, 33], протекающей под действием *трет*-бутилата калия в *трет*-бутиловом спирте при высокой температуре под давлением. 2,5-Дигидрофуран можно получить каталитической дегидратацией 2-бутендиола-1,4, который в свою очередь получают конденсацией ацетилена и формальдегида с последующим восстановлением [34]. 2-Метил- и 2,3-диметил-2,5-дигидрофураны также перегруппировываются в соответствующие 2,3-изомеры. Выходы продуктов удовлетворительные.

а) Получение 2,3-дигидрофурана. 12 г калия растворяют в 200 мл *трет*-бутилового спирта, высушенного над натрием; 70 г этого раствора и 70 г (1 моль) 2,5-дигидрофурана загружают в 0,5-литровый стальной автоклав, который затем герметизируют. Содержимое автоклава нагревают при 170 °С в течение 6 ч, после чего охлаждают, перегоняют на роторной колонке с вращающейся лентой и получают 55,3 г (79%) 2,3-дигидрофурана, т. кип. 53—55 °С/745 мм [33].

1. *Bruson H. A.*, Org. Reactions, 5, 79 (1949).
2. *Hauser C. R. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 85, 71 (1963).
3. *Miller W. T.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 431 (1948).
4. *Schildknecht C. E. et al.*, Ind. Eng. Chem., 39, 180 (1947); *Reppe J. W.*, Acetylene Chemistry, C.A. Meyer and Co., 25, Vanderbilt Ave., New York, 1949, p. 28—48.
5. *Rehberg C. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 68, 544 (1946).
6. *Jones D. E. et al.*, J. Chem. Soc., 1960, 2349.
7. *Shechter H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 74, 3052 (1952); *Перекалин В. В.*, Непредельные нитросоединения, Госхимиздат, Л., 1961.
8. *Инглунд Б.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 87.
9. *Henne A. L., Nager M.*, J. Am. Chem. Soc., 74, 650 (1952).
10. *Flett L. H., Gardner W. H.*, Maleic Anhydride Derivatives. John Wiley and Sons, New York, 1952, p. 65.
11. *Росс С. Д.*, в кн. «Современные проблемы физической органической химии», изд-во «Мир», М., 1967, стр. 33; *Byrne W. E. et al.*, J. Org. Chem., 32, 2506 (1967).
12. *Bunnett J. F.*, J. Am. Chem. Soc., 79, 5969 (1957); *Parker R. E., Read T. O.*, J. Chem. Soc., 1962, 9; *Ингольд К. К.* Механизм реакций и строение органических соединений, ИЛ, М., 1959, гл. 15, стр. 641—653.
13. *Elias D. H. D., Parker R. E.*, J. Chem. Soc., 1962, 2616.
14. *Hill A. J., McGraw W. J.*, J. Org. Chem., 14, 783 (1949).
15. *Huisgen R. et al.*, Chem. Ber., 93, 1496 (1960).
16. *Sahyun M. R. V., Cram D. J.*, Org. Syn., 45, 89 (1965).
17. *Рассел А., Теббенс В.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 201.
18. *Реверден Ф.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 199.
19. *Izzo P. T.*, J. Org. Chem., 24, 2026 (1959).
20. *Rosenblum M.*, J. Am. Chem. Soc., 82, 3796 (1960).
21. *Rocklin A. L.*, J. Org. Chem., 21, 1478 (1956).
22. *Bonvicino G. E. et al.*, J. Org. Chem., 26, 2797 (1961).
23. *Гитис С. С., Глаз А. И.*, ЖОХ, 30, 3807 (1960).
24. *Tomita M. et al.*, J. Pharm. Soc. Japan, 74, 934 (1954).
25. *Ballester M.*, Chem. Rev., 55, 283 (1955).
26. *Hinckley A. A.*, Sodium Hydride Dispersions, Ventron, Congress Street, Beverly, Massachusetts, May, 1966.
27. *Аллен Ч., Ван Аллан Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 516.
28. *Хант Р., Чинн Л., Джонсон У.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 99.
29. *Corey E. J., Chaykovsky M.*, J. Am. Chem. Soc., 84, 867, 3782 (1962); Tetrahedron Letters, No 4, 169 (1963).
30. *Corey E. J., Chaykovsky M.*, J. Am. Chem. Soc., 87, 1353 (1965).
31. *Wommack J. B., Pearson D. E.*, unpublished results.
32. *Fluchaire M. L. A., Collardeau G.*, пат. США 2556325, 12 июня 1951; C.A., 46, 1046 (1952).
33. *Eliel E. L.*, et al., J. Org. Chem., 30, 2441 (1965).
34. *Paul R. et al.*, Bull. Soc. Chim. France, 1950, 668.

Г. ОКИСЛЕНИЕ

Получение простых эфиров окислением не очень широко распространено и, по-видимому, ограничивается исключительно получением эпокисей. Однако ниже приведен раздел, посвященный различным реакциям окисления.

1. ИЗ ОЛЕФИНОВ

$$RCH{=}CH_2 \xrightarrow{C_6H_5COOOH} RCH\text{—}CH_2 \quad (O)$$

Есть отличная работа, в которой обсуждаются методы синтеза эпокисей [1].

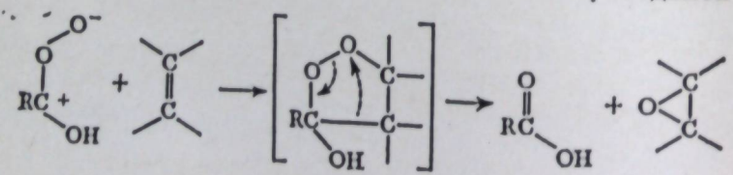
Этот метод синтеза — один из наиболее распространенных методов получения циклических эфиров (эпокисей или оксиранов) — уже был рассмотрен ранее (гл. 4 «Спирты», разд. Г.5), поскольку соединения этого типа (эпокиси или оксираны) являются промежуточными соединениями при получении гликолей. Для получения эпокисей, кроме надкислот [2], применяли растворы перекиси водорода в каксм-нибудь органическом нитриле [3], гипохлорита натрия в пиридине [4] (пример *б.5*) и перекиси сукцинонила в диметилформамиде [5]. Реакцию следует проводить в условиях, исключающих возможность раскрытия кольца эпокиси с образованием гликоля. Так, например, при использовании надуксусной кислоты необходимо ограничивать температуру и время проведения реакции, а также избегать сильных кислот, солей и воды [6]. При реакции с трифторнадуксусной кислотой применяют буфер типа карбоната натрия, который разрушает избыток надкислоты после того, как весь олефин вступит в реакцию, и таким образом способствует сохранению эпокиси в растворе. При использовании разбавленной перекиси водорода и органического нитрила реакционная смесь должна все время оставаться нейтральной. Все эти реагенты приводят к *цис*-присоединению.

Используя специально приготовленный раствор надуксусной кислоты в ацетоне или этилацетате [7], получали ряд сложных эфиров глицидной кислоты с выходами 22—95% [6] (пример *б.4*)

$$RCH{=}CHCOOC_2H_5 \xrightarrow{CH_3COOOH} RCH\text{—}CHCOOC_2H_5 \quad (O)$$

Недавно опубликован простой метод получения летучих эпокисей. Олефин и стехиометрическое количество *м*-хлорнадбензойной кислоты (имеющейся в продаже) в диглиме оставляли в холодильнике на 24 ч. Затем от смеси отгоняли эпокись. Окись гексена-1 получили таким же путем с выходом 60% [8].

Эпоксидирование, вероятно, происходит через обычное 1,3-диполярное переходное состояние, как показано на приводимой ниже схеме [9]:

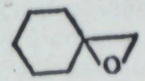


Легкость эпоксидирования зависит от того, какие заместители имеются в молекуле олефина. Электронодонорные группы, присоединенные к атому углерода, связанному двойной связью, или расположенные близко от него, увеличивают скорость образования эпокисей, а расположенные таким же образом электроноакцепторные группы снижают скорость эпоксидирования [10]. В последнем случае для получения оксиранового кольца может потребоваться применение перекиси водорода в щелочной среде [11]. Выходы, получаемые при этом методе синтеза, различные — от низких до высоких.

а) Получение окиси стирола (69—75% из стирола и надбензойной кислоты в хлороформе) [12].

б) Другие примеры. *1) Окись октена-1* (80% из октена-1 и 90%-ной перекиси водорода, маленинового ангидрида и хлористого метилена) [13].

2) 1-Оксаспиро-[5,2]-октан (73% из метиленциклогексана,



50%-ной перекиси водорода, бензонитрила и бикарбоната калия) [14].

3) Окись транс-п-хлорстильбена (88,7% из *транс-п*-хлорстильбена в хлороформе, раствора надуксусной кислоты в уксусной кислоте и тригидрата ацетата натрия) [15].

4) Этил-2,3-эпоксибутират (75% из 24 молей этилового эфира кротоновой кислоты и 4130 г 22,2%-ного раствора надуксусной кислоты в этилацетате при 85 °С в течение 5,5 ч) [6].

5) Окись 1-фенил-2-бензоилэтилена [94% из бензальацетофенона

$$C_6H_5CH{=}CHCOC_6H_5 \longrightarrow C_6H_5CH\text{—}CHCOC_6H_5 \quad (O)$$

в пиридине, к которому добавляют хлорокс (5,25%-ный NaOCl)] [4].

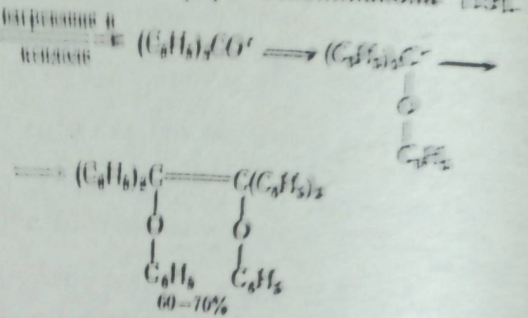
6) 3,4-Эпоксициклооктен (78% из эквивалентных количеств 40%-ной надуксусной кислоты и 1,3-циклооктадиена в хлористом метилене и суспендированного карбоната натрия) [16].

2. РАЗЛИЧНЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ

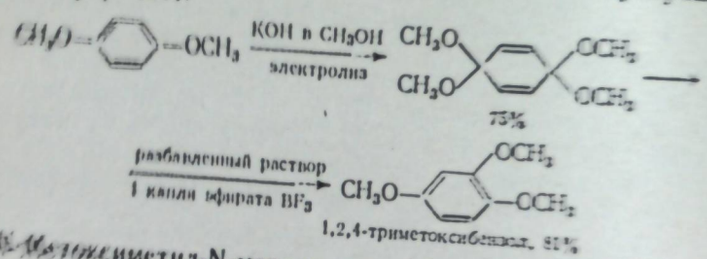
Можно было бы ожидать, что получение эфиров возможно путем присоединения свободных алкоксирадикалов к олефинам (или карбониевым ионам) или путем замещения в алканах. Но присоединение спиртов в условиях, при которых образуются свободные радикалы, «в настоящее время имеет небольшое препаративное значение» [17]. По-видимому, радикалы инициируют полимеризацию олефинов или разлагаются сами. Так, например, основными продуктами разложения перекиси ди-*трет*-бутила являются *трет*-

бутиловый спирт, ацетон, метан и окись изобутилена [18]. Однако отдельные реакции по Вилькову, вполне могут в дальнейшем найти более широкое применение. Такими реакциями являются перегруппировка перекисей трифенилметила, электрохимическое окисление ароматического простого эфира и окислительная полимеризация фенола.

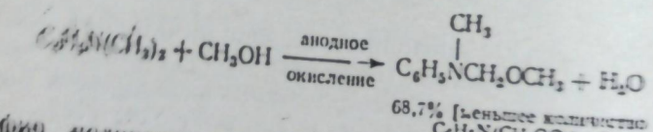
а) Получение дифенилового эфира бензпинакона [19].



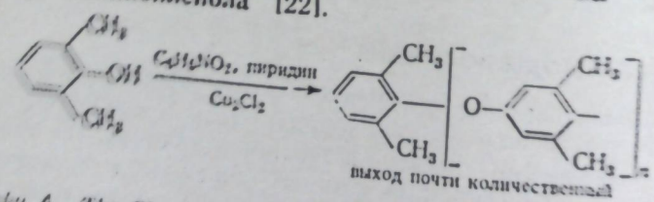
б) 3,3,6,6-Тетраметоксициклогексадиен-1,4. Это соединение, строго говоря, не является простым эфиром, однако его получение рассматривается здесь вследствие того, что этот процесс относится к реакциям окисления, а продукт реакции легко превращается в метиловый эфир [20].



в) N-Метоксиметил-N-метиланилин [21].



г) Эфир поликсиленола [22].



1. *Kovacic A.*, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Interscience Publishers, Vol. 19, 1964, Pt. 1, p. 1.
2. *Сарн Л.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 7, стр. 476; *Emmons W. D., Pagano A. S.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 89 (1955).

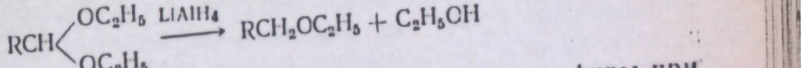
3. *Payne G. B. et al.*, J. Org. Chem., 26, 659 (1961).
4. *Marmor S.*, J. Org. Chem., 28, 250 (1963).
5. *Blum J.*, Compt. Rend., 248, 2883 (1959).
6. *Starcher P. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 680 (1959).
7. *Starcher P. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 79, 5982 (1957).
8. *Pasto D. J., Cumbo C. C.*, J. Org. Chem., 30, 1271 (1965).
9. *Kwart H., Hoffman D. M.*, J. Org. Chem., 31, 419 (1966).
10. *Swern D.*, J. Am. Chem. Soc., 69, 1692 (1947).
11. *Weitz E., Scheffer A.*, Chem. Ber., 54, 2327 (1921).
12. *Хибберт Х., Берт Ф.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 321.
13. *White R. W., Emmons W. D.*, Tetrahedron, 17, 31 (1962).
14. *Payne G. B.*, Tetrahedron, 18, 763 (1962).
15. *House H. O.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 3070 (1955).
16. *Crandall J. K. et al.*, J. Org. Chem., 33, 423 (1968).
17. *Sosnovsky G.*, Free Radical Reactions in Preparative Organic Chemistry, The Macmillan Co., New York, 1964, p. 122.
18. *Уоллинг У.*, Свободные радикалы в растворе, ИЛ, М., 1960, стр. 375.
19. *Wieland H.*, Chem. Ber., 44, 2550 (1911).
20. *Belleau B., Weinberg N. L.*, J. Am. Chem. Soc., 85, 2525 (1963).
21. *Weinberg N. L., Brown E. A.*, J. Org. Chem., 31, 4058 (1966).
22. *Butte W. A., Jr., Price C. C.*, J. Am. Chem. Soc., 84, 3567 (1962).

Д. ВОССТАНОВЛЕНИЕ

Методы получения простых эфиров восстановлением ограничены. Из соединений, находящихся в высших степенях окисления, наиболее вероятно восстановление до простых эфиров ацеталей и кеталей (разд. Д.1) или кетонов в присутствии спирта (разд. Д.2). Менее вероятно восстановление сложных эфиров и лактонов (разд. Д.3). Возможно также восстановительное сочетание альдегидов, напоминающее пинаконовое восстановление карбонильных соединений, которое приводит к образованию эпоксисей. Был найден реагент (гексаметилфосфотриамид), осуществляющий это превращение (разд. Д.4), который увеличил возможность получения разнообразных α,β-диарилэпоксисей.

Исходными веществами для получения насыщенных эфиров путем восстановления являются эфиры енолов. Наиболее важный пример синтеза этого типа — восстановление арилалкильных эфиров до ненасыщенных циклогексилалкильных эфиров при помощи щелочного металла и жидкого аммиака или какого-либо амина по реакции Берча. Эта реакция была рассмотрена раньше (гл. 2 «Алкены», разд. Б.3).

1. ИЗ АЦЕТАЛЕЙ ИЛИ КЕТАЛЕЙ

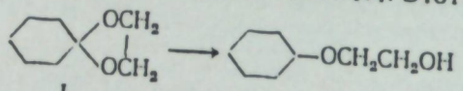


Из ацеталей и кеталей получают различные простые эфиры при взаимодействии с такими восстановителями, как гидриды металлов сами по себе или вместе с хлористым алюминием [1—3], триалкил-

силаны [4], реактив Гриньяра [5] и молекулярный водород с родием в качестве катализатора [6]. Метод с использованием реактива Гриньяра, дающий плохие выходы и продукты, которые трудно очистить, наименее пригоден для восстановления. С другими восстановителями получают хорошие выходы.

Выходы с хлористым алюминием — алюмогидридом лития обычно составляют 70—90%, кроме тех случаев, когда эфир перегоняется вместе со спиртом, являющимся побочным продуктом. Наилучшие результаты получают при отношении хлористого алюминия к алюмогидриду лития 4 : 1 и отношении гидрида к кеталю 1 : 2 (100%-ный избыток).

Циклический кеталь I при взаимодействии со смешанным восстановителем дает оксиэфир II с выходом 94% [7]. Этот метод получения

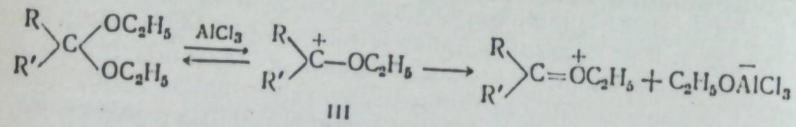


I II

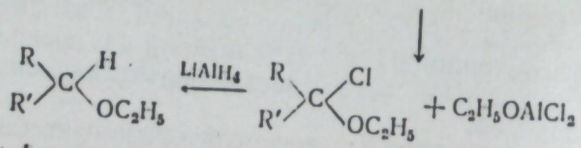
2-циклогексилоксиэтанол

приобретает большое значение в связи с открытыми недавно удобными способами получения ацеталей и кеталей [8].

Реакция восстановления алюмогидридом лития и хлористым алюминием, как считают, протекает через стадию образования карбониевого иона III [9]



III

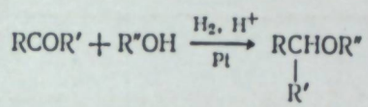


а) Получение α-фенилэтилэтилового эфира. 100 мл холодного безводного эфира осторожно добавляют к 13,33 г $AlCl_3$. После растворения $AlCl_3$ (30 мин) при охлаждении и перемешивании добавляют 25 мл 1,0 М прозрачного стандартного раствора алюмогидрида лития в эфире. Через 30 мин добавляют 9,7 г диэтилкеталя ацетофенона в 100 мл безводного эфира и смесь перемешивают в течение 2 ч без охлаждения. К холодной смеси, вначале осторожно, добавляют 100 мл серной кислоты, содержащей 10% воды; водный слой трижды экстрагируют порциями эфира по 50 мл. Объединенные эфирные слои сушат над безводным карбонатом калия, концентрируют и из остатка получают 6,14 г (82%) α-фенилэтилэтилового эфира, т. кип. 72—74 °C/15 мм, n_D^{20} 1,4834 [3].

б) Другие примеры. *1) Бутилэтиловый эфир* (80% из диэтилацеталя масляного альдегида и диизобутилалюминийгидрида) [1].

2) Циклогексилизопропиловый эфир (90% в расчете на поглощенный водород из дициклогексилкеталя ацетона и молекулярного водорода в присутствии катализатора, состоящего из 5% родия на окиси алюминия и 1 капли концентрированной соляной кислоты) [6].

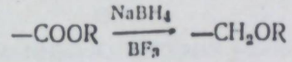
2. ИЗ КЕТОНОВ



Простые эфиры образуются при гидрировании кетонов в присутствии платины в кислом спиртовом растворе [10]. По-видимому, наиболее вероятным промежуточным продуктом является полукеталь. Оптимальными условиями гидрирования смеси циклогексанона с метиловым спиртом было молярное отношение их 1 : 15 в 2,5 М растворе хлористого водорода. Алкильная группа спирта в получаемом продукте присоединена к кислороду. При выбранных условиях для ряда кетонов выходы (по данным газо-жидкостной хроматографии) составляют 39—98%.

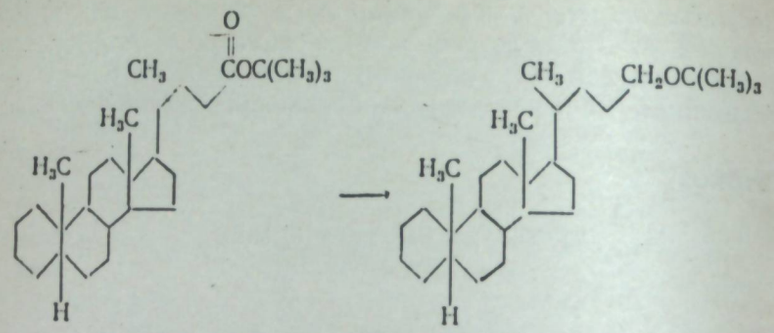
а) Получение метилциклогептилового эфира. Циклогептанон (11,2 г) гидрируют на окиси платины (5% от веса циклогептанона), добавляя 70 мл 2 н. раствора хлористого водорода в метиловом спирте при комнатной температуре и атмосферном давлении; выход эфира до 82% [10].

3. ИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ИЛИ ЛАКТОНОВ



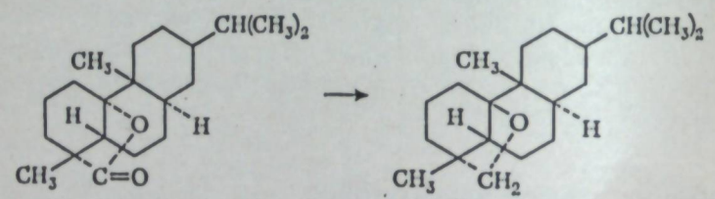
Сложные эфиры и лактоны ряда стероидов восстанавливают трехфтористым бором и гидридом металла; наиболее подходящим восстановителем оказался боргидрид натрия в смеси диглим — тетрагидрофуран [11]. В этих реакциях получались самые различные выходы, причем наиболее высокие выходы были получены для сложных эфиров с разветвленной алкильной группой.

а) Получение 24-*трет*-бутокси-5β-холана. Раствор 21 г эфирата трехфтористого бора, 2 г *трет*-бутилового эфира 5β-холана и смесь тетрагидрофуран — диглим (35 : 12,5 мл) добавляют по каплям в течение 15—20 мин к охлаждаемой на ледяной бане и перемешиваемой смеси 0,37 г боргидрида натрия в той же смеси растворителей в атмосфере азота. Охлаждаемую смесь перемешивают в течение часа, а затем в течение часа кипятят с обратным холодильником. После охлаждения и осторожного добавления 50 мл 2 н. соляной кислоты и воды полученный продукт экстрагируют петролейным эфиром. Кристаллическое вещество с т. пл. 87—89 °C в количестве

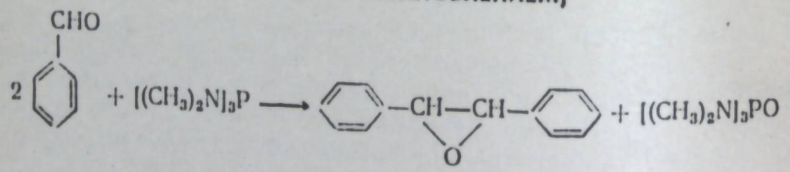


1,47 г (выход 76%) получают с помощью хроматографии на активированной окиси алюминия, используя в качестве элюента петролейный эфир. После двукратной перекристаллизации из смеси этилацетат — метиловый спирт и двукратной перекристаллизации из ацетона полученный продукт имеет т. пл. 95—95,5 °С [11].

б) Получение 12α,15-эпокси-12-нор-13β-метил-11β,14 α-абиетана (80% из γ-лактона дигидроабиетиновой кислоты и смеси эфирата трехфтористого бора с боргидридом натрия) [12].



4. ИЗ АЛЬДЕГИДОВ (НЕПОЛНЫМ ВОССТАНОВЛЕНИЕМ)



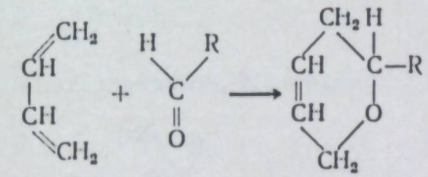
Синтез эпоксисей из альдегидов и гексаалкилфосфотриамидов является новым методом получения симметричных и несимметричных эпоксисей в одну стадию [13]. Эта реакция обладает тем преимуществом по отношению к обычным методам получения эпоксисей (из олефинов с перекисями или надкислотами, разд. Г.1), что при ней сохраняются способные окисляться элементы структуры, такие, как тиофеновые или пиридиновые кольца. Особенно подходит эта реакция для ароматических и гетероциклических альдегидов с электроотрицательными заместителями. К сожалению, получаемые эпоксиси состоят из смеси *цис-* и *транс*-изомеров. Выходы для ряда

ароматических и гетероциклических соединений составляют от 36 до 96%.

а) Получение 2,2′-дихлор-α,α′-эпоксидибензила [71—81% (50—55% *транс*, 45—50% *цис*) из *о*-хлорбензальдегида и гексаметилфосфотриамида в смеси бензола с эфиром при нагревании до 24—36 °С в течение 30—50 мин, а затем до 50 °С в течение 15 мин] [14].

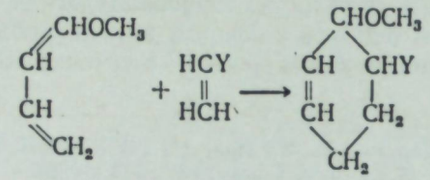
1. *Захаркин Л. И., Хорлина И. М.*, Изв. АН СССР, ОХН, 1959, 2255.
2. *Eliel E. L., Rerick M.*, J. Org. Chem., 23, 1088 (1958).
3. *Eliel E. L. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 84, 2371 (1962).
4. *Frainnet E., Esclamadon C.*, Compt. Rend., 254, 1814 (1962).
5. *Kaye I. A., Kogon I. C.*, J. Am. Chem. Soc., 73, 4893 (1951).
6. *Howard W. L., Brown J. H., Jr.*, J. Org. Chem., 26, 1026 (1961).
7. *Daignault R. A., Eliel E. L.*, Org. Syn., 47, 37 (1967).
8. *Lorette N. B., Howard W. L.*, J. Org. Chem., 25, 521, 1814 (1960); *Howard W. L., Lorette N. B.*, ibid., 25, 525 (1960).
9. *Eliel E. L.*, Record Chem Progr. (Kresge-Hooker Sci. Lib.), 22, 129 (1961).
10. *Verzele M. et al.*, J. Chem. Soc., 1963, 5598.
11. *Pettit G. R., Piatak D. M.*, J. Org. Chem., 27, 2127 (1962).
12. *Pettit G. R. et al.*, J. Org. Chem., 26, 1685 (1961).
13. *Mark V.*, J. Am. Chem. Soc., 85, 1884 (1963).
14. *Mark V.*, Org. Syn., 46, 31 (1966).

Е. ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ

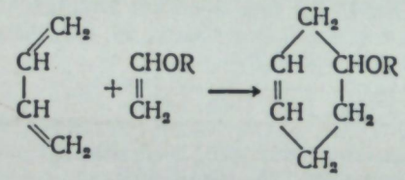


Примеры такого типа реакций приведены в разделах, которые, по-видимому, более подходят для их рассмотрения. Описываемые в этом небольшом разделе методы синтеза, как правило, относятся к реакциям типа Дильса — Альдера. Так, например, фуран самопроизвольно, но спокойно реагирует с малеиновым ангидридом, давая количественный выход 3,6-эндоксо-1,2,3,6-тетрагидрофталевого ангидрида [1]. Хотя в данной реакции эфирная группа не образуется, некоторые олефины способны реагировать с карбонильными соединениями с образованием производных оксетана, т. е. веществ, содержащих эфирную группу. Как показано, ряд карбонильных соединений, таких, как формальдегид [2], хлораль [3], карбонилцианид и диэтилмезоксалат [4], гексафторацетон [5] и гексафторциклобутанон [6], являются диенофилами. Фторкетоны — наиболее активные диенофилы, уступающие только перфтортиокетонам, которые образуют соответствующие тиоэфиры [7].

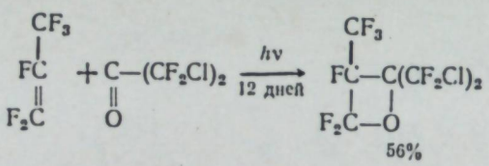
Двумя другими источниками циклических эфиров являются 1- (или 2-) метоксибутадиены, реагирующие с диенофилами следующим образом [8]:



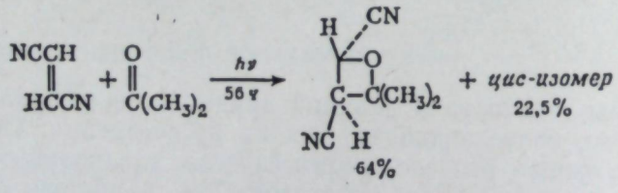
или простые виниловые эфиры, реагирующие с диенами в жестких условиях, образуя циклические ненасыщенные простые эфиры с низкими выходами [9].



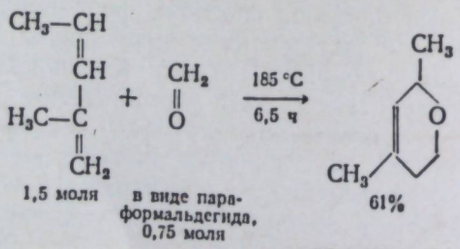
а) Получение 2,2-ди-(хлордифторметил)-3-трифторметилперфтороксетана [10].



б) Получение 2,2-диметил-3,4-дицианоксетана [11].



в) Получение 2,4-диметил-5,6-дигидропирана (этот метод применим для метилпентадиена, но непригоден для бутадиена или пиперилена) [12].



1. *Kloetzel M. C.*, Org. Reactions, **4**, 1 (1948).
2. *Gresham T. L., Steadman T. R.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 737 (1949).
3. *Dale W. J., Sisti A. J.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 81 (1954).
4. *Achmatowicz O., Zamojski A.*, Bull. acad. polon sci., Classe III, **5**, 927 (1957) [C. A., **52**, 6333 (1958)].
5. *Harris J. E., Jr.*, пат. США 3136786, 9 июня 1964 [C.A., **61**, 4321 (1964)].
6. *England D. C.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 2205 (1961).
7. *Middleton W. J.*, J. Org. Chem., **30**, 1390 (1965).
8. *Онищенко А. С.*, Диеновый синтез, изд-во АН СССР, М., 1963, 205.
9. *Balaban A. T., Nenitzescu C. D.*, Ann. Chem., **625**, 74 (1959).
10. *Harris J. F., Jr., Coffman D. D.*, J. Am. Chem. Soc., **84**, 1553 (1962).
11. *Beereboom J. J., von Wittenau M. S.*, J. Org. Chem., **30**, 1231 (1965).
12. *Gresham T. L., Steadman T. R.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 737 (1949).

Глава 7

ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫЕ

Эта глава включает следующие разделы: А. Замещение; Б. Присоединение к ненасыщенным соединениям и эпоксисям; В. Алифатическое замещение; Г. Ароматическое замещение и Д. Различные реакции. Была сделана попытка рассмотреть не только хлориды и бромиды, но также иодиды и фториды. Самым последним обзором, посвященным фторидам, является, по-видимому, обзор Стефенса и Тэтлоу [1].

А. ЗАМЕЩЕНИЕ

1. ИЗ СПИРТОВ И ГАЛОГЕНОВОДОРОДОВ

$$ROH + HX \longrightarrow RX + H_2O$$

(X = Cl, Br или I)

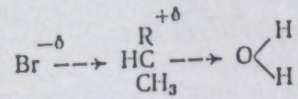
Самым лучшим способом получения первичных хлористых алкилов из спиртов является взаимодействие с хлористым тионилом (разд. А.4), но соединения этого типа можно получать с хорошим выходом, используя концентрированную соляную кислоту и хлористый цинк [2]. К одному из недостатков метода относится образование изомерных галогенпроизводных, особенно при высоких температурах. Реакции изомеризации такого типа являются обычными при превращении разветвленных первичных и вторичных спиртов в хлорпроизводные [3]. Третичные спирты легко превращаются в третичные хлориды при взаимодействии с соляной кислотой без нагревания [4]. Концентрированная соляная кислота при низкой температуре также легко взаимодействует со спиртами бензилового типа, такими, как 1,8-*бис*-(оксиметил)нафталин [5]. При проведении такого типа реакции со спиртами, включая третичные карбинолы и некоторые бициклические спирты, образующие *трет*-алкилхлориды, газообразный хлористый водород удобно вводить с помощью аппарата Брауна для гидрирования [6]. При добавлении по каплям 1 мл концентрированной соляной кислоты к серной кислоте при перемешивании выделяется 11 ммолей хлористого водорода. Поступающий в реакционный сосуд хлористый водород превращает вышеупомянутые спирты за 100 с при 0 °С в хлорпроизводные с выходом 74—97%.

Галогеноводород, по-видимому, чаще используют при получении бромидов, чем хлоридов. Для этого в основном применяют 48%-ный бромистый водород в смеси с концентрированной серной кислотой [7] и сухой бромистый водород [8]. Первый с успехом использован для проведения реакции с низшими спиртами, а второй следует предпочесть для реакции с высшими спиртами [8, 9]. Бромистый водород применяют также при реакции с двухатомными спиртами [10, 11]. Фенолы не превращаются в арилгалогениды под действием галогеноводородных кислот. Выходы алкилгалогенидов, полученные по этим методам синтеза, обычно составляют 80—90%.

Что касается изомеризации, то она, очевидно, происходит в тех случаях, когда реакция подчиняется S_N1-механизму и когда из исходных соединений могут образовываться более стабильные ионы карбония. В таблице приведены степени такого типа изомеризации [12].

	Реагент	Выход 2-бромпентана, %	Выход 3-бромпентана, %
Пентанол-2	HBr	86	14
Пентанол-3	HBr	20	80
Пентанол-2	Водная HBr—H_2SO_4	72	28
Пентанол-3	Водная HBr—H_2SO_4	40	60
Пентанол-2	PBr_3	81	19
Пентанол-3	PBr_3	27	73

Пентанол-1 в этих же условиях образует чистый 1-бромпентан. Вторичные спирты образуют переходный комплекс, в котором разрыв связи идет настолько легко, что при этом происходит как изомеризация, так и замещение по механизму S_N2.



Другими словами, если бы ионизация была единственным механизмом реакции (и если время перемещения протона меньше времени жизни карбониевых ионов), то соотношение продуктов, получаемых из пентанола-2 и пентанола-3 было бы одинаково. Первичный спирт пентанол-1, по-видимому, реагирует исключительно по механизму S_N2. Однако, если молекула первичного спирта имеет объемистые заместители, а также если в молекуле реализуются факторы, способствующие образованию стабильного *трет*-карбониевого иона, первичный спирт претерпевает изомеризацию Вагнера — Меервейна

$$(CH_3)_3CCH_2OH + HBr \longrightarrow (CH_3)_3CCH_2^+ \cdots OH_2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow (CH_3)_2\overset{+}{C}CH_2CH_3 \longrightarrow (CH_3)_2CBrCH_2CH_3$$

Для получения чистых галогенпроизводных из спиртов, способных к изомеризации или перегруппировке, следует применять другие методы, при которых реакция происходит преимущественно по механизму S_N2 или S_N1 (разд. А.2).

Для превращения спиртов в иодиды можно применять иодистый водород, но высокая стоимость и способность восстанавливать образующиеся иодиды ограничивает применение этого реагента. Было показано [13], что более подходящим реагентом является смесь иодистого натрия или калия с 95%-ной ортофосфорной кислотой

$$ROH + KI + H_3PO_4 \longrightarrow RI + KH_2PO_4 + H_2O$$

Этот реагент превращает первичные, вторичные и третичные спирты в иодпроизводные с выходами около 90%. При реакции с KI реагенты берут в следующих соотношениях: 1 моль спирта, 2 моля иодистого калия и 2,9—3,0 моля 95%-ной ортофосфорной кислоты.

а) Получение хлористого *н*-бутила (76—78% из *н*-бутилового спирта, концентрированной соляной кислоты и хлористого цинка) [2].

б) Другие примеры. *1) Бромистый н-додецил* (88% из *н*-додецилового спирта и сухого бромистого водорода) [8].

2) 1,6-Дииодгексан (83—85% из гександиола-1,6, 85%-ной ортофосфорной кислоты и иодистого калия) [14].

3) Бромистый декаметилен (1,10-дибромдекан) (90% из декаметиленгликоля и сухого бромистого водорода) [10].

2. ИЗ СПИРТОВ И ФОСФОРГАЛОГЕНИДОВ

$$ROH + PX_3 \longrightarrow ROPX_2 + HX$$

$$\overset{-}{X} \rightarrow \overset{+\delta}{R} \rightarrow \overset{-\delta}{OPX_2} \longrightarrow XR + \overset{-}{O}PX$$

Для взаимодействия с 1 молем тригалогенида фосфора можно брать 3 моля спирта, однако последний моль спирта превращается в галогенпроизводное с большим трудом. В этом случае действуют те же ограничения, что и при образовании алкилгалогенидов из спиртов и галогеноводородов — изомеризация или перегруппировка. Успехи, достигнутые в проведении этих реакций замещения, позволяют до некоторой степени контролировать, пойдет ли разрыв связи с образованием продуктов по механизму S_N1 или возникновение связи приведет к образованию продуктов по механизму S_N2. Один из наиболее мягких методов — образование комплекса между трифенилфосфином и четыреххлористым углеродом [15]

$$(C_6H_5)_3P + CCl_4 \longrightarrow (C_6H_5)_3\overset{+}{P}CCl_3Cl^- \xrightarrow{(CH_3)_3CCH_2OH}$$

$$\longrightarrow (C_6H_5)_3\overset{+}{P}OCH_2C(CH_3)_3 + (CHCl_3?) + Cl^- \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \underset{76\%}{(CH_3)_3CCH_2Cl} + (C_6H_5)_3PO$$

Перегруппировки неопентильной группы в этом случае не происходит. Выходы алкилгалогенидов из других спиртов составляют 33—99%. Другими реагентами, приводящими к образованию галогензамещенных тетраметилметанов из *трет*-бутилкарбинола, являются трехбромистый фосфор в хинолине (выход 47%) [16] и трифенилфосфиндихлорид (пример **б.3**). Последний способен превращать фенолы в галогенпроизводные (пример **б.7**). Опыт применения этих реагентов для *трет*-бутилкарбинола и фенолов дает основания полагать, что они применимы и для получения других алкилгалогенидов. Возможно, что в этом случае изомеризация и перегруппировки будут идти в меньшей степени. При взаимодействии с трехбромистым фосфором обычно происходит инверсия карбинола: чем ниже температура, тем явственнее инверсия. Так, например, по расчету удельное вращение оптически активного 2-бромбутана должно составлять 39,4° при 25 °С [17]. Бромид такой степени оптической чистоты не удалось получить ни одним из методов синтеза, но лучший метод состоит в следующем:

$$CH_3CHOHCH_2CH_3 \xrightarrow[-15\ ^\circ C]{PBr_3} CH_3CHBrCH_2CH_3$$

$$[\alpha]_D^{25} = 13{,}5^\circ \qquad [\alpha]_D^{25} +32{,}09^\circ$$

Из других реагентов применяют также хлорокись фосфора (пример **б.2**), пятихлористый фосфор, галогениды трифенилфосфита $(C_6H_5O)_3PX_2$ [18], алкилгалогениды трифенилфосфита [19], дифенилтрихлорфосфоран $(C_6H_5)_2PCl_3$ (пример **б.7**) [20] и трифенилфосфиндихлорид $(C_6H_5)_3PCl_2$ [21]. Достаточно часто в качестве галогенирующих агентов применяют такие смеси, как смесь пятихлористого фосфора и хлорокиси фосфора [22], хлорокиси фосфора и диметиланилина [23], пятихлористого фосфора и хлористого бензоила [24] и трифенилфосфита и алкилгалогенидов [19]. Последняя смесь, если в нее входит триалкилфосфит, применяется в реакции Арбузова (пример **б.9**)

$$(C_4H_9O)_3P + C_6H_5CH_2Br \longrightarrow \underset{\text{бромистый бутил}}{C_4H_9Br} + C_6H_5CH_2\overset{O}{\uparrow}P(OC_4H_9)_2$$

Смесь хлорокиси фосфора и диметиланилина, по-видимому, является самым лучшим реагентом для превращения оксипиримидинов и некоторых аналогичных азотных гетероциклов в хлорпроизводные (часто это превращение осуществляется лишь с трудом).

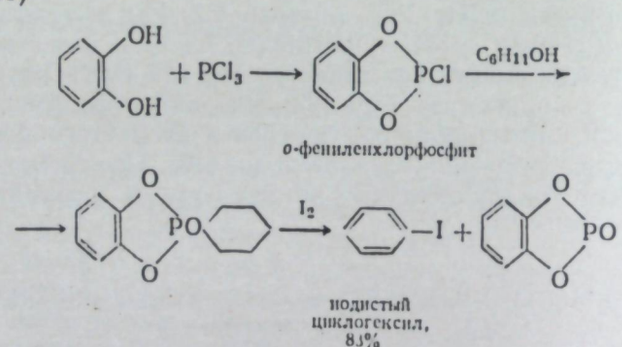
Для получения бромидов широко применяют трехбромистый фосфор сам по себе [25, 26] или в присутствии пиридина [27]. Выходы для ряда простых первичных и вторичных спиртов при использовании одного трибромида составляют 55—95%. И в данном случае новые фосфорсодержащие реагенты, такие, как дибромиды трифенилфосфита и трифенилфосфина, имеют некоторые преимущест-

ва, упрощая проведение реакции и повышая выходы. Трифенилфосфиндибромид с рядом первичных, вторичных и третичных спиртов обычно дает конечные продукты с выходом 75—90% [28]. Дибромид трифенилфосфита в комбинации с пиридином, применяемым для нейтрализации выделяющегося бромистого водорода, является наиболее подходящим реагентом для превращения первичных или вторичных ацетиленовых или алленовых спиртов в бромиды [29].

Иодиды получают при взаимодействии ряда первичных спиртов с фосфором и иодом с выходами выше 90% [30]. Менее сложный метод, в котором применяют смесь трифенилфосфита и иодистого метила [19], дает для ряда первичных, вторичных и третичных спиртов выходы от 60 до 95%. Аналогично реагируют гликоли и ненасыщенные спирты

$$(C_6H_5O)_3\overset{+}{P}CH_3I^- + ROH \longrightarrow (C_6H_5O)_2\overset{+}{P}(R)OCH_3I^- \longrightarrow RI + (C_6H_5O)_2P(O)CH_3$$

При получении иодидов, имеющих тенденцию к отщеплению HI с образованием олефинов, использование *о*-фениленхлорфосфита и последующая обработка иодом позволяют проводить реакцию замещения в достаточно мягких условиях и упрощают ее методику [31] (пример **б.8**)



а) Получение бромистого *н*-пропила (95% из *н*-пропилового спирта и трехбромистого фосфора) [26].

б) Другие примеры. *1) Иодистый метил* (95% из метилового спирта, иода и красного или желтого фосфора) [30].

2) Солянокислый N-(2-хлорэтил)анилин (99,5% из хлоргидрата 2-анилинэтанола и хлорокиси фосфора) [32].

$$C_6H_5NHCH_2CH_2OH\cdot HCl \xrightarrow{POCl_3} C_6H_5NHCH_2CH_2Cl\cdot HCl$$

3) Хлористый неопентил (92% из *трет*-бутилкарбинола и трифенилфосфиндихлорида в диметилформамиде) [28].

4) Бромистый циклогексил (88% из циклогексанола и трифенилфосфиндибромида в диметилформамиде [28]; промежуточное соединение $(C_6H_5)_3\overset{+}{P}OC_6H_{11}\overset{-}{Br}$ является чрезвычайно реакционноспособным и потому его трудно выделить, хотя в работе [33] оно и было выделено).

5) Иодистый аллил (84% из аллилового спирта и иодметилата трифенилфосфита) [19].

6) 1,3-Дииод-2,2-диметилпропан (75% из 10 г неопентилгликоля, 68 г трифенилфосфита и 42 г иодистого метила при нагревании до 130 °С и выдерживании при этой температуре в течение 36 ч) [34].

7) *п-Нитрохлорбензол* (85% из *п*-нитрофенола и дифенилтрихлорфосфорана в четыреххлористом углероде) [20].

8) Иодистый циклогексил (83% в расчете на спирт из *о*-фениленхлорфосфита и циклогексанола с последующей обработкой раствором иода в хлористом метилене при 25 °С в течение 6 ч; после этого смесь последовательно промывают водными растворами NaOH, $NaHSO_3$ и NaCl, сушат и перегоняют) [31].

9) 1-Хлор-2-иодэтан (выход 85% из эквимолярных количеств *трис*-(β-хлорэтил)фосфита и иодистого метила при медленном их нагревании до начала экзотермической реакции с последующей перегонкой при пониженном давлении) [35].

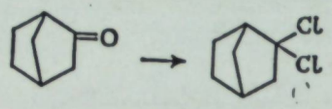
3. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

$$ArCOR \xrightarrow{PCl_5} ArCCl_2R$$

гем-Дигалогензамещенные соединения можно получать действием пятихлористого фосфора на альдегиды или кетоны. Применяют и другие галогенирующие агенты, такие, как хлористый тионил [36], α,α-дихлордиметиловый эфир в присутствии хлористого цинка [37], хлористый или бромистый ацетил в присутствии соответствующих галогенидов алюминия [38], четырехфтористая сера [39] и фенилсульфуртрифторид [40]. Метод, при котором применяют дихлордиметиловый эфир с хлористым цинком (пример **б.1**), непригоден для алифатических альдегидов, однако метод с использованием ацетилгалогенида и галогенида алюминия имеет большое значение для получения *гем*-дигалогенидов из галогензамещенных акроленнов. При этих реакциях выходы продуктов значительно колеблются, достигая иногда 80—90%.

Эти методы синтеза рассмотрены в работе [41]. Обычно при взаимодействии пятихлористого фосфора с карбонильными соединениями, содержащими атом водорода в α-положении, в качестве побочных продуктов получают изомерные хлоролефины. При взаимодействии с пятихлористым фосфором при более высоких температурах можно получить также α-хлоркетоны [42]. *гем*-Дигалогениды являются потенциальными промежуточными соединениями при получении ацетиленов, алленов, ксантена [36] и производных норкамфоры [43].

а) Получение двухлористой норкамфоры. К раствору 204 г норкамфоры в 131 мл треххлористого фосфора, охлаждаемому смесью



льда с солью, добавляют в несколько приемов 435 г пятихлористого фосфора в течение часа. Смесь медленно нагревают до комнатной температуры и оставляют на ночь, после чего ее приливают к 2—3 кг льда и экстрагируют тремя литровыми порциями пентана. После промывания водой и высушивания над безводным сульфатом магния из пентанового раствора отгоняют растворитель, а затем продолжают перегонку при пониженном давлении до появления твердого дистиллята. Твердая фракция состоит из 245—260 г (80—85%) дихлорида норкамфоры, т. кип. 77—79 °C/19 мм; дополнительное выделение продукта из головного погона увеличивает выход до 92% [43].

б) Другие примеры. *1) Дихлорметилбензол* (97% из 1 экв бензальдегида, 1,25 экв α,α-дихлордиметилового эфира и следов хлористого цинка при 50 °C. Способные к енолизации кетоны дают винилхлориды; легко можно приготовить дихлорметиловый эфир) [44].

2) 1,1-Дибром-3,3-дихлорпропен-1 (82% из β,β-дибромакролеина, хлористого ацетила и хлористого алюминия при комнатной температуре) [38].

3) Дифенилдифторметан (97% из бензофенона и четырехфтористой серы в присутствии следов фтористого водорода при 180 °C под давлением) [39].

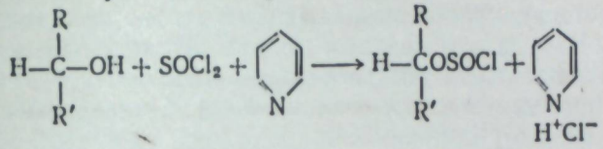
4) 2,2-Дихлор-3,3-диметилбутан [48% сырого продукта из эквимолярных количеств пятихлористого фосфора и пинаколина (выделяют фильтрованием из 3,3-диметил-2-хлорбутена-1) при 0—5 °C] [45].

4. ИЗ СПИРТОВ И ХЛОРИСТОГО ТИОНИЛА

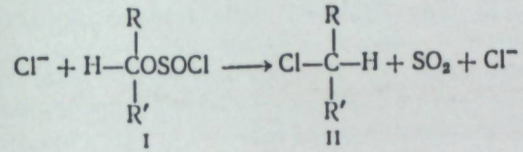
$$ROH + SOCl_2 \xrightarrow{C_5H_5N} RCl + HCl + SO_2$$

Хотя в результате этой реакции может получаться целый набор продуктов, особенно в отсутствие акцептора хлористого водорода [46], ее успешно применяют для получения галогенпроизводных как с одним хлористым тионилом [47], так и с хлористым тионилом со следами основания, например пиридина [48], или с хлорангидридом кислоты и эквимолярным или большим количеством основания. Обычно в качестве основания применяют пиридин, хотя эту же роль может выполнять и диметиланилин [49, 50]. Выходы обычно составляют 70—90%.

Для оптически активного спирта в присутствии 1 экв пиридина и хлористого тионила наблюдается вальденовское обращение что можно объяснить реакцией, протекающей по механизму S_N2 [51]:



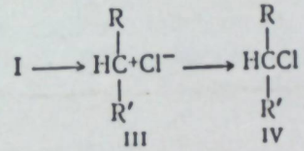
I



I II

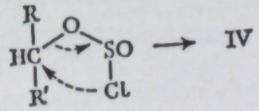
Анион хлора атакует образующийся в качестве промежуточного продукта хлорсульфит I с тыла, давая обращенный хлорид II.

С другой стороны, в отсутствие основания конфигурация, как правило, сохраняется



III IV

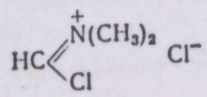
причем реакция происходит так, как указано выше, или по механизму S_Ni



IV

Необходимо отметить, что некоторые галогенпроизводные, образующиеся при действии хлористого тионила, могут претерпевать дегидрогалогенирование, особенно в присутствии пиридина, и что бензиловые кислоты и аналогичные соединения под действием этого реагента не превращаются в галогензамещенные кислоты. В таких случаях более подходящим реагентом является пятихлористый фосфор.

Реагент Золлингера, хлористый диметилформамидиний, получаемый из хлористого тионила (или фосгена) и диметилформамида (гл. 15 «Хлорангидриды», разд. А.1), для получения алкилгалогенидов не применялся, однако, судя по его реакциям, приведенным



в примере **б.4**, он может представлять интерес и в этом случае. Для получения галогенпроизводных, которые могут затем реагировать с диметилформамидом (или с диметиламином — продуктом гидролиза амида), нужны лишь каталитические количества диметилформамида. Иногда при реакции хлористого тионила и диметилформамида получают очень темные реакционные смеси, что обусловлено наличием примесей в хлористом тиониле. Последний следует очищать по методу Фридмана [52].

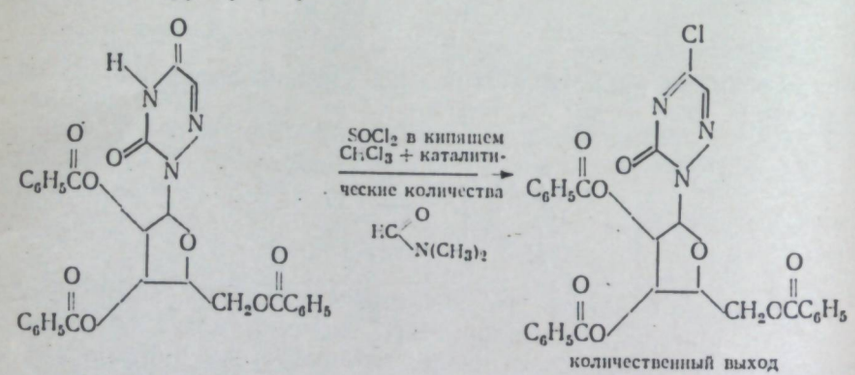
а) Получение хлористого дезила (α-хлор-α-фенилацетофенон), $C_6H_5CHClCOC_6H_5$ (74—79% из бензоина, хлористого тионила и пиридина) [53].

б) Другие примеры. *1) Хлористый γ-(3,4,5-триметоксифенил)-пропил* (92% из γ-(3,4,5-триметоксифенил)пропанола, хлористого тионила и диметиланилина) [49].

2) Хлористоводородная соль 1-диметиламино-2-хлорэтана (87—90% из β-диметиламиноэтанола и хлористого тионила) [54].

3) о-Метилбензилхлорид (75—89% из *о*-метилбензилового спирта и хлористого тионила в бензоле, содержащем одну каплю пиридина) [55].

4) Хлористый 2′,3′,5′-трибензоил-6-азауридин. Если взять эквимолярные количества диметилформамида, атом хлора замещается на диметиламиногруппу [56].



5) цис-1,2-Дихлорциклогексан (50% из эквимолярных количеств окиси циклогексена, пиридина и взятого в небольшом избытке хлористого тионила в кипящем хлороформе; если вместо хлористого тионила брать хлористый сульфурил, получается тот же продукт с выходом 70%, но более высокой чистоты; *транс*-1,2-дихлорциклогексан высокой чистоты получают из циклогексена и дихлорида фенилиодония в кипящем хлороформе) [57].

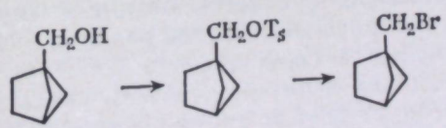
5. ИЗ СПИРТОВ ЧЕРЕЗ ЭФИРЫ СУЛЬФОКИСЛОТ

$$ROH \xrightarrow{R'SO_2Cl} ROSO_2R' \xrightarrow{NaX} RX + NaOSO_2R'$$

В некоторых случаях бывает желательно получать галогенпроизводные через эфиры сульфокислот (сульфонаты). Это особенно относится к некоторым вторичным алкилгалогенидам, при получении которых под действием три- и пентагалогенидов фосфора, или тионилгалогенида на вторичные спирты наблюдаются не только низкие выходы, но и образование значительных количеств изомерных вторичных галогенпроизводных [58]. Синтез через эфиры сульфокислот из первичных и вторичных спиртов оказался предпочтительным также в ряду стероидов [59—62] и сахаров [63]. На первой стадии спирт обычно превращают в производное метилсульфонила или тозила при взаимодействии с метан- или *п*-толуолсульфохлоридом соответственно. На второй стадии применяют различные реагенты; для получения хлоридов — хлористый литий в диметилформамиде [63] или этиловом спирте [64] и хлоргидрат пиридина в диметилформамиде [62]; для получения бромидов — 48%-ный бромистый водород [65], бромистый натрий в диметилформамиде, или диметилсульфоксиде [58], или в диэтиленгликоле [68], бромистый кальций в диметилформамиде [66], в 2-(2-этоксиэтокси)этаноле [67] и безводный бромистый магний в эфире (для ненасыщенных алкилмезилатов с длинными цепями) [69]; для получения иодидов — иодистый натрий в ацетоне [59, 70, 71], в бутаноне [60], в ацетонилацетоне [72] и растворе иодистого калия в воде [73]; для превращения эфиров сульфокислот углеводов во фториды — гидрат фтористого калия в метиловом спирте при нагревании под давлением [74] или безводный фтористый калий в гликоле [75]. Этот метод неприменим ни для превращения оптически активных спиртов в оптически активные галогензамещенные соединения [58], ни для превращения спиртов, стерически защищенных от нуклеофильной атаки [66]. Выходы составляют приблизительно 60—90%.

а) Получение тетрабромида пентаэритрита (68—78% из 90%-ного пентаэритрита и бензолсульфохлорида с последующей обработкой бромистым натрием в диэтиленгликоле) [68].

б) Другие примеры. *1) Бицикло-[2,1,1]-гексан-1-метилбромид* (90% из бицикло-[2,1,1]-гексан-1-метанола и хлористого тозила в



пиридине с последующей обработкой бромистым литием в ацетоне) [76].

2) 1,1-бис-(Иодметил)циклопропан (79,5% из 1,1-*бис*-(оксиметил)циклопропандибензолсульфоната и иодистого натрия в ацетоне) [70].

3) 3-Бромпентан (85% из 3-амилтозилата и бромистого натрия в безводном ДМСО; смесь встряхивают в течение 90 ч, сырой продукт

в эфире промывают холодной серной кислотой; амилтозилат получают с выходом 78% из 3-пентанола и тозилхлорида в пиридине при 0 °С; этот эфир при перегонке разлагается) [58].

6. ИЗ ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ (ОБМЕН ГАЛОГЕНА ПО РЕАКЦИИ ФИНКЕЛЬШТЕЙНА)

$$(Ar)RCl + NaI \xrightarrow{CH_3COCH_3} (Ar)RI + NaCl$$

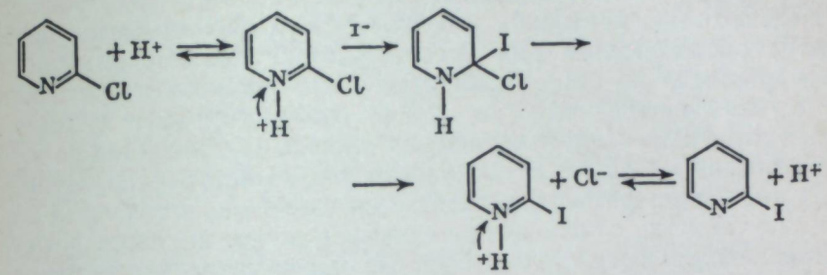
$$(Ar)RCl + AgF \longrightarrow (Ar)RF + AgCl$$

Обмен одного галогена на другой осуществляют для алифатических, ароматических и гетероциклических галогенпроизводных. Наиболее обычной, по-видимому, является реакция обмена хлора или брома на иод при взаимодействии с иодистым натрием в таких растворителях, как ацетон или метилэтилкетон [77—80], этиловый спирт [81], четыреххлористый углерод [82] или диметилформамид [83]. Обмен осуществляется более полно, если неорганическая соль галогена, например иодистый натрий, растворима, а соль, получающаяся в результате обмена, например бромистый или хлористый натрий, нерастворима в органическом растворителе. В противном случае необходимо брать большой избыток неорганической соли галогена для того, чтобы хоть в какой-то степени довести реакцию до завершения. Если обмен происходит медленно, следует повысить температуру, подбирая растворитель с более высокой температурой кипения, например *н*-бутиловый спирт, или же следует прибегнуть к обмену тозилатов с неорганическими солями галогенов (разд. А.5) или ароматических галогенпроизводных с галогенидами меди(I) (пример **6.5**):

$$ArBr + Cu_2Cl_2 \xrightarrow[ДМСО]{\text{пиколин или}} ArCl + Cu_2ClBr$$

Реакция обмена галогена в ацетоне, называемая реакцией Финкельштейна, достоверно считается реакцией типа S_N2, в которой первичные галогенпроизводные более реакционноспособны, чем вторичные, а вторичные в свою очередь более реакционноспособны, чем третичные. Однако в литературе есть указания, что бромистый *трет*-бутил реагирует в этом растворителе по механизму S_N1: при обмене с хлористым литием получен только 3%-ный выход хлористого *трет*-бутила, а остальной продукт представляет собой изобутилен [84].

Активированные ароматические галогенпроизводные обменивают атом галогена с галогенидами натрия в диметилформамиде (примеры **6.2** и **6.3**), 2- или 4-галогенпиридины или хинолины — с концентрированной кислотой (пример **6.6**), а другие галогенпроизводные гетероциклов— со следами кислоты и иодистым натрием (пример **6.7**). Следы кислоты необходимы для активации.



Для замены хлора в хлорборазине на фтор используют четыреххлористый титан [85]. Хлористый алюминий превращает бромистые алкилы в хлористые со скоростью большей, чем скорость их перегруппировки [86]

$$CH_3CH_2CH_2Br + AlCl_3 \xrightarrow{0\ ^\circ C} CH_3CH_2CH_2Cl \xrightarrow[медленно]{более} CH_3CHClCH_3$$

Эта реакция не имела бы особого значения с точки зрения синтеза, если бы не тот факт, что хлористый алюминий (и треххлористый бор) имеют сильное сродство к фтору и вызывают интенсивный обмен при реакции с фтор- и перфторсоединениями [87]

$$CF_2{=}CF_2 \xrightarrow[\text{в автоклаве}]{AlCl_3} CFCl{=}CCl_2$$

Среди других осуществленных реакций обмена наибольший интерес представляют те, в результате которых получены фторзамещенные. Есть обзор, посвященный рассмотрению этих реакций [88]. Для их проведения применяют главным образом фтористый калий, фтористый цинк, фтористую сурьму, фтористый водород или трехфтористый бром (пример **6.9**). Присутствие небольшого количества соли пятивалентной сурьмы, приводящее к образованию так называемого реагента Шварца, часто увеличивает скорость реакции и улучшает выход. Этот реагент обычно получают, добавляя свободный галоген, часто хлор, к трехфтористой сурьме. Хотя реакцию между галогенпроизводным и фторидом металла можно проводить при высокой температуре и, если нужно, под давлением, во многих случаях методику можно упростить, применяя растворитель при обычном давлении. При получении ряда фтористых алкилов из бромистых путем взаимодействия с фтористым калием в этиленгликоле выходы составляют 27—46% [89]. В ряду ароматических галогенпроизводных обмен галогена между арилгалогенидом и ионом фтора осуществляется лишь при активировании электроотрицательными заместителями, такими, как нитрогруппа в *орто*- или *пара*-положении [90]. Выходы при взаимодействии ряда *о*- или *п*-моно-

замещенных хлорбензолов с фтористым калием в диметилформамиде или диметилсульфоксиде составляют 10—81% [91]. 2,4-Динитрохлорбензол сам по себе или в различных растворителях образует 2,4-динитрофторбензол с выходами 57—81%.

Недавно было показано, что диметилсульфон является превосходным растворителем для превращения нитрохлорбензолов или хлорпиридинов во фторпроизводные [92]; однако нитрохлорбензолы так же хорошо, если не лучше, взаимодействуют в диметилсульфоксиде [93]. Для превращения хлор-*симм*-триазинов во фтор-*симм*-триазины лучше всего использовать фтористое серебро [94].

Для обмена с фтористым калием перхлоридов с тремя или более атомами углерода самым лучшим растворителем является N-метил-2-пирролидон. Пергалогензамещенные могут энергично обменивать атомы хлора на фтор (пример **б.8**). Фтористый натрий применяют редко, так как он нерастворим в органических растворителях, однако даже в гетерогенной среде он действует как эффективный фторирующий агент [95]

$$SCl_2 + NaF \xrightarrow[CH_3CN]{80\ ^\circ C} SF_4$$

90%

$$SOCl_2 + NaF \xrightarrow[CH_3CN]{80\ ^\circ C} SOF_2$$

77% превращения

Самым лучшим реагентом для превращения ароматических хлор- и бромзамещенных, по-видимому, является фтористый калий в сульфолане [95].

а) Получение γ-иодбутиронитрила. 148 г γ-бромбутиронитрила добавляют к раствору 160 г иодистого натрия в 825 мл безводного ацетона. Через 2 ч ацетон отгоняют, а продукт растворяют в бензоле; затем этот раствор промывают раствором бисульфита натрия и перегоняют в вакууме; получают 189 г (96%) γ-иодбутиронитрила, т. кип. 73—74 °C/0,5—1,0 мм [78].

б) Другие примеры. *1) Фтористый н-гексил* (40—45% из бромистого н-гексила и безводного фтористого калия в безводном этиленгликоле) [89].

2) 2,4-Динитройодбензол (71% из 2,4-динитрохлорбензола и иодистого натрия в диметилформамиде) [97].

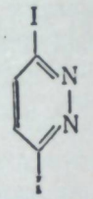
3) 2-(Трифторметил)-4-нитрофторбензол (81% из 2-(трифторметил)-4-нитрохлорбензола и сухого фтористого калия в диметилформамиде) [91].

4) 2,4-Динитрофторбензол (92% при нагревании сухого фтористого калия и 2,4-динитрохлорбензола до 200 °C; применение растворителей резко снижает выход) [98].

5) 1-Хлорнафталин-^{36}Cl (количественный выход при кипячении 0,01 моля 1-бромнафталина и 0,011 моля $Cu^{36}Cl$ в 25 мл ДМСО в течение часа в атмосфере азота [99]; можно применять в качестве растворителя α-пиколин, а небольшие количества $CuCl_2$ в смеси с Cu_2Cl_2 удаляют металлическую медь, в присутствии которой из галогенуглеводорода образуется углеводород) [100].

6) 4-Бром-7-хлорхинолин (77%; 7,14 г 4,7-дихлорхинолина кипятят в 65 мл свежеперегнанной бромистоводородной кислоты; раствор концентрируют до половины объема, затем охлаждают, подщелачивают, фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из гексана) [101]. Чистоту препарата можно контролировать по спектру ЯМР: дублет для 2-H наблюдается при 8,6 и 8,67 м. д. для 4-бром- и при 8,7 и 8,77 м. д. для 4-хлорпроизводного (оба спектра в $CDCl_3$) [101a].

7) 3,6-Дииодпиридазин (74% из 0,1 моля 3,6-дибромпиридазина и 0,2 моля иодистого натрия при кипячении в ацетоне, к которому



в три приема добавляют 6 капель 50%-ного раствора иодистоводородной кислоты в 15 мл ацетона) [79].

8) 1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2,2-дихлорпропан (69% из 1 моля перхлорпропана и 9 молей KF в 1650 мл N-метил-2-пирролидона при нагревании до 195 °C для отгонки образовавшегося продукта; аналогичным образом гексахлорбутадиен образует гептафторбутен-2 с выходом 65%:

$$CCl_2{=}CCl{-}CCl{=}CCl_2 \longrightarrow CF_3CH{=}CFCF_3$$

Перхлорциклоалкены превращают в перфторциклоалкены также с хорошим выходом. При превращении таких соединений, как гексахлорциклогексан, может происходить дегидрохлорирование; указанные условия реакции не подходят для обмена хлора в соединениях, содержащих только один или два атома углерода) [102].

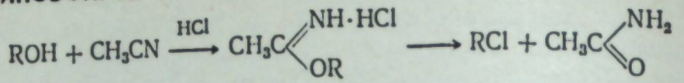
9) 1,1,1,2-Тетрафтор-2-бромэтан (85% при добавлении по каплям 1 моля 1,1,1-трифтор-2,2-дибромэтана к 0,4 моля раствора трехфтористого брома в 75 мл брома; затем смесь нагревают до 50 °C и отгоняют продукт, т. кип. 8—9 °C), трехфтористый бром реагирует, вероятно, следующим образом [103]:

$$2BrF_3 \rightleftharpoons \overset{+}{B}rF_2\overset{-}{B}rF_4$$

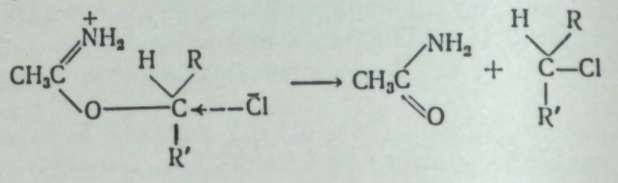
$$\overset{-\delta}{B}rF_4 \longrightarrow RBr \longrightarrow \overset{+\delta}{B}rF_2 \longrightarrow FR + BrF_3 + Br_2F_2$$

10) Тетраиодneопентан (89—98% из тетрабромneопентана и NaI в метилэтилкетоне) [104].

7. ИЗ ИМИНОЭФИРОВ



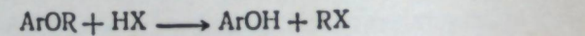
Хорошо известно, что иминоэфиры при пиролизе образуют галогенпроизводные и амиды. По-видимому, реакция протекает как бимолекулярное замещение [105],



которое должно давать из оптически активного спирта хлорпроизводное противоположной конфигурации. Экспериментальные результаты, полученные для хлоргидрата *втор*-бутилиминоацетата, подтверждают эту точку зрения, поскольку из него получается хлористый *втор*-бутил с противоположными конфигурацией и направлением вращения, чем у соответствующего спирта. Таким образом, этот метод может быть использован для получения оптически активных хлорпроизводных, причем, по мнению одних авторов, он дает удовлетворительные выходы, а по мнению других — низкие [58].

а) Получение хлористого (—)-2-бутила. 5,1 г сухого хлоргидрата иминоэфира, получаемого из (+)-2-бутанола, подвергают пиролизу при 130 °С; при этом получают 2,42 г (78%) хлористого (—)-2-бутила, n_D^{25} 1,3941, $[\alpha]_D^{25}$ —31,2 °С [105].

8. ИЗ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

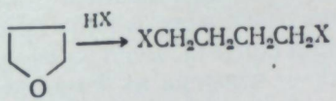


Этот метод имеет более существенное значение для получения фенолов (гл. 5, разд. А.5), но его можно применять и для получения алкилгалогенидов из арилалкиловых простых эфиров или даже из диалкиловых простых эфиров. Метиловые эфиры с иодистоводородной кислотой дают количественные выходы галогензамещенных. Это и есть хорошо известный метод определения метоксигруппы по Цейзелю. Он более удобен в том случае, если в реакции затрагиваются атомы галогена. Чтобы исключить такую возможность, галоген замещают на довольно мало реакционноспособную алкоксигруппу, которую на последней стадии синтеза вновь превращают в исходное галогензамещенное соединение. Таким путем можно получить полифункциональные соединения, такие, как галогензамещенные кислоты [106] и амины [107].

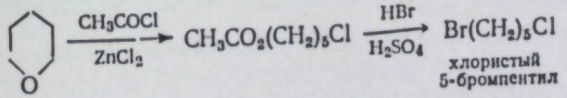
Обычно при синтезе бром- и иодзамещенных соединений для расщепления применяют галогеноводород. Бромистый водород можно применять как сам по себе [108], так и в присутствии уксусного ангидрида [109].

Недавно для расщепления диалкиловых эфиров был применен трифенилфосфиндибромид [100]. При получении иодпроизводных нежелательное восстанавливающее действие иодистого водорода предотвращают применением иодистого калия и фосфорной [111] или полифосфорной кислоты [112]. Для получения хлорпроизводных можно использовать сам хлористый ацетил [113] или совместно с хлорным оловом [114], а также α,α-дихлордиметиловый эфир с хлористым цинком [115]. В очень удобном методе синтеза мостиковых галогензамещенных соединений используют комбинацию хлорного олова с хлористым ацетилом (пример **б**). Выходы при получении этих галогенпроизводных составляют обычно 70—90%.

Этот метод синтеза может также служить для получения дигалогенпроизводных из циклических простых эфиров, таких, как тетрагидрофураны [111, 117, 116] и тетрагидропираны [118]



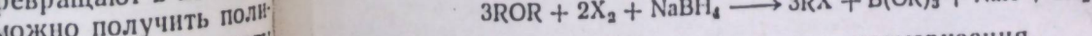
Сам по себе хлористый водород образует хлоргидрин [119], а хлористый водород с хлористым цинком [116], бромистый водород с серной кислотой [117], хлорокись фосфора с серной кислотой [120] и иодистый калий с фосфорной кислотой [111] — соответствующие дигалогенпроизводные. При действии на циклический эфир хлорангидрида в присутствии хлористого цинка получают хлорзамещенные сложные эфиры [121]. Этот метод иногда используют для получения дигалогенпроизводных [118]. Выходы дигалогенпроизводных,



полученных в одну стадию, обычно составляют 75—90%.

Механизм этих превращений, осуществляемых под действием галогеноводородных кислот, по-видимому, аналогичен механизму, рассмотренному в главе, посвященной фенолам (гл. 5, разд. А.5).

Сравнительно новым прямым методом расщепления простых эфиров с образованием галогенпроизводных является метод образования сложных эфиров борной кислоты по следующей стехиометрической реакции (пример **в**):

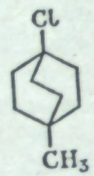


Однако при этом может происходить изомеризация.

а) Получение хлористого бензила. 1 моль бензилметилового эфира и 1,25 моля α,α-дихлордиметилового эфира в присутствии сле-

дов хлористого цинка нагревают до 95—100 °С в течение 2 ч. При отгонке получают хлористый бензил с выходом 88%, т. кип. 66—67 °С/14 мм [115].

б) Получение 1-хлор-4-метилбицикло-[2,2,2]-октана.



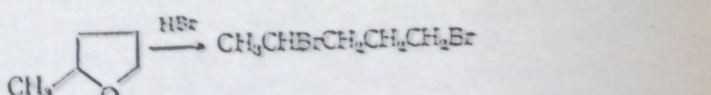
0,01 моля 1-метокси-4-метилбицикло-[2,2,2]-октана растворяют в 0,02 моля хлористого ацетила, добавляют (при охлаждении льдом) 10 капель хлорного олова и дают смеси нагреться до комнатной температуры. Обычная обработка с целью удаления кислотных продуктов дает 80%-ный выход желаемого продукта. Вместо хлористого ацетила можно применять хлористый тионил или бензолсульфохлорид. Этот метод синтеза имеет существенное значение, так как по реакции Дильса — Альдера из 2-метоксибутадиена-1,3 легко можно получить мостиковые эфиры [122].

в) Получение 2-иодбутана. К холодной смеси 11 г ICl и 7,8 г *н*-бутилового эфира добавляют по каплям в атмосфере азота до 2 г $LiBH_4$ и дают смеси нагреться до 25 °С в течение 30—60 мин. После разбавления водой, экстракции и обычной очистки экстракта получают 93%-ный выход указанного соединения. Этим методом можно превратить в галогенпроизводные также спирты [123].

г) Другие примеры. *1) 1,12-Дибромдодекан* (86% из 1,12-ди-*о*-метоксифеноксидодекана и 50%-ного водного раствора бромистоводородной кислоты) [109].

2) Иодистый изопропил (90% из диизопропилового эфира, иодистого калия и 95%-ной фосфорной кислоты) [111].

3) 1,4-Дибромпентан (80% из тетрагидросильвана и 40%-ной бромистоводородной кислоты) [117].



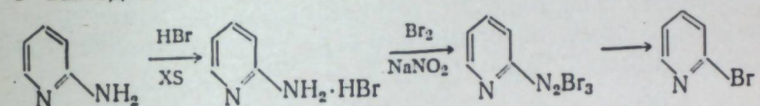
4) 1,4-Дииодбутан (96% из ТГФ, иодистого калия и 95%-ной фосфорной кислоты) [111].

9. ИЗ СОЛЕЙ ДИАЗОНИЯ (РЕАКЦИЯ ЗАНДМЕЙЕРА)

$$Ar\overset{+}{N}{}_2X^- \xrightarrow[HCl]{Cu_2Cl_2} ArCl + N_2 + Cu_2X$$

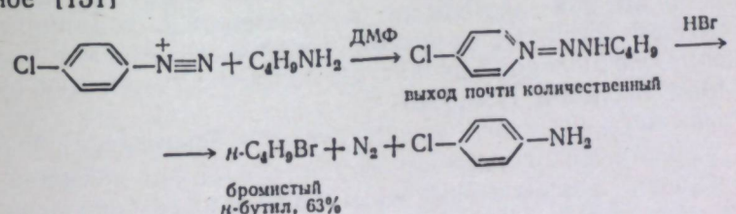
Этот метод синтеза позволяет вводить галоген вместо группы N_2X. В самом деле, поскольку группа N_2X обычно получается из

аминогруппы, которую в свою очередь получают из нитрогруппы, этот метод служит для замещения галогеном нитро- или аминогруппы. Таким образом, описанный метод важен для получения таких производных, которые иногда нелегко получить другими методами. Хлор- и бромзамещенные соединения можно получить путем взаимодействия соли диазония (реакция Зандмейера) с галогенидом меди(I) в присутствии соответствующей галогеноводородной кислоты. Для ряда толуидинов полученные этим методом выходы составляют 70—79% в расчете на исходный амин [124, 125]. Другой метод (метод Гаттермана) состоит в обработке соли диазония медью и галогеноводородной кислотой. Третий, близкий метод синтеза состоит в получении пербромида взаимодействием бромгидрата амина с азотистым ангидридом [126] или бромом, нитритом натрия и бромистоводородной кислотой [127]. Последним методом 2-бромпиридин получают с выходом 86—92%



Иодпроизводные получают из соли диазония просто добавлением иодистой соли, например иодистого калия [128]; при этом реакция идет с образованием иона I_3^- [129]. Выход, получаемый в результате этой реакции, можно увеличить, используя продукт присоединения хлорного олова к соли диазония и иоду при облучении УФ-светом [130].

Другой вариант этой реакции — превращение алкиламиноазобензола в галогенпроизводное, распространяющее реакцию диазониевых солей на превращение алифатического амина в галогенпроизводное [131]



Аналогичным образом можно превратить в сложные эфиры N-алкиламиноазобензолы путем взаимодействия их с карбоновыми кислотами.

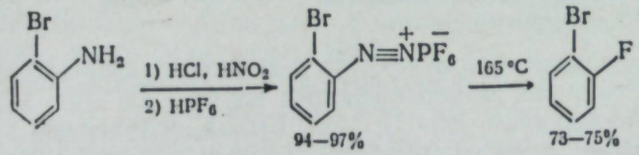
Фторзамещенные соединения обычно получают по реакции Шимана, которой посвящен обзор [132]. По этому методу сначала из амина получают тетрафторборат диазония реакцией диазотирования в присутствии иона тетрафторбората

$$ArNH_2 + HNO_2 + \overline{B}F_4 \longrightarrow ArN_2BF_4 + H_2O + OH^-$$

Сравнительно устойчивый тетрафторборат диазония легко можно выделить. Это соединение при определенной температуре разлагается обычно без осложнений с образованием соответствующего фторпроизводного

$$ArN_2BF_4 \longrightarrow ArF + N_2 + BF_3$$

Разложение можно проводить также в инертном растворителе, преимущественно в тетрагидрофуране [133]. Этим методом довольно часто получают выходы до 70% и используют его для получения фторидов ароматических и N-гетероциклических соединений. Усовершенствование метода Шимана состоит в использовании в качестве промежуточного соединения гексафторфосфатов, а не тетрафторборатов диазония [134]. Эти соли менее растворимы, чем тетрафторбораты, и потому могут быть получены с лучшим выходом. Кроме того, пиролиз гексафторфосфата обычно дает лучший выход, чем пиролиз тетрафторбората. Так, например, общий выход при получении *о*-бромфторбензола по этому видоизмененному методу составляет 73—75%, а по методу Шимана 40% (пример **б.4**) [135].



Как было показано недавно, эффективным растворителем для разложения, особенно при наличии в ароматическом кольце гексафторфосфата—производного с электроноакцепторными заместителями, является тетраметилмочевина, которая смешивается с водой [136].

Фторзамещенные, иногда даже с более высокими выходами, можно получать при действии на простые фториды диазония водной или безводной фтористоводородной кислоты, но этот метод требует применения специальной аппаратуры в связи с трудностью обращения с этой кислотой [132, 137].

По-видимому, на первой стадии реакции Зандмейера образуется $\bar{C}uCl_2$, скорость взаимодействия которого с ионом диазония определяет скорость реакции; при этом образуется свободный радикал арила и хлорная медь [11], которые на третьей стадии дают галоген-

$$\overset{I}{Cu}Cl + \bar{C}l \longrightarrow \overset{I}{Cu}Cl_2$$

$$\overset{+}{Ar}N_2 + \overset{I}{Cu}Cl_2 \longrightarrow Ar^{\cdot} + N_2 + \overset{II}{Cu}Cl_2$$

$$Ar^{\cdot} + \overset{II}{Cu}Cl_2 \longrightarrow ArCl + \overset{I}{Cu}Cl$$

производное и хлористую медь. Действительно, большая часть галогенида одновалентной меди может быть заменена галогенидом двухвалентной меди без снижения выхода [138]. Таким образом,

на второй стадии медь окисляется, а на третьей восстанавливается. Механизм реакции Шимана не выяснен [132].

Область синтеза с применением солей диазония существенно расширилась после выяснения того, что нитрозосоединения, получаемые реакцией нитрозирования углеводородов, восстанавливаются до солей диазония избытком азотистой кислоты или ее ангидридом N_2O_3 [139]

$$ArH + NO^{+} \longrightarrow [ArNO] \xrightarrow[\text{раствор } N_2O_3]{\text{разбавленный}} ArN(NO_2)-N=O \xrightarrow{HNO_2} \overset{+}{Ar}N\equiv\overset{-}{O}NO_2$$

Для получения арилгалогенидов на соль диазония можно действовать обычными реагентами. Как показано ниже, для диазотирования можно применять три различных реагента:

1. Для таких легко замещаемых ароматических соединений, как фенолы и третичные ароматические амины, используют разбавленную азотистую кислоту (не менее 3 экв).

$$C_6H_5OH \longrightarrow N\equiv\overset{+}{N}-C_6H_4-OH$$

2. Для ароматических простых эфиров или полиалкилбензолов эффективна азотистая кислота в сильнокислой среде, например в концентрированной серной кислоте.

3. Для ароматических соединений с электроотрицательными группами нужно брать азотистую кислоту и каталитические количества иона ртути в концентрированной серной кислоте.

Поскольку при диазотировании антраниловых кислот могут быть получены дегидробензолы, очевидно, они промежуточно образуются при получении ароматических *о*-дигалогенидов (пример **б.5**).

а) Получение *п*-хлортолуола [70—79% из *п*-толуидина, нитрита натрия и хлористого водорода при 0—5 °С с последующим добавлением хлорида меди(I)] [125].

б) Другие примеры. *1) п-Бромтолуол* (70—73% из *п*-толуидина, нитрита натрия и серной кислоты при 15—20 °С с последующим добавлением раствора бромида меди(I) и бромистого водорода) [124].

2) 3-Метокси-2-нитробензол (88% из 3-метокси-2-нитроанилина в ледяной уксусной кислоте, нитрита калия, концентрированной серной кислоты и воды при низкой температуре с последующим добавлением иодистого калия) [140].

3) п-Фторацетанилид (82% из N-ацетил-*п*-фенилендиамина, хлористого водорода, нитрита натрия и борфтористоводородной кислоты при 0 °С с последующим перемешиванием водного раствора при комнатной температуре в присутствии порошкообразной меди) [141].

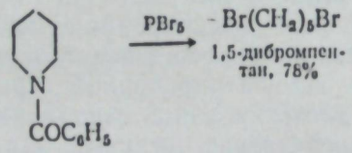
4) 1-Бром-2-фторбензол (73—75% из *о*-броманилина, нитрита натрия, хлористого водорода и гексафторфосфорной кислоты при температуре от —5 до —10 °С, после чего образующуюся соль гексафторфосфорной кислоты разлагают, вводя ее в минеральное масло при температуре 165—170 °С) [135].

5) о-Дииодбензол (67% из 1 экв диазониевой соли антраниловой кислоты и 1 экв иода при кипячении в хлороформе; одновременно образуется около 2% *о*-хлориодбензола) [142].

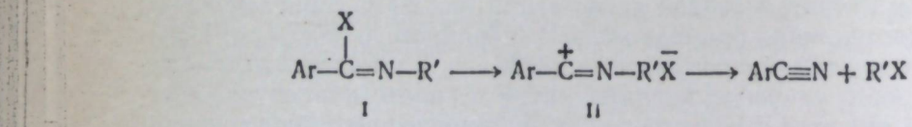
10. ИЗ АМИДОВ (РЕАКЦИЯ БРАУНА)

$$RNHCOR' \xrightarrow{PCl_5} RCl + R'CN + POCl_3 + HCl$$

Этот метод синтеза находит ограниченное применение, несмотря на то, что выходы из N-алкиламидов иногда составляют 80—90%. Как правило, бензамиды реагируют более успешно [143], чем неароматические амиды; в качестве галогенирующего агента можно использовать пятихлористый, трехбромистый [144] или пятибромистый фосфор [145] или хлористый тионил [143]. Эта реакция не требует применения растворителя, хотя можно использовать такой растворитель, как нитрометан. При определенных условиях синтеза наблюдается раскрытие кольца N-ацилпиперидина и получаются дигалогенпроизводные



В настоящее время считают, что промежуточным соединением при этой реакции является имидогалогенид I [143]. При реакции N-алкилбензамидов имидогалогенид I образует катион имидония II, диссоциирующий с образованием алкилгалогенида и нитрила



а) Получение бромистого пентаметилена (65—72% из бензоилпиперидина, трехбромистого фосфора и брома) [144].

б) Другие примеры. *1) Бромистый втор-бутил* (61% из N-бензоил-*втор*-бутиламина, трехбромистого фосфора и брома) [145].

2) α-Циклопентилбензилхлорид (80—85% из N-α-циклопентилбензилбензамида и хлористого тионила в нитрометане) [143].

11. ИЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ИЛИ СОЛЕЙ (РЕАКЦИЯ ХУНСДИКЕРА, КОШИ И БАРТОНА)

$$RCOOAg + Br_2 \longrightarrow RBr + CO_2 + AgBr$$ Реакция Хунсдикера

$$RCOOPb(OCCH_3)_3 \xrightarrow{LiCl} RCl + CO_2 + LiPb(OCCH_3)_3$$ Реакция Коши

$$RCOOH \xrightarrow[I_2,\ h\nu]{Pb(OOCCH_3)_4} RI + CO_2 + CH_3COOH + Pb(OOCCH_3)_3I$$ Реакция Бартона

Реакция серебряных солей карбоновых кислот и галогена, приводящая к образованию галогенпроизводного, содержащего на один атом углерода меньше, чем исходная соль карбоновой кислоты, известна под названием реакции Хунсдикера. Сравнительно недавно опубликовано несколько обзоров, рассматривающих как эту, так и некоторые другие сходные реакции [146, 147]. По реакции Хунсдикера получают отличные выходы галогенпроизводных из насыщенных алифатических кислот, содержащих от двух до восемнадцати атомов углерода. Наличие заместителей в любом положении, кроме α, не влияет на эту реакцию, за исключением тех случаев, когда они реагируют с образующимся в качестве промежуточного соединения ацилгипогалогенитом. Серебряные соли галогензамещенных сложных эфиров, например серебряная соль β-бромпропионовой кислоты, образуют с бромом дибромиды [148]. Из серебряных солей эфиров кислот можно получить ω-галогензамещенные сложные эфиры, трудно доступные другими методами [149]

$$ROOC(CH_2)_nCOOAg + X_2 \longrightarrow ROOC(CH_2)_nX + CO_2 + AgX$$

Менее применима эта реакция в ряду ароматических соединений, хотя соли бензойных кислот, имеющих электроноакцепторные заместители, дают удовлетворительные выходы.

Обычно для этой реакции применяют бром, но при соотношении компонентов 1 : 1 может быть введен и иод. Если отношение соли и иода составляет 2 : 1, осуществляется реакция Симонини, в результате которой органический галогенид не образуется

$$2RCOOAg + I_2 \longrightarrow RCOOR + CO_2 + 2AgI$$

При использовании больших количеств иода получают как сложный эфир, так и галогензамещенное органическое соединение

$$3RCOOAg + 2I_2 \longrightarrow RCOOR + 2CO_2 + 3AgI + RI$$

Среди многих растворителей, применявшихся для проведения этой реакции, лучшим оказался четыреххлористый углерод. По эффективности к серебряным солям карбоновых кислот наиболее близки соли одно и двухвалентной ртути. Во всяком случае, иногда вместо труднодоступной сухой чистой серебряной соли карбоновой кислоты, требуемой для реакции, можно использовать свободную кислоту,

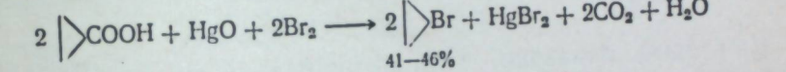
б) **Другие примеры.** *1) Бромистый гептадецил* (выход сырого продукта 93% из стеариновой кислоты, брома и окиси двухвалентной ртути в четыреххлористом углероде) [150].

2) Этилендибромид (69% из серебряной соли β-бромпропионовой кислоты и брома в четыреххлористом углероде при 0 °С) [148].

3) Хлорциклобутан (почти количественный выход из 11 мэкв циклобутанкарбоновой кислоты, 4,5 мэкв тетраацетата свинца и 6,2 мэкв хлористого лития в 10 мл бензола при 81 °С) [155].

4) Иодистый н-пентил (выход количественный из 1 моля каприновой кислоты, 1 моля тетраацетата свинца и 1,28 моля иода в CCl_4 при облучении) [156].

5) Бромциклопропан [152].



$$2\,\bigtriangleup\!\!\!\bigtriangleup\!\!\!\bigtriangleup\!\!\!

а) Получение 1-хлорнафталина. Хлорангидрид α-нафталинкарбоновой кислоты (5 г) и 50—100 мг хлоро-*трис*-(трифенилфосфин)-родия медленно нагревают до температуры кипения (смесь превращается при этом из красной в желтую, а затем темнеет). При перегонке получают 4,1 г (96%) 1-хлорнафталина. Выходы других хлористых арилов обычно колеблются от 78 до 98% [157]. Интересно отметить, что приблизительно такой же метод синтеза был почти одновременно применен в другой лаборатории [160].

13. ИЗ ОРГАНИЧЕСКИХ КАРБОНИЛЬНЫХ (И ПОДОБНЫХ) СОЕДИНЕНИЙ И НЕКОТОРЫХ ФТОРИДОВ

$$RCOOH + SF_4 \longrightarrow RCF_3$$
$$RCN + BrF_3 \longrightarrow RCF_3$$

Как было показано, многофункциональный реагент четырехфтористая сера SF_4 превращает разнообразные кислородные соединения в моно-, ди- и трифторпроизводные [161]

$$-COOH \longrightarrow -CF_3 \qquad >C=O \longrightarrow -\overset{|}{\underset{|}{C}}F_2 \qquad -\overset{|}{\underset{|}{C}}OH \longrightarrow -\overset{|}{\underset{|}{C}}F$$

Эти реакции проводят в автоклаве (пример а) и, вероятно, они протекают следующим путем:

$$>C=O + SF_4 \longrightarrow >\overset{+}{C}-O\overset{-}{S}F_4 \longrightarrow >\overset{F}{\underset{|}{C}}OSF_3 \xrightarrow{SF_4} -\overset{|}{\underset{F}{C}}-F + OSF_2$$

Чтобы не применять автоклав, можно использовать в качестве фторирующего реагента фенилсульфуртрифторид (пример в).

Для получения низкокипящих фтористых алкилов нитрилы или кетоны растворяют в жидком фтористом водороде, медленно добавляют трехфтористый бром, а выделяющееся при этом фторпроизводное улавливают ловушками по мере его образования (пример б).

а) Получение 1,1,1-трифтор-4-циклогексилбутана. 0,2 моля γ-циклогексилмасляной кислоты и 0,6 моля четырехфтористой серы нагревают в автоклаве при 120 °С в течение 10 ч; выход 1,1,1-трифтор-4-циклогексилбутана при этом 80% [161]. Этим методом получен также 1,1,1-трифторгептан с выходом 70—80% [162].

б) Получение 1,1,1-трифтор-2-хлорэтана. 0,0315 моля α-хлорацетонитрила в 50 мл H_2F_2 перемешивают магнитной мешалкой при —20 °С в колбе из полипропилена и добавляют по каплям 0,1 моля раствора трехфтористого брома в H_2F_2. Продукт по мере его образования удаляется током гелия и улавливается ловушкой, охлаждаемой жидким азотом; выход составляет 70% [163].

в) Получение фтористого бензилидена (71—80% добавлением к 0,1 моля фенилсульфуртрифторида при 50—70 °С по каплям 0,1 моля бензальдегида с последующим нагреванием смеси до 100 °С и отгонкой полученного продукта в вакууме; дифторид нестабилен) [164].

14. ИЗ СПИРТОВ И ДИАЛКИЛАМИНОТЕТРАФТОРЭТАНОВ

Вторичные алифатические амины присоединяются к тетрафторэтилену или хлортрифторэтилену, образуя реакционноспособные дымящие жидкости, которые способны замещать гидроксильную группу на фтор [165]

$$н\text{-}C_4H_9OH + CFClHCF_2N(C_2H_5)_2 \longrightarrow н\text{-}C_4H_9F + O=C\begin{matrix}CHFCl\\N(C_2H_5)_2\end{matrix} + HF$$

0,2 моля по каплям — 0,2 моля — 66%, т. кип. 31,5 °С

15. ИЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (ГАЛОГЕНДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ)

$$CNCH_2COOH \xrightarrow{NBS} Br_2CHCN$$

N-Галогенсукцинимиды превращают цианоуксусную кислоту или ее калиевую соль в дигалогенацетонитрил. Можно предполагать, что выделение двуокиси углерода и замещение галогена (галогендекарбоксилирование) возможно и для других кислот, содержащих атомы водорода в α-положении, но, по-видимому, в литературе больше нет сведений о такой реакции. Эта реакция не идет ни с хлорацетонитрилом, ни с α-цианпропионовой кислотой. Дибромацетонитрил и дихлорацетонитрил получены с выходами 75—87 и 60% соответственно. Предложен механизм этой реакции [166].

а) Получение дибромацетонитрила (75—87% взаимодействием цианоуксусной кислоты и N-бромсукцинимида в воде в течение 26 мин, после чего смесь охлаждают в течение 2 ч в ледяной бане) [167].

16. ИЗ СУЛЬФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ

Этот метод представляет самый короткий путь превращения одного алкилгалогенида в следующий, более высокомолекулярный гомолог — иодистый алкил:

$$RCH_2X \longrightarrow RCH_2CH_2I$$

Схема реакции такова:

$$RCH_2X + C_6H_5SCH_2Li \xrightarrow[-70\ °C]{ТГФ} RCH_2CH_2SC_6H_5 \xrightarrow[ДМФ,\ 75\ °C]{CH_3I,\ NaI}$$

$$\longrightarrow RCH_2CH_2\overset{CH_3}{\underset{+}{S}}C_6H_5\ \overset{-}{I} \longrightarrow RCH_2CH_2I + C_6H_5SCH_3$$

Для аллилгалогенидов, чтобы подавить изомеризацию, вместо реагента, содержащего литий, лучше использовать фенилтиометилмедь $C_6H_5SCH_2Cu$.

а) Получение 1-иодундекана. 8,2 ммоля 1-ноддекана и 10 ммолей фенилтиометиллития смешивают в ТГФ при —70 °С и получают почти количественный выход сульфида в виде масла. Это масло смешивают с 5 мл иодистого метила и 1,5 г NaI в 10 мл ДМФ и выдерживают при 75 °С в атмосфере азота. Обычная последующая обработка дает иодид с выходом 93% [168].

1. *Stephens R., Tatlow J. C.*, Quart. Rev., **16**, 44 (1962).
2. *Копенхавер Дж., Уэйли А.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 480.
3. *Whitmore F. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **54**, 3431 (1932); **55**, 1106 (1933); **60**, 2265 (1938); **60**, 2533 (1938).
4. *Норрис Дж., Олмстед А.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 482.
5. *Boekelheide V., Vick G. K.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 653 (1956).
6. *Brown H. C., Rei M.-H.*, J. Org. Chem., **31**, 1090 (1966).
7. *Камм О., Марвел С.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 108.
8. *Рид Э., Рухоф Дж., Бернетт Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 112.
9. *Vogel A. I.*, J. Chem. Soc., **1943**, 636.
10. *Мак-Юэн В.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 111.
11. *Whitehead E. V. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 3632 (1951).
12. *Pines H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 4063 (1952).
13. *Stone H., Shechter H.*, J. Org. Chem., **15**, 491 (1950).
14. *Стоун Г., Шехтер Г.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 166.
15. *Downie I. M. et al.*, Chem. Ind. (London), **1966**, 900; *Hooz J., Gilani S. S. H.*, Can. J. Chem., **46**, 86 (1968).
16. *Sommer L. H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 803 (1954).
17. *Skell P. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 410 (1960).
18. *Coe D. G. et al.*, J. Chem. Soc., **1954**, 2281.
19. *Landauer S. R., Rydon H. N.*, J. Chem. Soc., **1953**, 2224.
20. *Hoffmann H. et al.*, Chem. Ber., **95**, 523 (1962).
21. *Wiley G. A. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 964 (1964).
22. *Surrey A. R., Cutler R. A.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 1109 (1954).
23. *Baddiley J., Topham A.*, J. Chem. Soc., **1944**, 678; *Bendich A. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 6073 (1954); *Yamoaka N., Aso K.*, J. Org. Chem., **27**, 1462 (1962).
24. *Albert A., Clark J.*, J. Chem. Soc., **1964**, 1666.
25. *Bradsher C. K. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 1468 (1957); *Boord C. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 1751 (1955).
26. *Холлер К., Диксмор Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 114.
27. *Смит Л.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 114; *Goering H. L. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **70**, 3314 (1948); *Newman M. S., Wotiz J. H.*, ibid., **71**, 1292 (1949).
28. *Wiley G. A. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 964 (1964).
29. *Black D. K. et al.*, Tetrahedron Letters, **1963**, 483.
30. *Кинг Г.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 281.
31. *Corey E. J., Anderson J. E.*, J. Org. Chem., **32**, 4160 (1967).

32. *Tipton R. S.*, J. Org. Chem. **27**, 1449 (1962).
33. *Kaplan L.*, J. Org. Chem., **31**, 3454 (1966).
34. *Campbell A., Rydon H. N.*, J. Chem. Soc., **1953**, 3002.
35. *Lorenz J., Auer J.*, Angew. Chem., **77**, 218 (1965).
36. *Hafez M. M., et al.*, J. Org. Chem., **26**, 3988 (1961).
37. *Rieche A., Gross H.*, Chem. Ber., **92**, 83 (1959).
38. *Raulet C., Levas M.*, Compt. Rend., **255**, 1406 (1962).
39. *Hasek W. R. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 543 (1960).
40. *Sheppard W. A.*, J. Am. Chem. Soc., **84**, 3058 (1962); Org. Syn., **44**, 39, 82 (1964).
41. *Джекобс Т. Л.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 5, стр. 25.
42. *Newman M. S., Wood L. L., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 4300 (1959).
43. *Wiberg K. B. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 3998 (1961).
44. *Gross H. et al.*, Org. Syn., **47**, 47 (1967); *Rieche A., Gross H.*, Chem. Ber., **92**, 83 (1959).
45. *Bartlett P. D., Rosen L. J.*, J. Am. Chem. Soc., **64**, 543 (1942).
46. *Bissinger W. E., Kung F. E.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 2158 (1947).
47. *Gilman H., Kirby J. E.*, J. Am. Chem. Soc., **51**, 3475 (1929); *Gilman H., Hewlett A. P.*, Rec. Trav. Chim., **51**, 93 (1932).
48. *Newman M. S.*, J. Am. Chem. Soc., **62**, 2295 (1940).
49. *Rapoport H., Campion J. E.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 2239 (1951).
50. *Page G. A., Tarbell D. S.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2053 (1953).
51. *Робертс Дж., Кассерио М.*, Основы органической химии, изд-во «Мир», М., 1968, ч. I, стр. 355.
52. *Физер Л., Физер М.*, Реагенты для органического синтеза, т. III, изд-во «Мир», М., 1970, стр. 329.
53. *Уорд А.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 559.
54. *Холл Л., Стефенс В., Бэркхальтер Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 167.
55. *Newman M. S.*, J. Am. Chem. Soc., **62**, 2295 (1940).
56. *Sorm F. et al.*, Tetrahedron Letters, **1962**, 397.
57. *Campbell J. R. et al.*, Can. J. Chem., **44**, 2339 (1966).
58. *Cason J., Correia J. S.*, J. Org. Chem., **26**, 3645 (1961).
59. *Rosenthal D. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 3971 (1963).
60. *Uhle F. C.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 1460 (1961).
61. *Cutler F. A., Jr., et al.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 6300 (1958).
62. *Blickinstaff R. T., Chang F. C.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 2726 (1958).
63. *Buck K. W., Foster A. B.*, J. Chem. Soc., **1963**, 2217.
64. *Clarke M. F., Owen L. N.*, J.Chem. Soc., **1949**, 315, 326.
65. *Looker J. H. et al.*, J. Org. Chem., **27**, 4349 (1962).
66. *Jenkins G. L., Kellett J. C., Jr.*, J. Org. Chem., **27**, 624 (1962).
67. *Eglinton G., Whiting M. C.*, J. Chem. Soc., **1950**, 3650.
68. *Герцог Г.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 448.
69. *Baumann W. J., Mangold H. K.*, J. Lipid Res., **7**, 568 (1966); C.A., **65**, 10481 (1966).
70. *House H. O. et al.*, J. Org. Chem., **21**, 1487 (1956).
71. *Foster A. B. et al.*, J. Chem. Soc., **1949**, 2542.
72. *Hann R. M. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 561 (1950).
73. *Drahowzal F., Klamann D.*, Monatsh. Chem., **82**, 970 (1951).
74. *Blakley E. R.*, Biochem. Prep., **7**, 39 (1960); *Kissman H. M., Weiss M. J.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 5559 (1958).
75. *Taylor N. F., Kent P. W.*, J. Chem. Soc., **1958**, 872.
76. *Wiberg K. B., Lowry B. R.* J. Am. Chem. Soc., **85**, 3188 (1963).
77. *Hass H. B., Hoffman H. C.*, J. Am. Chem. Soc., **63**, 1233 (1941).
78. *Newman M. S., Closson R. D.*, J. Am. Chem. Soc., **66**, 1553 (1944).
79. *Coad P. et al.*, J. Org. Chem, **28**, 218 (1963).
80. *Barash M., Osbond J. M.*, J. Chem. Soc., **1959**, 2157.
81. *Swallen L. C., Boord C. E.*, J. Am. Chem. Soc., **52**, 651 (1930).

83. Huberg F., Winter G., Ann. Chem., 624, 26 (1959).
84. Bunnett J. F., Conner R. M., J. Org. Chem., 23, 305 (1958).
85. Wilstein S. et al., Tetrahedron Letters, No. 16, 24 (1959).
86. Miedenza K. et al., Chem. Ber., 96, 2649 (1963).
87. Pfeffer P. J., J. Org. Chem., 28, 2093 (1963).
88. Рабер Х. Р., Брукер А. Б., Соборовский Л. З., ЖОХ, 30, 2366 (1960).
89. Хенне А. Л., Органические реакции, ИЛ, М., 1950, сб. 2, стр. 61.
90. Vogel A. I. et al., Org. Syn., Coll. Vol., 4, 525 (1963).
91. Bunnett J. F., Zahler R. E., Chem. Rev., 49, 273 (1951).
92. Finger G. C., Kruse C. W., J. Am. Chem. Soc., 78, 6034 (1956).
93. Starr L. D., Finger G. C., Chem. Ind. (London), 1962, 1328; Finger G. C. et al., J. Org. Chem., 28, 1666 (1963).
94. Физер Л., Физер М., Реагенты для органического синтеза, т. II, изд-во «Мир», М., 1970, стр. 108.
95. Kober E. et al., J. Org. Chem., 27, 2577 (1962).
96. Tullock G. W., Coffman D. D., J. Org. Chem., 25, 2016 (1960).
97. Fuller G., J. Chem. Soc., 1965, 6264.
98. Беннетт Дж. Ф., Коннер Р. М., Синтезы органических препаратов, «Мир», М., 1964, сб. 12, стр. 47.
99. Ворожцов Н. Н., Якобсон Г. Г., ЖОХ, 27, 1672 (1957).
100. Bacon R. G. R., Hill H. A. O., J. Chem. Soc., 1964, 1097.
101. Hardy W. B., Fortenbaugh R. B., J. Am. Chem. Soc., 80, 1716, 1958.
102. Peck R. M. et al., J. Am. Chem. Soc., 81, 3984 (1959).
101a. Barbee T. G., Jr., Pearson D. E., unpublished results.
102. Maynard J. T., J. Org. Chem., 28, 112 (1963).
103. Davis R. A., Larsen E. R., J. Org Chem., 32, 3478 (1967).
104. Шуриик Х., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 443.
105. Stevens C. L. et al., J. Am. Chem. Soc., 77, 2341 (1955).
106. Buckle F. J. et al., J. Chem. Soc., 1949, 1471; Sayles D. C., Degering E. F., J. Am. Chem. Soc., 71, 3161 (1949).
107. Drake W. L. et al., J. Am. Chem. Soc., 68, 1536 (1946).
108. Eckstein M., Dissertation Pharm., 14, 401 (1962) [C.A., 60, 8029 (1964); Sperber N. et al., J. Am. Chem. Soc., 75, 1122 (1953).
109. Nineham A. W., J. Chem. Soc., 1953, 2601.
110. Anderson A. G., Jr., Freenor F. J., J. Am. Chem. Soc., 86, 5037 (1964).
111. Stone H., Shechter H., J. Org. Chem., 15, 491 (1950).
112. Cope A. C. et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 5452 (1965).
113. Dunning K. W., Dunning W. J., J. Chem. Soc., 1950, 2925.
114. Burwell R. L. et al., J. Am. Chem. Soc., 73, 2428 (1951).
115. Rieche A., Gross H., Chem. Ber., 92, 83 (1959).
116. Луткова В. Н., Куценко Н. Н., Ж. прикл. хим., 32, 2823 (1959).
117. Leonard N. J., Figueras J., Jr., J. Am. Chem. Soc., 74, 917 (1952).
118. Cason J. et al., J. Org. Chem., 14, 37 (1949).
119. Старр Д., Хиксон Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 450.
120. Александер К., Тоуэл Х., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 232.
121. Сайнерхолм М., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 528.
122. Suzuki Z., Morita K.-I., J. Org. Chem., 32, 31 (1967).
123. Long L. H., Freeguard G. F., Chem. Ind. (London), 1965, 223.
124. Виселов Л., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 137.
125. Марсел С., Мак-Эльвен С., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 491.
126. Newman M. S., Fones W. S., J. Am. Chem. Soc., 69, 1221 (1947).

127. Аллен Ч., Тирта Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 94.
128. Люкас Х., Кеннеди Е., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 278.
129. Carey J. G. et al., Chem. Ind. (London), 1959, 1018.
130. Lee W. E. et al., J. Am. Chem. Soc., 83, 1928 (1961).
131. White E. H., Scherrer H., Tetrahedron Letters, 1961, 758.
132. Роэ А., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 5, стр. 155.
133. Fletcher T. L., Namkung M. J., Chem. Ind. (London), 1961, 179.
134. Rutherford K. G., et al., J. Org. Chem., 26, 5149 (1961).
135. Rutherford K. G., Redmond W. A., Org. Syn., 43, 12 (1963).
136. Rutherford K. G., Redmond W. A., J. Org. Chem., 28, 568 (1963).
137. Ferm R. L., VanderWerf C. A., J. Am. Chem. Soc., 72, 4809 (1950).
138. Kochi J. K., J. Am. Chem. Soc., 79, 2942 (1957).
139. Tedder J. M., Theaker G., Tetrahedron, 5, 288 (1959).
140. Hankes L. V., Biochem. Prep., 9, 59 (1962).
141. Bergmann E. D., Bentov M., J. Org. Chem., 19, 1594 (1954).
142. Friedman L., Logullo F. M., Angew. Chem., 77, 217 (1965).
143. Vaughan W. R., Carlson R. D., J. Am. Chem. Soc., 84, 769 (1962).
144. Браун Ю., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 124.
145. Leonard N. J., Nommensen E. W., J. Am. Chem. Soc., 71, 2808 (1949).
146. Вильсон Ч. В., Органические реакции, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 445.
147. Johnson R. G., Ingham R. K., Chem. Rev., 56, 219 (1956).
148. Conly J. C., J. Am. Chem. Soc., 75, 1148 (1953).
149. Аллен Ч., Вильсон К., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 312.
150. Cristol S. J., Firth W. C., Jr., J. Org. Chem., 26, 280 (1961).
151. Cristol S. J. et al., J. Org. Chem., 27, 2711 (1962); 29, 1279 (1964).
152. Meek J. S., Osuga D. T., Org. Syn., 43, 9 (1963).
153. Davis J. A. et al., J. Org. Chem., 30, 415 (1965).
154. Kochi J. K., J. Am. Chem. Soc., 87, 2500 (1965).
155. Kochi J. K., J. Org. Chem., 30, 3265 (1965).
156. Barton D. H. R. et al., Proc. Chem. Soc., 1962, 309; J. Chem. Soc., 1965, 2438.
157. Blum J., Tetrahedron Letters, 1966, 1605.
158. Blum J. et al., J. Org. Chem., 33, 1928 (1968).
159. Petrow V. et al., J. Chem. Soc., 1958, 1508.
160. Ohno K., Tsuji J., J. Am. Chem. Soc., 90, 99 (1968).
161. Hasek W. R. et al., J. Am. Chem. Soc., 82, 543 (1960).
162. Хасек У. Р., Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», М., 1964, сб. 12, стр. 155.
163. Stevens T. E., J. Org. Chem., 26, 1627 (1961).
164. Sheppard W. A., Org. Syn., 44, 39 (1964).
165. Яроенко Н. Н., Ракша М. А., ЖОХ, 29, 2159 (1959).
166. Wilt J. W., J. Org. Chem., 21, 920 (1956).
167. Уилт Дж. Дайболд Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1960, сб. 10, стр. 19.
168. Corey E. J., Jautelat M., Tetrahedron Letters, 1968, 5787.

Б. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ К НЕНАСЫЩЕННЫМ СОЕДИНЕНИЯМ И ЭПОКСИСОЕДИНЕНИЯМ

1. ГАЛОГЕНОВОДОРОДЫ [1]

$$RCH{=}CH_2 \xrightarrow{HX} RCHXCH_3$$

Этот метод синтеза для получения простейших галогенпроизводных большого значения не имеет, поскольку есть более удобные

методы. Наибольшее значение он имеет, по-видимому, для получения таких соединений, как β-галогенальдегиды [2], β-галогенэфиры (сложные) [3] и β-галогеннитрилы [4]. Этими методами, как показано на примере α,β-ненасыщенного сложного эфира, получают преимущественно соединения, имеющие галоген в β-, а не в α-положении

$$CH_2{=}CHCOOCH_3 + HX \longrightarrow XCH_2CH_2COOCH_3$$

Затем из этих соединений легко можно получить другие β-замещенные соединения, такие, как окси-, циан-, аминопроизводные. Для алкадиенов образование соединений за счет присоединения в положение 1,4 преобладает над присоединением в положение 1,2 до такой степени, что такое присоединение имеет препаративное значение [5, 6]. Легкость присоединения галогеноводородов падает в порядке уменьшения их кислотности: HI > HBr > HCl. Присоединение иодистого водорода с высоким выходом происходит в присутствии добавок иодистого калия и фосфорной кислоты [7, 8]. Присоединению хлористого водорода в апротонных растворителях способствует добавление хлорного олова [9]. Безводный фтористый водород хорошо присоединяется к олефинам, но нестабильность образующихся монофторалканов в присутствии кислот или воды приводит к снижению выходов [10].

Присоединение галогеноводородов к олефинам имеет характерные особенности, напоминающие сольволитические реакции типа S_N1 — S_N2. Присоединение к несимметричным олефинам происходит таким образом, чтобы образующееся промежуточное соединение наилучшим образом стабилизировало электронодефицитное состояние

$$RCH{=}CH_2 + HX \longrightarrow [R\overset{+}{C}H{-}CH_3] \xrightarrow{X^-} R\overset{X}{\underset{|}{C}}HCH_3$$

$$R_2C{=}CH_2 + HX \longrightarrow [R_2\overset{+}{C}{-}CH_3] \xrightarrow{X^-} R_2\overset{X}{\underset{|}{C}}CH_3$$

В последнем случае может образоваться истинный ион карбония, но в первом случае вторичный ион карбония настолько стабилен, что анион галогена присоединяется еще до достижения полного дефицита электронов. В обоих случаях большинство реакций присоединения осуществляется по стадиям. Хотя считается, что анион галогена присоединяется к олефину или ацетилену в *транс*-положение

$$\begin{array}{c} X^- \\ \downarrow \\ RCH{=}CH_2 \\ \uparrow \\ H^+ \end{array}$$

известно много исключений из этого правила [11], как показывает следующий пример [12]:

$$\underset{\textit{цис или транс}}{C_6H_5CH{=}CHCH_3} + DBr \xrightarrow[\substack{0\ ^\circ C\text{ с ингибитором свободнорадикальной реакции}}]{CH_2Cl_2} C_6H_5\overset{H}{\underset{Br}{C}}-\overset{H}{\underset{D}{C}}CH_3$$

β-дейтеро-α-бромпропилбензол, 88%, получен в результате *цис*-присоединения

По-видимому, реакция присоединения подчиняется общему правилу, по которому присоединение идет с меньшим числом стадий и более чисто в *транс*-положение в тех случаях, когда промежуточное соединение сравнительно нестабильно, и в *цис*-положение, если промежуточное соединение, например третичный ион карбония, является более стабильным. Алкены, образующие третичные или другие стабильные карбониевые ионы, под действием хлористого водорода в аппарате Брауна быстро и без осложнений превращаются в хлорпроизводные [13].

Приведенные выше соображения о направлении ориентации более удовлетворительны, чем правило Марковникова, поскольку они легко объясняют исключения из этого правила (например, присоединение галогеноводорода к трифторпропилену [14]) большей стабильностью $CF_3CH_2\overset{+}{C}H_2$

$$CF_3CH{=}CH_2 + HX \longrightarrow CF_3CH_2CH_2X$$

(или той частицы, которая образуется до того, как возникает полный заряд) по сравнению с $CF_3\overset{+}{C}HCH_3$, которая дестабилизируется сильно электроноакцепторной группой CF_3. Образование β-галогензамещенных сложных эфиров или кетонов из ненасыщенных соединений происходит так, как показано ниже:

$$CH_2{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}R \xrightarrow{H^+} CH_2{=}CH\overset{OH}{\overset{|}{C}}{-}R \longleftrightarrow \overset{+}{C}H_2{-}CH{=}C\overset{OH}{\underset{R}{<}} \xrightarrow{X^-}$$

$$\longrightarrow XCH_2CH{=}C\overset{OH}{\underset{R}{<}} \rightleftharpoons XCH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}R$$

I

При этой реакции единственным стабильным продуктом является I. Поскольку переходное состояние характеризуется нелокализованным зарядом, присоединение лучше идет в неполярных растворителях.

Направление присоединения бромистого водорода к олефинам можно изменить, подобрав такие условия реакции, которые способ-

ствуют образованию свободных радикалов. При этом реакция происходит следующим образом:

$$HBr \xrightarrow{RO^\bullet} ROH + [Br^\bullet] \xrightarrow{RCH=CH_2} [R\dot{C}H-CH_2Br] \xrightarrow{HBr} RCH_2CH_2Br + [Br^\bullet]$$

В этом случае образуется более стабильный свободный радикал, который ведет к образованию продукта присоединения против правила Марковникова. Есть сведения, что такую же аномальную ориентацию можно получить, применяя молекулярные сита Линде 5А [15]

$$\underset{\text{5 г в 15 г } C_7H_{16}}{C_6H_{13}CH=CH_2} + HBr \xrightarrow[62\ ^\circ C,\ 1\ ч]{\text{10 г молекулярных сит 5А}} \underset{\text{выход 91\%, содержание 1-бромоктана 90\%}}{C_6H_{13}CH_2CH_2Br}$$

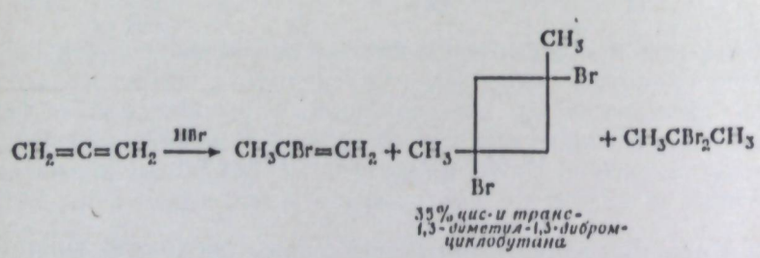
В данном случае такой характер присоединения скорее является следствием специфической ориентации на поверхности, а не свободнорадикального механизма. Галогеналкилы, получаемые путем свободнорадикального присоединения, иногда содержат изомерные бромиды [16], и для синтетических целей их следует подвергать очистке (пример *б.4*). Хлористый водород не очень склонен к гомолитическому присоединению, хотя пример такого присоединения известен [17]:

$$CH_3CH=CH_2 + HCl \xrightarrow{\text{перекись ди-}трет\text{-бутила}} \underset{\text{«небольшие количества»}}{CH_3CH_2CH_2Cl} + CH_3CHClCH_3$$

Присоединение HX к алленам или ацетиленам обычно дает такие же продукты

$$CH_2=C=CH_2 \text{ (или } CH_3C\equiv CH) \xrightarrow{HX} CH_3CX=CH_2 \xrightarrow{HX} CH_3CX_2CH_3$$

но присоединение HBr, как было показано, дает бо́льшие количества производного циклобутана [18]. Хлористый водород присоединяется



к аллену очень медленно, но при этом образуются нормальные продукты присоединения.

Кроме приведенных ниже примеров, в книге Губен-Вейля [19] можно найти также другие примеры.

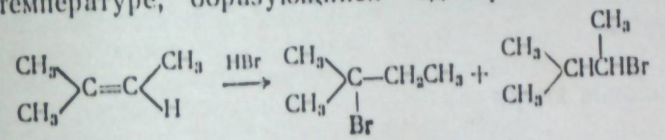
а) Получение иодциклогексана (88—90% из циклогексена, иодистого калия и 95%-ной ортофосфорной кислоты) [7].

б) Другие примеры. *1) Метиловый эфир β-бромпропионовой кислоты* (80—84% из метилового эфира акриловой кислоты в эфире и безводного бромистого водорода при комнатной температуре) [3].

2) β-Хлорпропионитрил (80% из акрилонитрила и безводного хлористого водорода) [4].

3) 3-Хлорциклопентен (70—90% в расчете на циклопентадиен из циклопентадиена и сухого хлористого водорода при температуре ниже 0 °С) [6].

4) 2-Метил-3-бромбутан (выход сырого продукта, т. кип. 47—52 °С, 66% из 0,1 моля триметилэтилена и 0,05 моля перекиси лауроила в пентане при пропускании через эту смесь HBr при комнатной температуре; образующийся одновременно бромистый

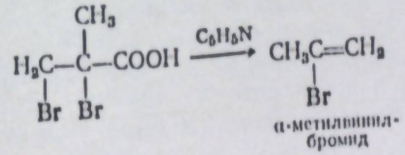


трет-амил, составляющий около 40% сырой смеси, удаляют гидролизом в 80%-ном водном ацетоне при кипячении в течение 15 мин) [20].

2. ГАЛОГЕНИДЫ [21]

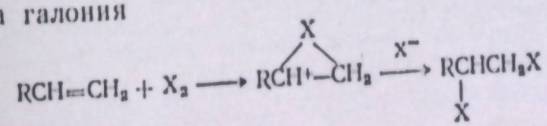
$$RCH=CH_2 + X_2 \longrightarrow RCHXCH_2X$$

Этот метод синтеза представляет интерес главным образом для получения промежуточных соединений, из которых удобно синтезировать винилгалогениды [22]



а также для получения гексахлорциклогексана (из бензола и хлора) и других подобных соединений.

Механизмы таких реакций присоединения разнообразны, сложны, и в общем сходны с механизмами реакций присоединения галогеноводородных кислот к олефинам (разд. Б.1), хотя в реакциях присоединения галогенов можно предполагать образование промежуточного иона галония

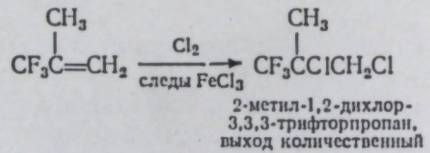


Перед атакой аниона положительный заряд на ионе не всегда распределен симметрично. Описываемый механизм также предполагает *транс*-присоединение аниона, однако к настоящему времени собраны сведения о многочисленных примерах *цис*-присоединения. Таким образом, характер присоединения, по-видимому, больше зависит от структуры субстрата, чем от типа применяемого реагента. Так, например, аценафтилен, *п*-диоксен, циклооктатетраен и *цис*-стильбен при взаимодействии с различными реагентами дают больше *цис*-, чем *транс*-продуктов [21].

Побочными реакциями при присоединении галогенов могут быть перегруппировки типа реакций Вагнера — Меервейна (пример **б.2**), реакции замещения, дегидрогалогенирования, особенно в тех случаях, когда один из атомов галогена присоединяется к третичному атому углерода [23], и частично дегалогенирования, наблюдаемые для вицинальных атомов иода, а иногда и для вицинальных атомов брома.

Присоединение хлора

Типичные примеры такого присоединения можно найти в книге Губен-Вейля [24]. Реакции присоединения хлора можно проводить как со свободным хлором, так и в растворителе или в присутствии катализатора [25, 26], например тетрабутиламмонийиодтетрахлорида [27], хлористого сульфурила [28], пятихлористого фосфора [29] и N-хлорсукцинимида и хлористого водорода [30]. Для неактивных олефинов в качестве катализатора рекомендуется действие света, особенно для реакции с ароматическими соединениями. Раствор хлора в бензоле под действием солнечного света образует смесь *цис-транс*-изомеров гексахлорциклогексана, плавящуюся при 157 °С. Подобные реакции можно осуществить с хлорбензолом, который образует смесь гептахлорциклогексанов, и с алкилбензолами, образующими при этом как продукты замещения алкильной группы, так и продукты присоединения к бензольному кольцу [31]. Для осуществления присоединения к другим неактивным олефинам можно использовать катализаторы типа Фриделя — Крафтса [32]



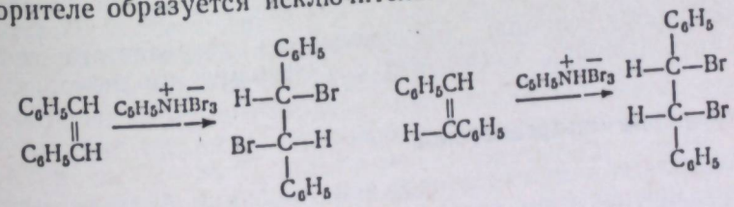
2-метил-1,2-дихлор-3,3,3-трифторпропан, выход количественный

Для акрилонитрила присоединение хлора в четыреххлористом углероде или в пиридине под действием света дает 2,3-дихлорпропионитрил с выходом около 70% [33]. Для аллилового спирта присоединение, проводимое в равном объеме концентрированной соляной кислоты, дает 71% 2,3-дихлорпропанола-1 — самый высокий выход, приведенный в литературе. С другой стороны, более простое

присоединение брома к аллиловому спирту можно осуществить в инертном растворителе [34]. Подробное рассмотрение присоединения галогена (или HX) к фторированным олефинам приведено Кунянцем [35].

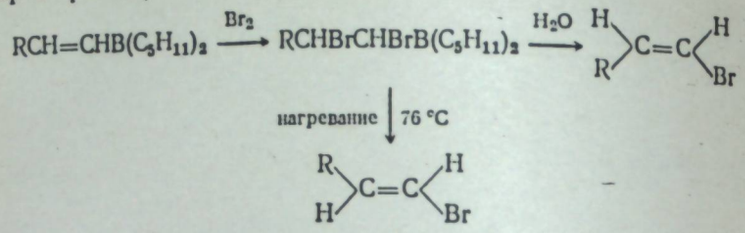
Присоединение брома

Присоединение брома обычно осуществляется более успешно, чем присоединение хлора, поскольку при присоединении брома менее выражены побочные реакции и легче контролировать направление присоединения. Для осуществления присоединения даже к ненасыщенным карбонильным соединениям удобно применять раствор брома в четыреххлористом углероде, однако в литературе имеются описания различных способов применения этого метода. α,α′-Дибромянтарную кислоту с выходом 72—84% получают при добавлении брома к фумаровой кислоте, суспендированной в кипящей воде [36]. Отличным мягко действующим агентом является кристаллический диоксандибромид [37]. При медленном добавлении этого реагента к стиролу или изопрену на холоду получается 100%-ный выход дибромида стирола или 89%-ный выход тетрабромида изопрена соответственно [38]. В качестве агента бромирования использовался даже бром, образующийся при взаимодействии раствора бромида магния в эфире и перекиси бензоила; при взаимодействии с циклогексеном он дает 83% *транс*-1,2-дибромциклогексана [39]. Однако для бромирования циклогексена этот реагент слишком сложен и его следует иметь в виду лишь для присоединения к более экзотическим олефинам. Бромгидрат пербромида пиридиния имеет перед бромом то преимущество, что он является твердым и промотирует более специфическое присоединение брома. Так, например, с *цис*-стильбеном в уксусной кислоте [40] он образует исключительно *dl*-стильбендибромид, тогда как с *транс*-стильбеном в этом же растворителе образуется исключительно *мезо*-изомер. Бром и бутадиен образуют кинетически контролируемую смесь 48% *транс*-1,4-дибромбутена-2 и 52% 3,4-дибромбутена-1 [41], но при нагревании *транс*-1,4-дибромбутена-2 получается более высокий выход (пример **б.3**).



Косвенный способ получения *цис*- и *транс*-винилбромидов осуществляется через винилбораны. Они присоединяют бром, образуя

дибромиды, способные превращаться в *цис-* и *транс*-винилбромиды [42] (пример 6.7)

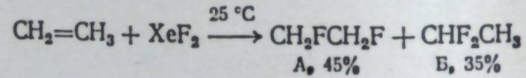


Присоединение иода

Поскольку реакция присоединения иода является равновесным процессом, не только выходы диподзамещенных соединений из простых олефинов малы, но и получаемые продукты нестабильны. Так, например, равновесные соотношения для реакций 0,25 М олефина и 0,02 М иода в уксусной кислоте при 25 °С, выраженные количеством поглощенного иода, оказались следующими [43]: для 2-метилбутена-1 39%, для циклогексена 85%, для циклопентена 51%, для 3,3-диметилбутена-1 14%.

Присоединение фтора

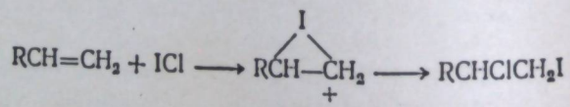
Присоединение фтора осуществляется с трудом из-за бурного характера реакции и нестабильности фторидов, которые легко подвергаются дегидрофторированию. Тем не менее эти трудности были до некоторой степени преодолены при использовании дифторида ксенона [44]. Источником получения соединения Б, несомненно, является реакция дегидрофторирования соединения А с последующим присоединением HF.



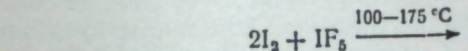
Дифтордиацетат свинца, получаемый из тетраацетата свинца и фтористого водорода, также дает с олефинами *гем*-дифториды [45].

Присоединение интергалогенов

Интергалогены присоединяются к олефинам быстрее, чем сами галогены, причем атаку ведет большой атом, однако с точки зрения синтеза при этой реакции возникают существенные осложнения. Интергалогены могут диссоциировать, что ведет к образованию



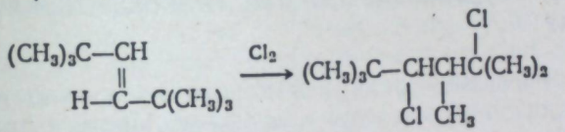
таких же продуктов, как и при взаимодействии с одним галогеном, кроме того, направление ориентации, описанное выше, строго не соблюдается [46, 21]. Интергалогены можно получать простым смешением галогенов в соответствующей пропорции (осторожно! экзотермическая реакция) или получать in situ. Так, например, хотя при этом может образоваться промежуточное меркурированное соединение, β-иод-α-хлорэтилбензол и 1-иод-2-хлор-2-метилпропан получены с выходами 47 и 67% соответственно при смешении соответствующего олефина с хлорной ртутью и иодом в эфире [47]. Для присоединения к галогензамещенным олефинам (продукты присоединения галогенов к которым более стабильны) используют интергалоген IF, получаемый по приведенному уравнению (пример 6.6):



а) Получение 1,2,3-трибромпропана (96—98% из бромистого аллила и брома в четыреххлористом углероде при температуре от 0 до —5 °С) [48].

б) Другие примеры. *1) транс-1,2-Дибромциклогексан* (83% из циклогексена, бромистого магния и перекиси бензоила) [39].

2) 2,4-Дихлор-2,3,5,5-тетраметилгексан (74% из *транс*-ди-*трет*-



бутилэтилена, хлора и пятихлористой сурьмы при низкой температуре в результате перегруппировки) [25].

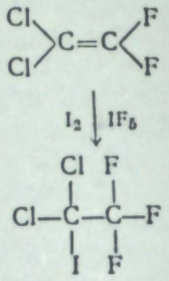
3) 1,4-Дибромбутен-2 (85—90% из бутадиена-1,3 и брома в сероуглероде при температуре смеси льда с солью с последующим нагреванием получаемого твердого продукта при 85—90 °С) [49].

4) 3,4,5,6-Тетрахлорциклогексен (80 г, 1,3% при пропускании через смесь 28 молей бензола и 6 г иода, применяемого в качестве ингибитора цепной реакции, 13,5 моля хлора со скоростью 3 г/мин; раствор при этом облучают 250-ваттной лампой. Для удаления других хлорпроизводных необходима тщательная разгонка, однако целевой продукт представляет собой кристаллическое твердое соединение с т. пл. 32—34 °С; одновременно образуются значительные количества гексахлорциклогексана) [50].

5) 1,2,3,4-Тетрабромид нафталина (12% из 0,1 моля нафталина и 1 моля брома в 100 мл четыреххлористого углерода при освещении в течение нескольких часов дуговой лампой) [51]; см. также работу [51а], где в ходе подобной же реакции получен 30%-ный выход.

6) 1-Иод-1,1-дихлор-2,2,2-трифторэтан (83% превращения, чистота 95%; из 0,54 моля IF, 2 г алюминиевой стружки и 2 г трехиодистого алюминия при нагревании до 135 °С в автоклаве с

последующим охлаждением, добавлением 0,828 моля 1,1-дифтор-2,2-дихлорэтилена и встряхиванием в течение 17 ч при 0 °С) [52]



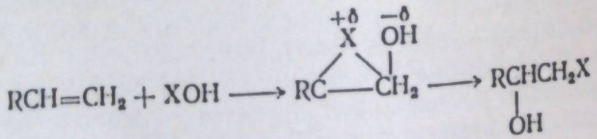
7) цис- или транс-1-Бромпентен-1 (выход *цис* 65% из 50 ммолей дизоамилборана и 50 ммолей пентина-1 в CCl_4, к которому добавлен небольшой избыток брома в CCl_4; реакцию проводят при температуре 0—5 °С; мгновенно осуществляемый гидролиз 2 М NaOH дает желаемый продукт; для получения *транс*-олефина промежуточно образующийся дибромборан кипятят в CCl_4 в атмосфере азота в течение 6 ч; выход 40%) [42].

3. СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ГАЛОГЕН, ПРИСОЕДИНЕННЫЙ К ГЕТЕРОАТОМУ

Наиболее известной реакцией такого типа является присоединение гипогалогенной кислоты к олефину. Промежуточно образующийся при этом оксигалогенид с успехом применяют для получения

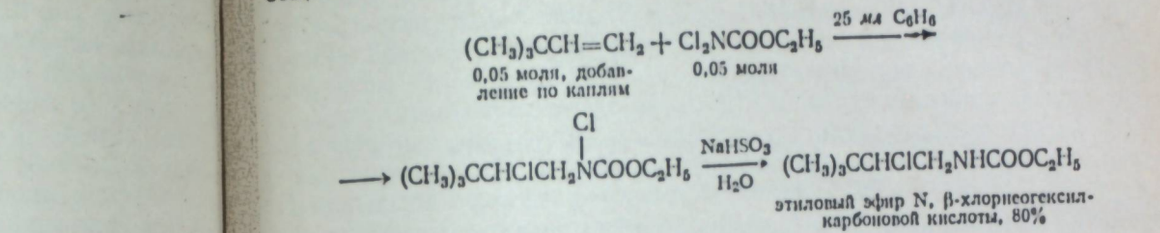
$$RCH{=}CH_2 + HOX \longrightarrow RCHOHCH_2X$$

эпокисей, однако эта реакция никоим образом не ограничена взаимодействием только с гипогалогенными кислотами. Действительно почти всякое соединение, содержащее галоген у атома кислорода или азота, присоединяется к ненасыщенной группе. Такие реакции присоединения в большинстве своем являются ионными и имеют ступенчатый характер, причем атаку начинает положительно заряженный галоген

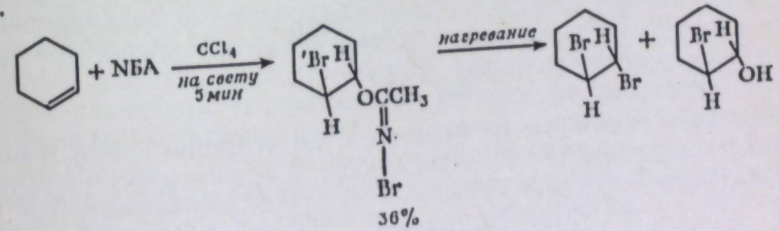


Однако некоторые из этих реакций имеют, как известно, свободнорадикальный механизм и образуют продукты присоединения против

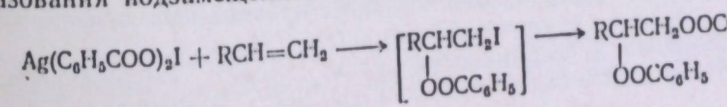
правила Марковникова [53]. Приведенная ниже реакция является общей:



Гипогалогениты можно получать в процессе реакции, добавляя галоген к воде или к водному раствору щелочи, пропуская хлор в водный раствор едкого натра и хлорной ртути [54], в водный раствор мочевины и переосажденного мела [55], применяя водный раствор гипохлорита кальция и двуокись углерода [56] или *трет*-бутилгипохлорит [57]. Эмульгирующие агенты увеличивают эффективность присоединения [58, 59]. В присутствии реакционноспособных растворителей, таких, как спирт или кислота, образуется соответствующий простой или сложный галогензамещенный эфир [60] с хорошими выходами. Галогензамещенный простой эфир может также образовываться из N,N-дибромбензолсульфамида и этилового спирта [61]. В присутствии воды N-бромацетамид (NBA) образует бромгидрины [62], а в инертных растворителях он дает дибромзамещенные продукты присоединения [63]. Продукты присоединения двух атомов брома получаются в результате ряда сложных реакций между олефинами и N-бромацетамидом [64]. По-видимому, сначала присоединяется радикал N-бромацетимидила, а затем, после термического разложения, образуется продукт присоединения двух атомов брома.



N-Бромацетамид в присутствии хлористого или фтористого водорода образует продукты присоединения бромхлорида и бромфторида соответственно [65]. Реакция Прево, несомненно, идет через стадию образования иодзамещенного сложного эфира [66]



В присоединении могут принимать участие даже простые эфиры [67]

$$\underset{\text{300 мл}}{CH_3OCH_2CH_2OCH_3} + \underset{\text{1 моль}}{NaHCO_3} + \underset{\text{по 1 молю, добавляют совместно}}{Cl_2 + CH_3CH{=}CH_2} \xrightarrow{40\text{—}45\ ^\circ C}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{1-метокси-2-(1-хлор-2-пропокси)этан, 0,32 моля}}{CH_3OCH_2CH_2O\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2Cl} + \text{другие продукты}$$

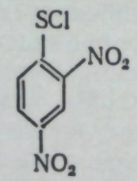
Иодазид присоединяется к олефинам по обычным правилам ориентации [68]

$$RCH{=}CH_2 + IN_3 \longrightarrow RCHN_3CH_2I$$

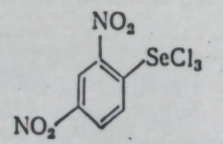
но продукты присоединения к ненасыщенным карбонильным соединениям способны выделять иодистый водород [69]

$$[N_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}HCR] \longrightarrow N_3CH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}R$$

N,N-Дихлоруретан $Cl_2NCOOC_2H_5$ [70], хлортиоцианат ClSCN [71], тиоцианатрихлорид $ClSCCl{=}NCl$ [72], двухлористая сера SCl_2 [73], 2,4-динитрофенилсульфенилхлорид [74]



и 2,4-динитрофенилселентрихлорид [75]



— вот лишь некоторые из реагентов, присоединяющиеся к ненасыщенным соединениям. Присоединение 2,4-динитрофенилсульфенилхлорида дает основание предполагать свободнорадикальный механизм реакции [76]. Присоединение иодизоцианата к алкенам является общей реакцией, применяемой для получения многих других производных, например β-иодалкильных производных мочевин, карбаматов и аминов, а также азиридинов [77].

$$RCH{=}CH_2 + ArSCl \longrightarrow \underset{Cl}{\overset{|}{RCHCH_2}}SAr$$

а) Получение 2-хлорциклогексанола. Через перемешиваемую, охлаждаемую льдом смесь 300 мл воды, 360 г мочевины и 300 г пе-

реосажденного мела пропускают хлор до тех пор, пока увеличение в весе не достигнет 275 г (около 1 ч). К смеси добавляют 1 л ледяной воды, 1200 г льда, 230 мл ледяной уксусной кислоты и 395 г циклогексена, после чего смесь снова перемешивают до тех пор, пока не исчезнет верхний слой циклогексена и не осядет слой тяжелого масла (2—4 ч). Затем смесь насыщают солью, отгоняют с паром и дистиллят экстрагируют эфиром. После промывания объединенных эфирных экстрактов насыщенным раствором поваренной соли и высушивания над безводным сульфатом натрия растворитель удаляют и после перегонки остатка получают 478 г (74% в расчете на циклогексен) 2-хлорциклогексанола, т. кип. 85—86 °C/17 мм [55, 54].

б) Другие синтезы. *1) Хлоргидрин стирола* (выход сырого продукта 76% из стирола, двуокиси углерода и гипохлорита кальция в присутствии следов натриевой соли алкилбензолсульфокислоты) [59].

2) 1,1-Дихлоргексанон-2 (80% из 0,2 моля N-хлорсукцинимида в 300 мл безводного метилового спирта, к которому в течение 30 мин добавляют 0,1 моля гексина-1; эта реакция экзотермична, и, когда температура достигнет 42 °C, реакционную смесь охлаждают; через 6 ч смесь упаривают, экстрагируют пентаном для удаления сукцинимида, пентановый экстракт упаривают, а остаток перегоняют; образовавшийся кеталь гетерогенно гидролизуют 17%-ной водной соляной кислотой, получая при этом дихлоркетон с выходом 68%) [78].

3) 2-Иодциклогексанол (70%, т. пл. 41—42 °C, из 0,1 моля перхлората серебра в эфире и нужного для реакции количества циклогексена также в эфире, к которым порциями добавляют 0,2 моля иода; смесь встряхивают с водой, а искомый продукт выделяют затем из эфира) [79].

4. СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ

Присоединение бромистого водорода и галогена в условиях образования свободных радикалов рассмотрено в предыдущих разделах (разд. Б.1 и Б.2). Остается рассмотреть ряд реакций присоединения свободных радикалов, образующихся из галогензамещенных углеводородов и аналогичных молекул, которые частично рассмотрены в обзорах [80, 81]. Такое присоединение осуществляется при взаимодействии с различными галогенпроизводными, такими, как четыреххлористый углерод, хлороформ, трихлорбромметан, а также многими другими соединениями, содержащими также фтор и иод. Таким образом, эта реакция представляет интерес как метод получения полигалогенпроизводных

$$RCH{=}CH_2 + XCX'_3 \longrightarrow \overset{H}{\overset{|}{R}}CXCH_2CX'_3$$

Ненасыщенные соединения, используемые для этой реакции, могут содержать одну или несколько двойных связей или тройную связь

[82]. В качестве источника радикалов можно использовать перекись ацетила, перекись бензоила или α,α-азо-*бис*-изобутиронитрил или аналогичные нитрилы [82, 83]. При фотохимической или термической реакции обычно получают одинаковые результаты (пример в.*б*). В большинстве случаев реакции проводят при температуре 60—100 °С, а иногда под давлением азота (если олефин является газообразным). Во многих случаях получены удовлетворительные выходы продуктов присоединения с составом 1 : 1. Основной побочной реакцией является, по-видимому, образование теломера, а иногда перегруппировка или дегидрогалогенирование ожидаемого продукта. Были изучены условия образования теломеров [84]. Теломеризация подавляется в присутствии большого избытка галогенметана; в случае фторзамещенных ее можно полностью исключить, использовав в качестве катализатора хлористую медь. Это отличный метод синтеза (пример б).

При присоединении к хлороформу рвется связь С—Н

$$RCH{=}CH_2 + CHCl_3 \longrightarrow RCH_2CH_2CCl_3$$

При реакции с трихлорметилбромидом рвется связь С—Br

$$RCH{=}CH_2 + CBrCl_3 \longrightarrow RCHBrCH_2CCl_3$$

Последняя реакция гораздо более удобна, чем первая, поскольку скорость ее выше и она дает меньше теломеров. Часто оба эти фактора позволяют получить высокие выходы в реакции присоединения трихлорметилбромида. Среди различных полигалогенидов, содержащих фтор, наиболее изучен, по-видимому, трифторметилиодид. В этом случае обычно рвется связь С—I

$$RCH{=}CH_2 + CF_3I \longrightarrow RCHICH_2CF_3$$

Реакции присоединения представляют интерес с точки зрения получения полифторированных соединений, хотя во многих случаях выходы оставляют желать лучшего.

Полигалогенпроизводные присоединяются также к циклическим олефинам [83]. В таких случаях существенным фактором является размер присоединяющейся группы. При присоединении объемистых полярных групп наблюдается *транс*-присоединение [85, 86], но при реакции с хлороформом [86, 87] или этиловым эфиром бромуксусной кислоты [88] имеет место *цис*-присоединение. Эти реакции являются свободнорадикальными, и в случае трихлорметилбромида они могут быть изображены следующим образом:

$$BrCCl_3 \longrightarrow \cdot Br + Cl_3C\cdot$$

Под действием света или перекиси образуются радикалы брома и трихлорметила. На первой стадии развития цепи радикал $Cl_3C\cdot$ атакует олефин и, присоединяясь к нему, образует радикал, который во второй стадии реагирует с трихлорметилбромидом, давая конечный продукт и трихлорметилрадикал [89]

$$RCH{=}CH_2 + Cl_3C\cdot \longrightarrow \cdot CHRCH_2CCl_3$$

$$\cdot CHRCH_2CCl_3 + BrCCl_3 \longrightarrow BrCHRCH_2CCl_3 + \cdot CCl_3$$

а) Получение 1,1,1,3-тетрахлор-3-этоксипропана.

$$CH_2{=}CHOC_2H_5 + CCl_4 \longrightarrow CCl_3CH_2CHClOC_2H_5$$

Безводный винилэтиловый эфир (288 г) пропускают через 1085 г четыреххлористого углерода (химически чистого), кипящего в колбе с обратным холодильником в присутствии 2,4 г α,α-азо-*бис*-изобутиронитрила в течение 3 ч. Кипячение продолжают еще в течение часа, затем избыток четыреххлористого углерода удаляют при пониженном давлении на паровой бане и при перегонке получают 796 г (88%) 1,1,1,3-тетрахлор-3-этоксипропана, т. кип. 64 °С/7 мм [90].

б) Получение 1,1,2-трифтор-1,4-дибром-2-хлордекана, $CF_2BrCFClCH_2CHBrC_6H_{13}$. 0,1 моля октена-1, 0,2 моля $CF_2BrCFClBr$, 0,1 г CuCl и 0,05 моля этаноламина кипятят при перемешивании в 100 мл *трет*-бутилового спирта в течение 24 ч. Смесь разбавляют водой, экстрагируют эфиром, затем эфирный экстракт сушат, выпаривают и фракционируют; выход искомого соединения 70%, т. кип. 88 °С/0,4 мм. Эта простая и привлекательная реакция применима для получения различных продуктов присоединения, в том числе галогенпроизводных олефинов с внутренними двойными связями. Она не идет в тех случаях, когда преимущественным направлением разложения является дебромирование, а не присоединение к олефину [91].

в) Другие примеры. *1) 1,1,1-Трихлор-3-бром-3-фенилпропан,* $CCl_3CH_2CHBrC_6H_5$ (78% из стирола, трихлорметилбромида и следов перекиси ацетила при нагревании до 60—70 °С в течение 4 ч [92]; см. также пример в.*б*).

2) 1-Иод-3,3,4,4,5,5,5-гептафторпентилацетат (85% из винилацетата и 1-иодперфторпропана в присутствии α,α-азо-*бис*-изобутиронитрила при нагревании до 65—80 °С в атмосфере азота в течение 7 ч) [93].

$$CH_3COOCH{=}CH_2 + CF_3CF_2CF_2I \longrightarrow CH_3COOCHICH_2CF_2CF_2CF_3$$

3) Дибутил-3,3,3-трихлор-1-бромпропен-1-боронат (выход 90% из дибутилацетиленбороната и трихлорметилбромида в атмосфере азота в присутствии азо-*бис*-изобутиронитрила при нагревании до 95 °С в течение 2,5 ч) [82].

$$HC{\equiv}CB(OC_4H_9)_2 + CCl_3Br \longrightarrow CCl_3CH{=}CBrB(OC_4H_9)_2$$

4) Этиловый эфир γ-бромкапроновой кислоты (57% из 0,24 моля октена-1 и 0,96 моля этилового эфира бромуксусной кислоты при добавлении по каплям 0,025 моля перекиси диацетила, растворен-

ной в 0,04 моля этилового эфира бромуксусной кислоты; низкокипящее вещество удаляют перегонкой при 20 мм, а искомый продукт при давлении 0,2 мм имеет т. кип. 93—94 °С) [94].

5) 1,1,1-Трихлор-2-м-нитрофенилэтан (55% диазотированием 13,8 г *м*-нитроанилина в холодной соляной кислоте, к которой добавляют 16 мл 1,1-дихлорэтилена и хлорную медь в водном ацетоне; затем смеси дают нагреться до тех пор, пока не начнется явное выделение азота; присоединение солей диазония к несимметрично замещенным олефинам является общей реакцией) [95].

6) 1,1,1-Трихлор-3-бром-3-фенилпропан (40% из 0,12 моля стирола и 0,5 моля трихлорметилбромида при нагревании на паровой бане в атмосфере азота) [96].

7) 2,5-Дихлоргексен-4-овая кислота (66% из бутадиена, дихлоруксусной кислоты и каталитических количеств хлористой меди в ацетонитриле при нагревании до 110 °С в течение 12 ч в автоклаве со стеклянной футеровкой) [97].

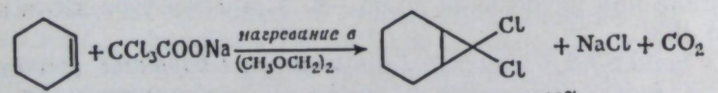
5. ГАЛОГЕНКАРБЕНЫ ИЛИ ГАЛОГЕНКАРБАНИОНЫ

$$[X_2C:] + RCH{=}CH_2 \longrightarrow RCH\!\!<\!\!\begin{matrix}CX_2\\ \diagup\ \diagdown\\ CH_2\end{matrix}$$

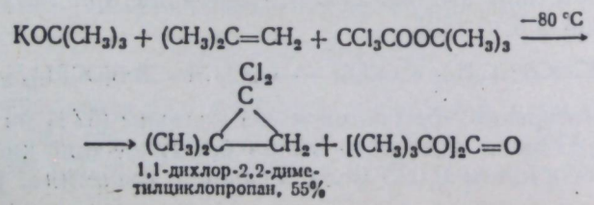
Здесь не повторяются те ссылки, которые в монографии Хайна [98] специально относятся к галогензамещенным карбенам, а дано лишь краткое изложение этого вопроса и приведены новые данные, полученные после выхода этой книги. Сначала галогенкарбены получали из разных галогензамещенных соединений и *трет*-бутилата

$$HCX_3 + KOC(CH_3)_3 \rightleftharpoons \overline{C}X_3 + (CH_3)_3COH \xrightarrow{-X^-} [X_2C:]$$

калия. Однако присутствие спирта благоприятствует протеканию побочной реакции $X_2C: + ROH \longrightarrow X_2CHOR$, снижающей выход циклопропана. Лучшими источниками дигалогензамещенных карбенов, применение которых позволяет избежать побочных реакций, являются раствор трихлорацетата натрия в диметиловом эфире этиленгликоля [99] и *трет*-бутилтрихлорацетат [100]

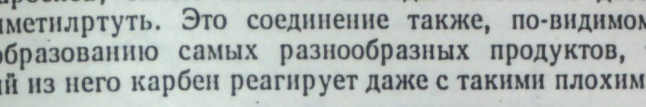


7,7-дихлорноркаран, 65%

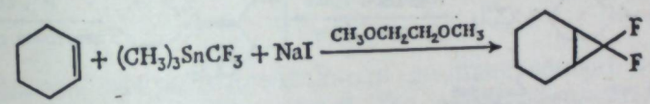


1,1-дихлор-2,2-диметилциклопропан, 55%

Среди всех соединений, являющихся источниками галогензамещенных карбенов, самые высокие выходы неизменно дает фенилтригалогенметилртуть. Это соединение также, по-видимому, приводит к образованию самых разнообразных продуктов, так как получаемый из него карбен реагирует даже с такими плохими акцепторами, как этилен, стильбен и тетрахлорэтилен [101]. Дифторкарбен, получаемый из триметилтрифторметилолова при взаимодействии с иодистым натрием в 1,2-диметоксиэтане при 80 °С, присоединяется к циклогексену, образуя дифторноркаран (выход 73%) [102]. Тетра-

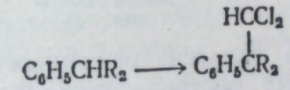


1 моль 0,1 моля гексахлорциклопропан, 74%

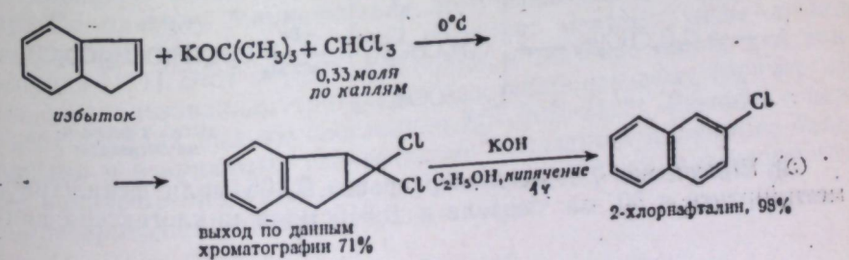


метилэтилен в этих же условиях образует 1,1-дифтортетраметилциклопропан (выход 77%).

Дигалогензамещенные карбены присоединяются к аллилсульфидам и бензильным соединениям



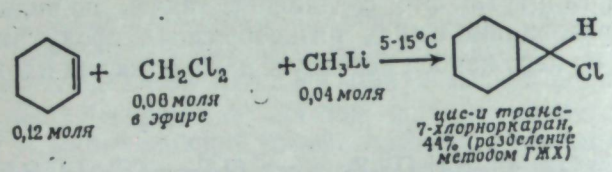
а также к ацетиленам, алленам, ацеталям кетенов, бензальанилину, инденам, пирролам и многоядерным углеводородам [98]. В трех последних случаях присоединение может сопровождаться интересными перегруппировками, одна из которых приведена ниже [103]:



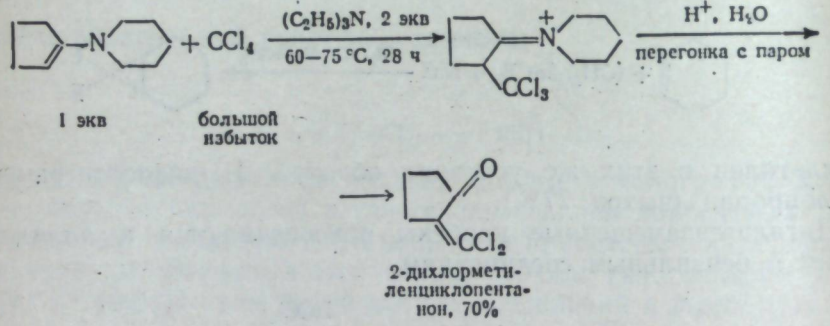
Другие превращения рассмотрены в работе [104].

Получаемые с большим трудом монохлоркарбены обычно дают меньшие выходы; возможно, при этом образуются металлоорганиче-

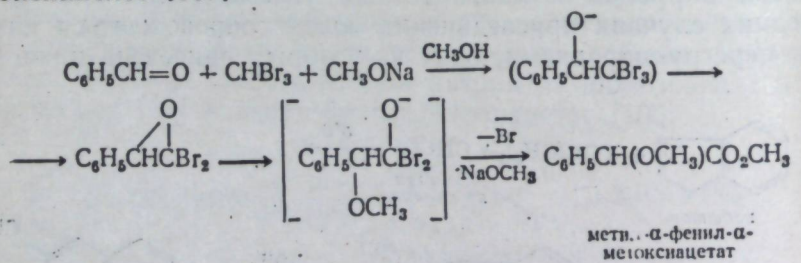
ческие соединения, а не карбен. Один из последних примеров приведен в работе [105]. Выделены также некоторые 7-метилноркараны



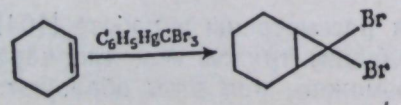
Реагентами, способными улавливать карбанион $\overline{C}X_3$ до того, как образуется галогензамещенный карбен $:CX_2$, являются карбонильные соединения (пример **б.1**), хлорангидриды кислот, ангидриды (пример **б.2**) и енамины. Последние просто замещают ион хлора в четыреххлористом углероде [106]. При этом обычно получаются низкие выходы, но реакция настолько проста, что с этим можно мириться.



Если конденсацию галогензамещенных метанов осуществлять в гидроксилсодержащих растворителях, то вместо дигалогензамещенного карбена, образуются значительные количества алкокси- или оксикислот [107]



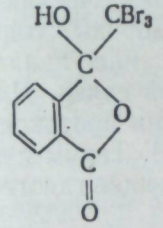
а) Получение 7,7-дибромноркарана. 0,105 моля фенил(трибромметил)ртути в 50 мл бензола и 0,315 моля циклогексена кипятят



при перемешивании в течение 2 ч. Бромистую фенилртуть выделяют с количественным выходом, а при фракционной перегонке фильтрата получают 22,5 г (88%) 7,7-дибромноркарана [108].

б) Другие примеры. *1) α,α,α-Трихлор-трет-бутиловый спирт* (хлорэтон) (86% из 0,1 моля амида натрия в 250 мл жидкого аммиака, к которому в течение 4 мин добавляют смесь 5,8 г ацетона и 11,9 г хлороформа; после нейтрализации смеси 9 г NH_4Cl, упаривания и экстракции эфиром получают искомый продукт; при реакции с другими кетонами выходы составляют 18—93%) [109].

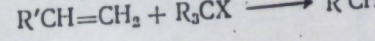
2) 3-Окси-3-трибромметилфталид (54% из 1 экв трибромацетата натрия и 1 экв фталевого ангидрида нагреванием при 80 °С



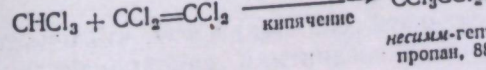
в диметиловом эфире этиленгликоля до прекращения выделения CO_2; эта реакция является общей для ангидридов, альдегидов и хлорангидридов, однако трифторацетат натрия в реакцию не вступает) [110].

6. АЛКИЛИРУЮЩИЕ ИЛИ АЦИЛИРУЮЩИЕ РЕАГЕНТЫ

В этот раздел включены различные реакции присоединения галогеналкилов или галогенацилов к ненасыщенным соединениям в условиях реакции Фриделя — Крафтса. В некоторых случаях выделение HX происходит самопроизвольно или при взаимодействии



с основанием с образованием преимущественно продукта замещения. По правилу Марковникова атом галогена присоединяется к тому атому углерода, который содержит меньшее число атомов водорода [111]. Этот метод имеет большое значение только для синтеза с использованием третичных галогенпроизводных (пример а). В этих случаях выходы составляют 80—90% [112]. Реакция с первичными и вторичными галогенидами приводит к получению больших количеств продуктов перегруппировок, однако полигалогениды вполне пригодны для этой реакции [113].



В качестве катализаторов для этой реакции применяют хлориды алюминия, железа(III), олова(IV), висмута(V) или цинка, причем первые два катализатора применяют преимущественно при низкой температуре.

$$RCOCl + HC{\equiv}CH \xrightarrow{AlCl_3} RCOCH{=}CHCl$$

$$RCOCl + CH_2{=}CHCl \xrightarrow{AlCl_3} \underset{\text{очень нестабилен}}{RCOCH_2CHCl_2} \longrightarrow RCOCH{=}CHCl$$

При взаимодействии ароматических соединений с алкилгалогенидами образуются углеводороды, содержащие боковые цепи, но при использовании винил- или аллилгалогенидов реакция идет преимущественно по двойной связи. Для этого применяют катализаторы, являющиеся донорами протонов, такие, как серная кислота или фтористый водород [114]. Таким путем можно получить ароматические соединения, содержащие галогензамещенную боковую цепь;

$$ArH + CH_3CH{=}CHCH_2Cl \xrightarrow{H_2F_2} Ar\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_2Cl$$

выходы этой реакции редко превышают 60—75% [115, 116]. Основной побочной реакцией, по-видимому, является межмолекулярное алкилирование некоторых промежуточных соединений с последующим переносом водорода [114].

Но не все галогензамещенные аллильные соединения настолько избирательны по отношению к кислотам, являющимся донорами протонов. Так, например, 1,3-дихлор-2-метилпропен не присоединяется к ароматическим углеводородам в присутствии серной кислоты, а лишь в присутствии хлористого алюминия, давая в зависимости от условий реакции различные продукты

$$C_6H_6 + ClCH_2\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}{=}CHCl \xrightarrow{AlCl_3,\ CH_3NO_2} \underset{\substack{\text{1,3-дихлор-2-фенил-}\\\text{2-метилпропан, 51\%}}}{C_6H_5\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}(CH_2Cl)_2}$$

$$ClCH_2\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}{=}CHCl \xrightarrow[\text{(гранулы)}]{AlCl_3} \underset{\substack{\gamma\text{-хлор-}\beta\text{-метилаллил-}\\\text{бензол, 23\%}}}{C_6H_5CH_2\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}{=}CHCl}$$

В настоящей работе критически обсуждается реакция хлористого аллила с бензолом.

Следует также отдавать себе отчет в том, что некоторые галогензамещенные аллильные соединения самопроизвольно или очень легко перегруппировываются при взаимодействии с хлористым алюминием [118]

$$CCl_3CBr{=}CH_2 \xrightarrow{\text{при стоянии}} \underset{\substack{\alpha,\beta,\beta\text{-трихлор-}\\\text{аллилбромид}}}{CCl_2{=}CClCH_2Br}$$

$$CH_2{=}CHCCl_3 \xrightarrow[\text{бурная реакция}]{AlCl_3\ (\text{следы})} \underset{\substack{\beta,\beta\text{-дихлор-}\\\text{аллилхлорид}}}{Cl_2C{=}CHCH_2Cl}$$

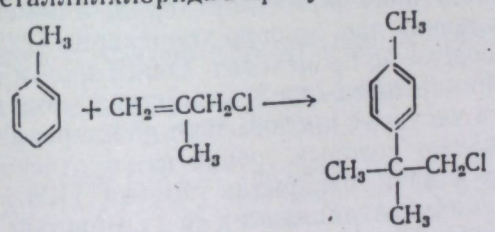
В присутствии хлористого алюминия даже насыщенные полигалогензамещенные соединения подвергаются перегруппировке [119]

$$CH_3CHClCH_2CHClCH_3 \underset{CS_2,\ 25\ ^\circ C}{\overset{AlCl_3}{\rightleftharpoons}} CH_3CHClCHClCH_2CH_3$$

64% *dl*-, 26% *мезо*-2,4-дихлорпентана — 5% *эритро*-, 5% *трео*-2,3-дихлорпентана

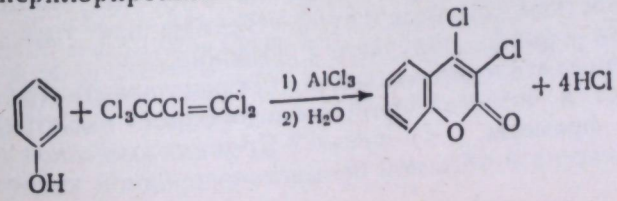
а) Получение 1-хлор-3,3-диметилбутана. 3,5 кг хлористого *трет*-бутила, охлажденного до —20 °С, обрабатывают 50 г безводного хлористого алюминия; в смесь вводят чистый этилен со скоростью, равной скорости его поглощения. Смесь перемешивают при температуре от —17 до —20 °С до тех пор, пока не прекратится поглощение этилена (около 2 ч). Затем жидкость декантируют в 200 мл воды и после встряхивания отделяют органический слой, сушат его над твердым едким кали и перегоняют. Фракция, кипящая в интервале 115—122 °С, составляет 3,9 кг (86%) и состоит из 1-хлор-3,3-диметилбутана [112].

б) Другие примеры. *1) 1-Хлор-2-п-толил-2-метилпропан* (74,5% из толуола и 2-металлилхлорида в присутствии серной кислоты) [116].



2) Трифенилхлорметан (84—86% в расчете на хлористый алюминий из бензола и четыреххлористого углерода) [120].

3) 3,4-Дихлоркумарин (28% гидролизом смеси 0,03 моля фенола, 0,03 моля перхлорпропилена и 0,06 моля $AlCl_3$ в CS_2 разбавленной



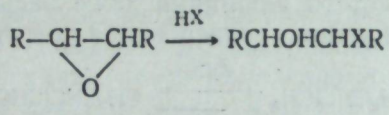
H_2SO_4; выходы для разных фенолов составляют от 2 до 90%) [121].

4) 1,1,1-Трифтор-3-фенилпропан (55% из 21,6 г бензилового

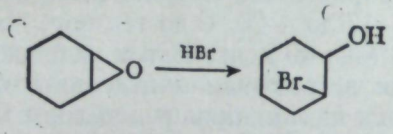
$$C_6H_5CH_2OH + CH_2{=}CCl_2 + 3HF \longrightarrow F_3CCH_2CH_2C_6H_5$$

спирта, 26,2 г 1,1-дихлорэтилена в 75 г сухого фтористого водорода при —78 °С с последующим нагреванием до 0 °С в течение 3 ч) [122].

7. ИЗ ЭПОКСИСОЕДИНЕНИЙ И ГАЛОГЕНОВОДОРОДНЫХ КИСЛОТ



Этот метод синтеза несколько легче, чем метод, описанный в разд. Б.2, поскольку в данном случае образуются галогенгидрины, а не дигалогензамещенные углеводороды. Реакция [123] представляет интерес, поскольку обычно она является стереоспецифичной. Так, например, окись циклогексена с бромистым водородом дает *транс*-бромгидрин [124]:

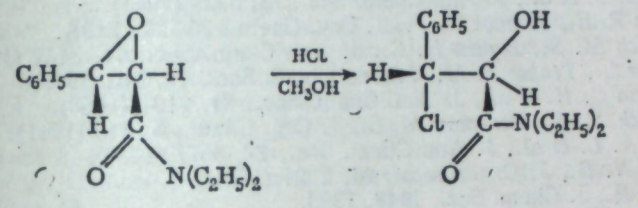


И в этом случае, как и при кислотном гидролизе с целью получения гликолей (гл. 4 «Спирты», разд. А.7), эпокись, образующаяся из *цис*-олефина, например *цис*-стильбена, реагирует с хлористым водородом с инверсией, давая *трео*-хлоргидрин, а окись *транс*-стильбена в этих же условиях дает *эритро*-хлоргидрин [125]. Однако есть случаи, когда инверсия не происходит. Окиси *цис*- и *транс*-дипнона (1-метил-1,3-дифенилпропен-1-она-3), например, под действием хлористого водорода в уксусной кислоте дают диастереоизомерные хлоргидрины, образованию которых лучше всего отвечает сохранение конфигурации на стадии раскрытия кольца [126]. Кроме того, *транс*-N,N-диэтил-3-фенилглицидамид с хлористым водородом в неполярном растворителе, например бензоле, дает *трео*-хлоргидрин (сохранение конфигурации), в то время как в полярном растворителе, таком, как метиловый спирт, образуется *эритро*-хлоргидрин (инверсия) [127]. *цис*-Глицидамид в любом из этих растворителей дает только *трео*-хлоргидрин. Некоторые из этих результатов можно объяснить участием соседних групп. Выходы при этих реакциях присоединения обычно получаются высокие.

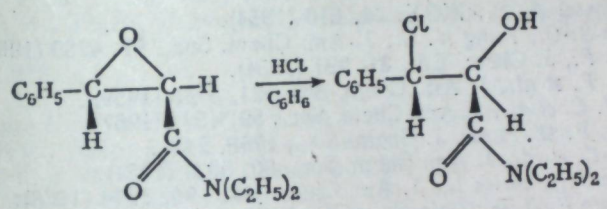
а) Получение этиленбромгидрина (2-бромэтанола) (87—92% из окиси этилена и 46%-ной бромистоводородной кислоты) [128].

б) Другие примеры. *1) транс-2-Бромциклогексанол* (73% из окиси циклогексена и 48%-ной бромистоводородной кислоты) [124].

2) эритро-N,N-Диэтил-3-хлор-2-окси-3-фенилпропиоамид (инверсия) (94% из *транс*-N,N-диэтил-3-фенилглицидамида и раствора HCl в метиловом спирте) [127].



3) трео-N,N-Диэтил-3-хлор-2-окси-3-фенилпропиоамид (сохранение конфигурации) (97% из *транс*-N,N-диэтил-3-фенилглицидамида, C_6H_6 и HCl) [127].



1. *Дс ла Мар П., Болтон Р.*, Электрофильное присоединение к ненасыщенным системам, изд-во «Мир», М., 1968, гл. 5.
2. *Мурё Ч., Шо Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 487.
3. *Мозинго Р., Паттерсон Л.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 308.
4. *Stewart R., Clark R. H.*, J. Am. Chem. Soc., 69, 713 (1947).
5. *Naves Y.-R. et al.*, Helv. Chim. Acta, 30, 1599 (1947).
6. *Моффетт Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 565.
7. *Стон Г., Шехтер Г.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 274.
8. *Stone H., Shechter H.*, J. Org. Chem., 15, 491 (1950).
9. *Williams G.*, J. Chem. Soc., 1938, 1046.
10. [1], стр. 71—72.
11. *Peterson P. E., Duddey J. E.*, J. Am. Chem. Soc., 88, 4990 (1966).
12. *Dewar M. J. S., Fahey R. C.*, J. Am. Chem. Soc., 85, 3645 (1963).
13. *Brown H. C., Rei M.-H.*, J. Org. Chem., 31, 1090 (1966).
14. *Henne A. L., Kaye S.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 3369 (1950).
15. Shell Intern. Maatschappy N.V., голл. патент. заявка 6410368 [C.A., 63, 2897 (1965)].
16. *Sosnovsky G.*, Free Radical Reactions in Preparative Organic Chemistry, The Macmillan Company, New York, 1964, p. 6; *Mayo F. R., Walling C.*, Chem. Rev., 27, 351 (1940).
17. *Raley J. H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 2767 (1948).
18. *Griesbaum K. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 87, 3151 (1965).
19. *Houben-Weyl*, in «Methoden der Organischen Chemie», Vol. 5, 4th ed., G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1962, Pt. 3, p. 99, 812; 1960, Pt. 4, p. 102, 535.
20. *Walling C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 61, 2693 (1939).

21. [1], гл. 6 и 7.
22. *Braude E. A., Evans E. A.*, J. Chem. Soc., **1956**, 3333.
23. *Бодриков И. В., Смолян З. С.*, Усп. хим., **35**, 853 (1966).
24. [19], Vol. 5, Pt. 3, p. 529.
25. *Puterbaugh W. H., Newman M. S.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 1611 (1959).
26. *Boord C. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 3329 (1951).
27. *Buckles R. E., Knaack D. F.*, J. Org. Chem., **25**, 20 (1960).
28. *Kharasch M. S., Brown H. C.*, J. Am. Chem. Soc., **61**, 3432 (1939).
29. *Spiegler L., Tinker J. M.*, J. Am. Chem. Soc., **61**, 940 (1939).
30. *Robinson C. H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 2191 (1959).
31. *Kharasch M. S., Berkman M. G.*, J. Org. Chem., **6**, 810 (1941).
32. *Henne A. L. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 3577 (1950).
33. *Lorette N. B.*, J. Org. Chem., **26**, 2324 (1961).
34. *Ing H. R.*, J. Chem. Soc., **1948**, 1393.
35. *Дяткин Б. Л., Мочалина Е. П., Кнунянц И. Л.*, Усп. хим., **35**, 979 (1966).
36. *Рейнсмит Г.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 191.
37. *Физер Л., Физер М.*, Синтезы органических препаратов, т. I, изд-во «Мир», М., 1970, стр. 377.
38. *Домбровский А. В.*, ЖОХ, **24**, 610 (1954).
39. *Lawesson S.-O., Yang N. C.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 4230 (1959).
40. *Fieser L. F.*, J. Chem. Ed., **31**, 291 (1954).
41. *Hatch L. F. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 5943 (1959).
42. *Brown H. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 4531 (1967).
43. *Robertson P. W. et al.*, J. Chem. Soc., **1950**, 2191.
44. *Shieh T.-C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 5021 (1964).
45. *Bornstein J., Skarlos L.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 5044 (1968).
46. *De la Mare P. B. D., Galandauer S.*, J. Chem. Soc., **1958**, 36.
47. *Winstein S., Grunwald E.*, J. Am. Chem. Soc., **70**, 828 (1948).
48. *Джонсон Дж. Р., Мак-Ювен У.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 398.
49. *Skinner G. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 1648 (1950).
50. *Kolka A. J. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 5224 (1951).
51. *Mayo F. R., Hardy W. B.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 911 (1952).
51a. *Sampey J. R. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3697 (1949).
52. *Hauptschein M., Braid M.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 2383 (1961).
53. *Foglia T. A., Swern D.*, J. Org. Chem., **33**, 766 (1968).
54. *Коллеман Ж., Джонстон Х.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 496.
55. *Newman M. S., VanderWerf C. A.*, J. Am. Chem. Soc., **67**, 233 (1945).
56. *Emerson W. S.*, J. Am. Chem. Soc., **67**, 516 (1945).
57. *Hanby W. E., Rydon H. N.*, J. Chem. Soc., **1946**, 114.
58. *Suter C. M., Milne H. B.*, J. Am. Chem. Soc., **62**, 3473 (1940).
59. *Emerson W. S.*, J. Am. Chem. Soc., **67**, 516 (1945).
60. *Dolliver M. A. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **60**, 440 (1938); *Irwin C. F., Hennion G. F.*, ibid., **63**, 858 (1941); *Winstein S., Henderson R. B.*, ibid., **65**, 2196 (1943).
61. *Holmes H. L., Mann K. M.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 2000 (1947).
62. *Winstein S., Buckles R. E.*, J. Am. Chem. Soc., **64**, 2780 (1942).
63. *Buckles R. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 1157 (1949); J. Org. Chem., **22**, 55 (1957).
64. *Wolfe S., Awang D. V. C.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 5287 (1967).
65. [37], стр. 125, 126.
66. *Физер Л., Физер М.*, Реагенты для органического синтеза, т. II, изд-во «Мир», М., 1970, стр. 54.
67. *Sumrell G. et al.*, J. Org. Chem., **30**, 84 (1965).
68. *Hassner A., Fowler F. W.*, J. Org. Chem., **33**, 2686 (1968).
69. *Fowler F. W., Hassner A., Levy L. A.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 2077 (1967).

70. *Foglia T. A., Swern D.*, J. Org. Chem., **33**, 766 (1968).
71. *Bacon R. G. R., Guy R. G.*, J. Chem. Soc., **1960**, 318; *Guy R. G., Pearson I.*, Chem. Ind. (London), **1967**, 1255.
72. *Bacon R. G. R. et al.*, J. Chem. Soc., **1958**, 764.
73. *Fuson R. C. et al.*, J. Org. Chem., **11**, 469 (1946).
74. *Kharasch N., Buess C. M.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 2724 (1949).
75. *Lawson D. D., Kharasch N.*, J. Org. Chem., **24**, 857 (1959).
76. *Hogg D. R.*, Quart. Rep. Sulf. Chem., **2**, 339 (1967).
77. *Hassner A. et al.*, J. Org. Chem., **32**, 540 (1967).
78. *Reed S. F., Jr.*, J. Org. Chem., **30**, 2195 (1965).
79. *Birckenbach L. et al.*, Chem. Ber., **65**, 1339 (1932).
80. *Уоллинг Ч.*, Свободные радикалы в растворе, ИЛ, М., 1960, стр. 195.
81. [16], Chapt. 2.
82. *Matteson D. S., Peacock K.*, J. Org. Chem., **28**, 369 (1963).
83. *Brace N. O.*, J. Org. Chem., **27**, 3027 (1962).
84. *Harmon J. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 2213 (1950).
85. *Cristol S. J., Reeder J. A.*, J. Org. Chem., **26**, 2182 (1961).
86. *Davies D. I.*, J. Chem. Soc., **1960**, 3669.
87. *Rolleri V. A.*, Thesis, University of Delaware (1958); Dissertation Abstr., **19**, 960 (1958).
88. [80], стр. 213.
89. *Kharasch M. S., Sage M.*, J. Org. Chem., **14**, 537 (1949).
90. *Minnemeyer H. J. et al.*, J. Org. Chem., **26**, 4425 (1961).
91. *Burton D. J., Kehoe L. J.*, Tetrahedron Letters, **1966**, 5163.
92. *Kharasch M. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 1105 (1947).
93. *Brace N. O.*, J. Org. Chem., **27**, 3033 (1962).
94. *Kharasch M. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **70**, 1055 (1948).
95. *Найдан В. М., Домбровский А. В.*, ЖОХ, **34**, 1469 (1964).
96. *Skinner W. A. et al.*, J. Org. Chem., **23**, 171 (1958).
97. *Mador I. L., Scheben J. A.*, пат. США 3338960, 29 августа 1967; C.A., **68**, 2055 (1968).
98. *Hine J.*, Divalent Carbon, The Ronald Press Company, New York, 1964, Chapt. 3.
99. *Wagner W. M. et al.*, Rec. Trav. Chim., **80**, 740 (1961).
100. *Parham W. E., Loew F. C.*, J. Org. Chem., **23**, 1705 (1958).
101. *Seyferth D.*, J. Org. Chem., **28**, 1163 (1963).
102. *Seyferth D. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 681 (1965).
103. *Parham W. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 1437 (1956).
104. *Parham W. E.*, Record Chem. Progr. (Kresge-Hooker Sci. Lib.), **29**, 2 (1968).
105. *Dilling W. L., Edamura F. Y.*, J. Org. Chem., **32**, 3492 (1967).
106. *Wolinsky J., Chan D.*, Chem. Commun., **1966**, 567.
107. *Reeve W., Compere E. L., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 2755 (1961).
108. *Seyferth D. et al.*, J. Org. Chem., **27**, 1491 (1962); J. Am. Chem. Soc., **87**, 4259 (1965); *Dickerson R. T., Walborsky H. M.*, пат. США 3264359, 2/VIII 1966 [C.A., **65**, 16882 (1966)].
109. *Viehe H. G.*, пат. США 3274227, 20/IX 1966 [C.A., **65**, 16881 (1966)].
110. *Winston A. et al.*, J. Org. Chem., **32**, 2166 (1967).
111. *Schmerling L.* in Olah G.A., ed., «Friedel-Crafts and Related Reactions, Vol. II, Interscience Publishers, New York, 1964, Pt. 2, p. 1133.
112. *Brändström A.*, Acta Chem. Scand., **13**, 610, 611 (1959).
113. *Фарлоу М.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 153.
114. *Koncos R. C., Friedman B. S.*, [111], Pt. 1, p. 289.
115. *Calcott W. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **61**, 1010 (1939).
116. *Граменицкая В. Н., Никишин Г. Н., Петров А. Д.*, ДАН, **118**, 497 (1958).
117. *Schmerling L. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 576 (1958).
118. *Несмеянов А. Н.*, Избранные труды, т. III, Изд-во АН СССР, М., 1959, стр. 440.

119. *Billups W. E., Kurtz A. N.*, J. Am. Chem. Soc., 90, 1361 (1968).
120. *Хаузер Ч., Худзон Б.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 427.
121. *Newman M. S., Schiff S.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 2266 (1959).
122. *Герман Л. С., Кнунянц И. Л.*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1967, 675.
123. *Parker R. E., Isaacs N. S.*, Chem. Rev., 59, 737 (1959); *Винштейн С., Гендерсон Р.*, в кн. «Гетероциклические соединения», под ред. Р. Эльдерфилда, т. 1, ИЛ, М., 1953, стр. 20.
124. *Winstein S.*, J. Am. Chem. Soc., 64, 2792 (1942).
125. *Reulos D.*, Compt. Rend., 216, 774 (1943); *Reulos D., Collin C.*, ibid., 218, 795 (1944).
126. *Wasserman H. H., Aubrey N. E.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 1726 (1956).
127. *Tung C. C., Speziale A. J.*, J. Org. Chem., 28, 2009 (1963).
128. *Тэйер Ф., Марвел Ч., Халерс Ж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 528.

В. АЛИФАТИЧЕСКОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

1. ИЗ АЛИФАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ, АЛКИЛАРЕНОВ ИЛИ АЛКИЛГЕТЕРОЦИКЛОВ

Галогенирование углеводородов обычно является свободнорадикальным процессом, как показано на примере реакций хлорирования [1]. Инициирование цепной реакции может осуществляться светом или свободными радикалами.

$$Cl_2 \longrightarrow 2Cl\cdot \quad (\Delta H = +57\ ккал)$$
$$Cl\cdot + RH \longrightarrow R\cdot + HCl \quad (\Delta H = \text{от } 0 \text{ до } -13\ ккал)$$
$$R\cdot + Cl_2 \longrightarrow RCl + Cl\cdot \quad (\Delta H = \text{от } -21 \text{ до } -27\ ккал)$$

Кроме элементарных галогенов, источниками галогена являются N- или O-галогензамещенные соединения, а особенно хлористый сульфурил и перекиси [2]. Галогенирование алифатических углеводородов, способных образовывать различные замещенные продукты, как правило, не является удовлетворительным методом синтеза, поскольку замещение осуществляется неизбирательно и наблюдается лишь незначительное увеличение скорости при замещении водорода у третичного атома углерода по сравнению с замещением атомов водорода у вторичного и первичного атомов углерода. Более того, скорость замещения второго атома водорода на галоген почти идентична скорости замещения первого атома, поэтому для получения моногалогенидов необходимо брать большой избыток углеводорода по сравнению с галогеном. Примером такого замещения в газовой фазе является следующая реакция [3]:

$$\underset{1\text{ ч}}{X_2} + \underset{15\text{ ч}}{RH} + \underset{180\text{ ч}}{N_2} \xrightarrow[100\text{ мл/мин}]{\text{Две 100-ваттные лампы}} RX + HX$$

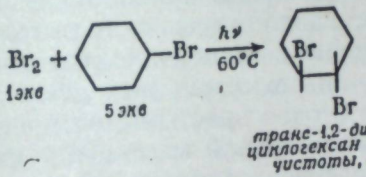
Сравнительная избирательность замещения каждого атома водорода для бутана и галогензамещенных бутанов (в весовых частях) приведена ниже

	CH_3	CH_2	CH_2	CH_3	$ClCH_2$	CH_2	CH_2	CH_3	$BrCH_2$	CH_2	CH_2	CH_3
F_2	1	1,3	1,3	1								
Cl_2	1	3,9	3,9	1	0,7	2,2	4,2	1	0,5	—	4	1
Br_2	1	82	82	1	34	32	82	1				

Избирательность убывает в ряду $Br_2 > Cl_2 > F_2$. Приводимый ниже пример показывает, что избирательность замещения при жидкофазном хлорировании не выше, чем при реакции в газовой фазе [4]:

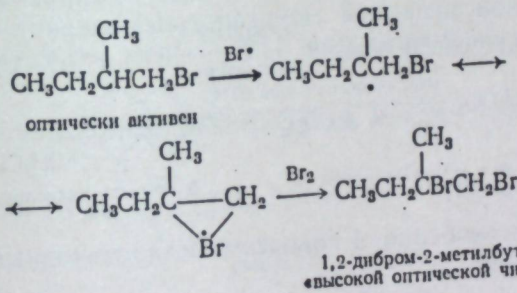
$$h\nu + C_4H_9Cl + SO_2Cl_2 + (C_6H_5CO_2)_2 \xrightarrow[80\ ^\circ C]{CCl_4}$$
$$\longrightarrow 7\%\ 1,1\ ,\ 22\%\ 1,2\text{-},\ 47\%\ 1,3\text{- и }24\%\ 1,4\text{-дихлорбутана}$$

Однако при фотохимическом бромировании бромистых алкилов проявляется замечательная избирательность [5]



транс-1,2-дибромциклогексан 94%-ной чистоты, 83%

Эта избирательность обусловлена участием брома в стабилизации промежуточного свободного радикала, как показывает следующий пример [6]:



Обычно образование свободного радикала должно приводить к образованию рацемата.

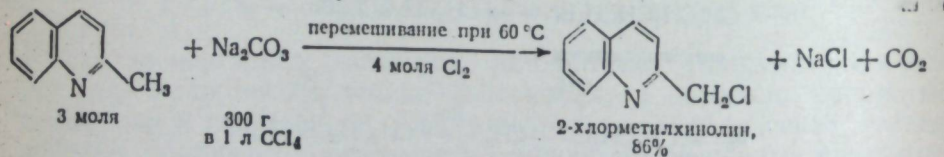
Кроме бромирования бромистых алкилов, можно осуществить галогенирование углеводородов, которые дают только один продукт замещения (пример а), а также замещение в боковой цепи алкиларенов (примеры б, в.*1* и в.*3*). В последнем случае можно остановить галогенирование на любой желаемой стадии, контролируя количество введенного галогена. Однако хлорирование этил- или других алкилбензолов с более длинными боковыми цепями приводит к малоизбирательному замещению, так как при этом хлорируется как α-, так и β-положение [7]. Этот факт, а также то, что циклогексан при

$$ArCH_3 \xrightarrow{X_2} ArCH_2X \xrightarrow{X_2} ArCHX_2 \xrightarrow{X_2} ArCX_3$$

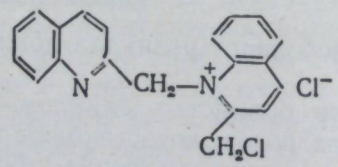
конкурирующем хлорировании примерно в одиннадцать раз реакционноспособнее толуола, говорит не в пользу стабилизации свободных радикалов бензильного типа $C_6H_5\dot{C}HCH_3$. Вполне возможно, что при хлорировании до образования свободных радикалов существует переходное состояние. С другой стороны, бромирование длинных боковых цепей более избирательно и дает больший выход α-замещенных продуктов.

N-Бромсукцинимид (разд. В.2), ω-трибромацетофенон [8], трихлорметансульфохлорид [9], трихлорметансульфобромид [10] и *трет*-бутилгипохлорит под действием света или какого-нибудь инициатора, например азо-*бис*-изобутиронитрила [11], также приводят к галогенированию в боковой цепи. На деле для галогенирования боковых цепей метиларенов предпочитают N-бром- или N-хлорсукцинимид по следующим причинам: можно взять точную навеску галогенирующего агента; галоген можно вводить порциями; условия реакции (перемешивание и кипячение суспензии галогенсодержащего соединения в четыреххлористом углероде при сильном освещении) являются достаточно простыми, и об окончании реакции можно судить по виду реакционной массы, так как сукцинимид в четыреххлористом углероде всплывает, тогда как галогензамещенные сукцинимиды оседают на дно.

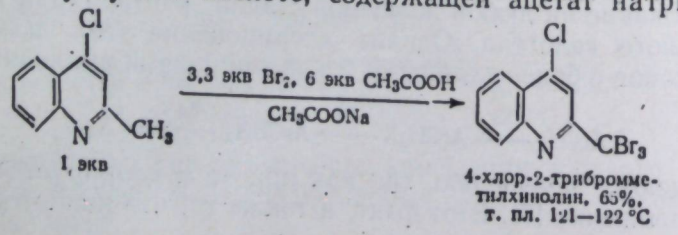
Алкильные заместители, находящиеся в 2- и 4-положениях пиридинов и хинолинов, чрезвычайно легко замещаются галогенами. Наиболее удобной реакцией моногалогензамещения является следующая гетерогенная реакция [12]:



Эти соединения, особенно 4-галогенметилпроизводные, при хранении образуют соли



Для получения тригалогенидов наиболее удобно применять галогенирование в уксусной кислоте, содержащей ацетат натрия [13]



Возможна также ионная реакция галогенирования углеводородов, содержащих водород у третичного углеродного атома (пример в.2)

$$R_3CH \xrightarrow{AlCl_3} (R_3C^+) \xrightarrow{X_2} R_3CX$$

Кроме того, галогенирование олефинов при высокой температуре, как и в ряде промышленных способов получения, приводит к образованию ненасыщенных галогенпроизводных

$$CH_3CH{=}CH_2 + Cl_2 \xrightarrow{500-600\ ^\circ C} ClCH_2CH{=}CH_2$$

хлористый аллил, 85—90%

Фторирование является бурной реакцией, но есть три способа, позволяющие проводить ее менее бурно:

1. Пропускание фтора и азота над большой поверхностью при нагревании (этот метод дает самые лучшие результаты при получении перфторуглеводородов) [14].
2. Применение трифторида кобальта или других фторирующих агентов, таких, как $CoF_3 + RH \longrightarrow RF$ (или полифторированные соединения) $+ CoF$ [15].
3. Применение электролиза растворов фтористого водорода [16], как, например:

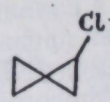
$$(CH_3CO)_2O + 10HF \xrightarrow[\text{низкая темп.}]{\text{электролиз,}} 2CF_3COF + OF_2 + 8H_2$$

Недавно осуществлено иодирование бутана [17]

$$(CH_3)_3COCl + HgI_2 \xrightarrow[0\ ^\circ C]{CCl_4} (CH_3)_3COI \xrightarrow{CH_3CH_2CH_2CH_3} CH_3CHICH_2CH_3$$

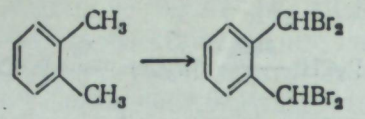
2 экв; 1 экв; пурпурный раствор; 35—39% продукта, содержащего 5% 1-иодбутана

а) Получение хлорспиропентана.



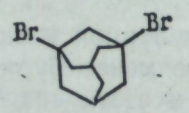
Спиропентан и пары хлора в отношении 10 : 1 медленно пропускают через спиральную трубку, которую освещают двумя лампами дневного света и нагревают одной тепловой лампой. Сжиженный продукт отделяют методом препаративной газовой хроматографии; выход искомого продукта из 123 г спиропентана составляет 32%. Кроме него, получают полигалогениды и галогензамещенные производные продукты дециклизации [18].

б) Получение α,α,α′,α′-тетрабром-*о*-ксилола (74—80% из *о*-ксилола и брома при УФ-освещении) [19].



в) Другие примеры. *1) 2-Фенил-2-хлорпропан* (около 100% из кумола, хлора и двуокиси углерода при УФ-освещении) [20].

2) 1,3-Дибромадамантан (79% из 40 мл Br_2, 5 г BBr_3, к которым добавляют 9 г адамантана; смесь нагревают в течение 2 ч на паровой бане и в течение ночи охлаждают до комнатной температуры; получены также моно-, три- и тетрабромпроизводные, причем последние два получают при взаимодействии с хлористым алюминием при более высоких температурах) [21].



3) 2,4,6-Тринитробензилхлорид (85% из 10 г тринитротолуола в 100 мл ТГФ, являющегося специфическим растворителем, и 50 мл метилового спирта, к которым добавляют 100 мл 5%-ного гипохлорита натрия (реакцию проводят при 0 °С); после взаимодействия в течение 1 мин реакцию прерывают, разбавляя 1 л воды, содержащей 10 мл концентрированной HCl) [22].

2. ИЗ ОЛЕФИНОВ (АЛЛИЛЬНОЕ ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ, РЕАКЦИЯ ВОЛЯ — ЦИГЛЕРА)

$$RCH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow{NBS} RCHBrCH{=}CH_2$$

В литературе имеются несколько обзоров, посвященных этому методу синтеза, представляющему как теоретический, так и препаративный интерес [23—25]. Поскольку при этом методе синтеза возможны реакции других типов, очень большое значение имеют условия проведения реакции. Для аллильного бромирования применяют неполярный растворитель, как правило, четыреххлористый углерод, а поскольку N-бромсукцинимид (NBS) в этом растворителе нерастворим, реакция является гетерогенной. В действительности, как было показано исследованием ряда растворителей, желательно, чтобы NBS не растворялся в CCl_4 (дипольный момент растворителя должен быть равен нулю) [24]. Изучение ряда N-бромамидов и N-бромимидов показало также, что при аллильном замещении в циклогексене N-бромсукцинимид дает выходы от 50 до 100%, а следующие за ним N-бромацетамид и N-бромфталимид дают выходы около 50%. В некоторых случаях взаимодействие с одним бромамидом приводит к получению удовлетворительного выхода желаемого продукта,

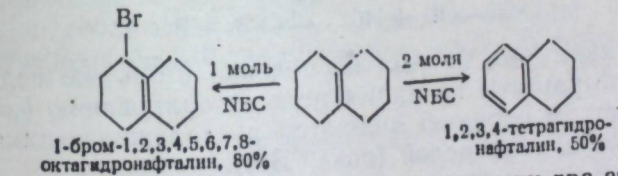
но в других случаях необходимо применение УФ-освещения, источников радикалов (азо-*бис*-изобутиронитрила, перекисей бензоила, гидроперекисей тетралила и циклогексенила), источников брома, выделяемого за счет взаимодействия NBS с бромистым водородом, водой и т. п., или третичных аминов (триэтиламина, пиридина) [26]. Такие активаторы сокращают время реакции и сводят к минимуму образование побочных продуктов. Вещества типа кислорода, бромамила, пикриновой кислоты, *симм*-тринитробензола и иода замедляют эту реакцию. Как правило, исходное соединение и NBS с добавлением активатора или без него нагревают в четыреххлористом углероде до температуры кипения последнего; по завершении реакции на дне реакционной смеси не остается твердого NBS, а на поверхность всплывает образующийся сукцинимид.

NBS реагирует с соединениями многих типов, но основными его реакциями с углеводородами являются следующие:

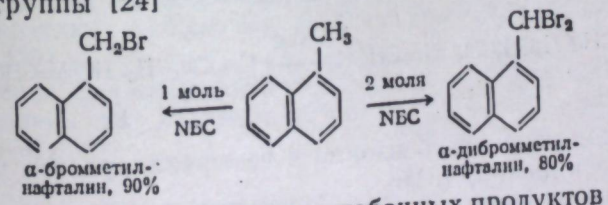
1. Реакция алкенов с прямой или разветвленной цепью, имеющих двойную связь, расположенную на конце или в середине цепи, в результате которой на бром замещается только один атом водорода, находящийся в аллильном положении [27]

$$C_6H_5CH{=}CHCH_3 \longrightarrow \underset{\text{бромистый циннамил, 75\%}}{C_6H_5CH{=}CHCH_2Br}$$

2. Аналогичным образом реагируют циклоалкены, но при этом часто наблюдается присоединение брома и (или) выделение бромистого водорода из образовавшегося первоначально продукта присоединения, что приводит к получению ароматической системы [24]

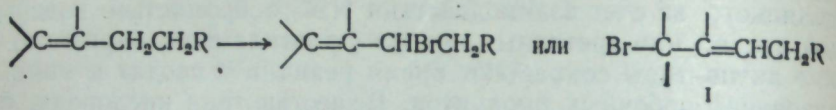


3. В метиларенах могут замещаться один или два атома водорода метильной группы [24]

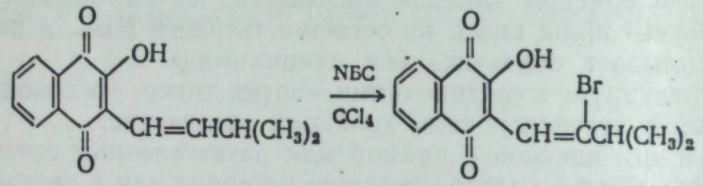


Как уже указывалось, в качестве побочных продуктов при взаимодействии циклоалкенов по реакции Воля — Циглера возможно образование продуктов присоединения брома и ароматических углеводородов. Бромирование в кольцо происходит в присутствии хлоридов таких металлов, как алюминий, цинк и железо(III), или серной кислоты [28]. Алкены, имеющие двойную связь на конце цепи,

или алкадиены с изолированными двойными связями могут подвергаться аллильному бромированию с аллильной перегруппировкой, образуя ненасыщенный бромид I

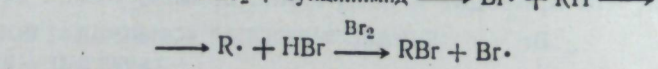


Одним из немногих примеров замещения водорода у атома углерода, связанного двойной связью, на галоген является взаимодействие NBC с изолапахолом [29]



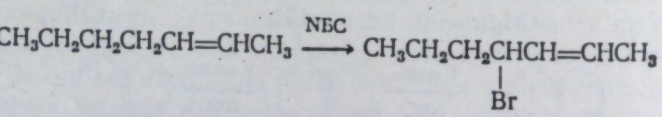
2-окси-3-(β-бром-β-изопропил-винил)-1,4-нафтохинон, 55%

По этому методу синтеза получают самые различные выходы: лучшие из них составляют 70—90%. Ход реакции также может быть различным, но инициируется она, очевидно, небольшим количеством брома, выделяющимся первоначально в результате взаимодействия со случайно присутствующей кислотой, а затем с образующейся кислотой [30]



N-Хлорсукцинимид не был исследован столь же подробно, но полученные результаты по аллильному хлорированию (сообщенные авторам в частном порядке) являются расхолаживающими. Однако он служит для других целей (разд. В.4).

а) Получение 4-бромгептена-2 (58—64% из гептена-2,



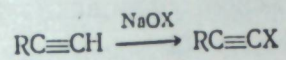
NBC и следов перекиси бензоила в четыреххлористом углероде при температуре кипения) [31].

б) Другие примеры. *1) мезо-α,α′-Дибромдибензил* (91,5% из дибензила, NBC и небольшого количества перекиси бензоила при кипячении в четыреххлористом углероде) [32].

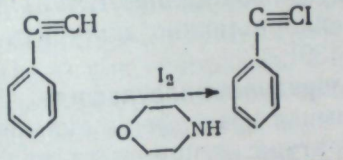
2) 3-Бромциклогексен (75% в расчете на бромимид из циклогексена, взятого в избытке, NBC и следов диметил-α,α′-азоизобутирата) [33].

3) Бромистый 3-тенил (3-бромметилтиофен) (71—79% из 3-метилтиофена, NBC и небольшого количества перекиси бензоила в бензоле) [34].

3. ИЗ АЦЕТИЛЕНОВ



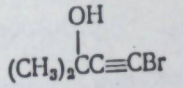
Есть обзор, посвященный методам получения моно- или дигалогензамещенных ацетиленов [35]. Для этого применяют различные методы синтеза, такие, как дегидрогалогенирование дигалогеналкенов и взаимодействие ацетилидов металлов с галогенами, но самым простым и наиболее общим методом является взаимодействие ацетилена с гипогалогенитами. Для замещения иодом атома водорода концевой ацетиленовой группы эффективен комплекс иода с морфолином в избытке морфолина [36]



фенилиодэтин, 75%

Галогензамещенные ацетилены чрезвычайно реакционноспособны и очень плохо хранятся. Так, например, дифторацетилен самопроизвольно полимеризуется при комнатной температуре. Поэтому все подготовительные операции и манипуляции с ним необходимо проводить с соблюдением мер предосторожности.

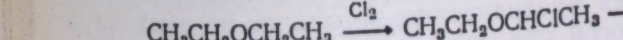
а) Получение 1-бром-3-метилбутин-1-ола-3. 3-Метилбутин-1-ол-3



в большом избытке водного раствора едкого натра встряхивают с 10%-ным избытком брома, экстрагируют гексаном и полученный продукт перегоняют; т. кип. 68 °C/15 мм (выход практически количественный) [37].

б) Получение фенилбромэтина (73—83% из NaOH, воды, брома и фенилацетилена при взаимодействии при комнатной температуре в течение 60 ч) [38].

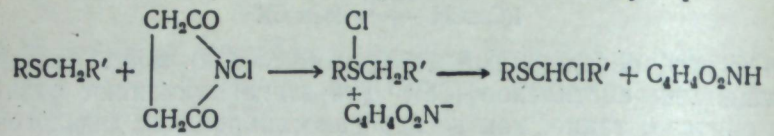
4. ИЗ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ И СУЛЬФИДОВ



Хотя α-галогензамещенные простые эфиры могут быть получены из альдегида, спирта и галогеноводородных кислот, при низких температурах легко идет прямое галогенирование простых эфиров,

приводящее к образованию α-галогензамещенных или α,α′-дигалогензамещенных простых эфиров (пример а) [39]. Дальнейшее галогенирование, по-видимому, бесполезно.

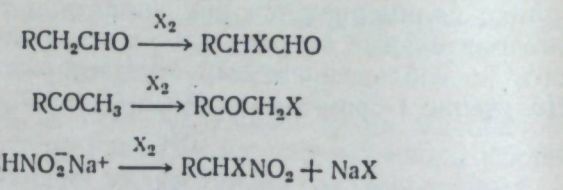
Сульфиды легче всего хлорируются в α-положение при взаимодействии с N-хлорсукцинимидом (пример б), причем реакция эта идет, вероятно, через стадию образования соли сульфония [40]



а) Получение α-хлордиэтилового эфира. Хлор пропускают через безводный диэтиловый эфир при температуре от —25 до —30 °С в течение 4 ч до тех пор, пока не поглотится рассчитанное весовое количество хлора. Полученный продукт фракционируют, при этом выход желаемого продукта составляет 42%. При пропускании вдвое большего количества хлора можно получить α,α′-дихлорэтиловый эфир с выходом 57% [39].

б) Получение α-хлорэтилфенилсульфида. Эквивалентные количества N-хлорсукцинимида и этилфенилсульфида смешивают в CCl_4 при комнатной температуре; сукцинимид удаляют фильтрованием, а фильтрат перегоняют, получая при этом указанный хлорсульфид (выход 75%) [40].

5. ИЗ АЛИФАТИЧЕСКИХ КАРБОНИЛЬНЫХ И НИТРОСОЕДИНЕНИЙ



Высокая реакционная способность атома водорода в α-положении к карбонильной группе позволяет замещать его атомом галогена. Для этого используют галоген иногда в присутствии растворителя, такого, как уксусная кислота [41, 42], хлороформ [43, 44], диметилформамид [45, 46] или вода [47]. Кроме того, могут применяться хлористый сульфурил [48—52], хлорокись селена [53], бромистый калий и бромная медь [54] или ω-тригалогенацетофенон [55]. Бромгидрат пербромида пиридиния $C_5H_5\overset{+}{N}H\cdot\overset{-}{Br}_3$ и пербромид фенилтриметиламмония $C_6H_5\overset{+}{N}(CH_3)_3\overset{-}{Br}_3$, являющиеся твердыми соединениями, имеют некоторое преимущество по сравнению с жидким бромом [56, 57]. В настоящее время предпочитают последнее из этих двух соединений, поскольку способ его получения более удобен и оно более стабильно. Иногда применяют катализаторы, такие, как хлористый алюминий [58], сера [59], и основания, такие, как карбонат кальция или едкий натр [60, 61], нейтрализующие образующуюся

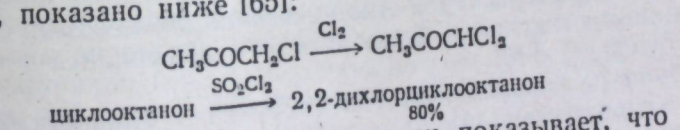
кислоту; их применяют и при галогенировании свободным галогеном.

Хотя методы галогенирования метилкетонов разнообразны и легко осуществимы, галогенирование дорогостоящих кетонов, вероятно, лучше всего осуществлять бромом in situ, выделяющимся из бромата натрия и бромистоводородной кислоты (пример б).

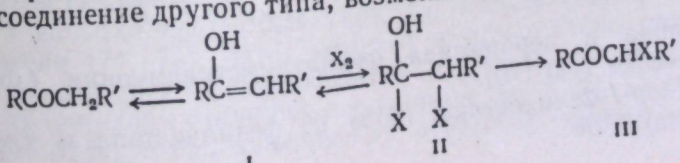
При получении α-бромзамещенных кетонов с легко замещаемой циклической системой прекрасным реагентом является бромид меди(II) в кипящем хлороформе и этилацетате (пример в.5) [62]. В действительности для замещения бромом в α-положении этот реагент может иметь еще более широкое применение, чем это было показано. Для получения α,α-дихлоркетонов применяют хлорид железа(III) в уксусной кислоте [63].

Этот метод синтеза более применим для кетонов, чем для альдегидов, поскольку последние более склонны к полимеризации и, кроме того, у них есть реакционноспособный атом водорода, присоединенный к карбонильной группе. Однако некоторые α-галогензамещенные альдегиды, как, например, 1-бром-2-метилциклогексанкарбоксальдегид (выход 80%) [60] и α-хлоризомасляный альдегид (выход 60%) [51], успешно получены этим методом. При синтезе α-галогензамещенных кетонов выходы часто составляют 80—95%.

Несимметричные кетоны, которые могут замещаться галогеном как с одной, так и с другой стороны от карбонильной группы, склонны давать смеси α- и α′-бромкетонов, особенно если электронные свойства обеих групп одинаковы. Количества образующихся α- и α′-бромкетонов меняются в зависимости от условий их получения, что хорошо демонстрирует выделение четырех, а возможно, и пяти изомеров из продуктов бромирования *цис-* и *транс*-α-декалона; при этом образуются как 2-, так и 9-бромзамещенные изомеры [64]. В тех случаях, когда к карбонильной группе присоединены различные заместители, преимущественно образуется один продукт галогенирования, причем той группы, которая легче енолизируется, как, например, показано ниже [65]:

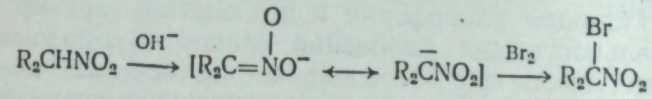


Исследование кинетики этой реакции показывает, что при некоторых условиях скорость реакции не зависит ни от концентрации, ни от природы галогена. Этот факт указывает на то, что скорость реакции определяется скоростью превращения карбонильного соединения в соединение другого типа, возможно в енол типа I



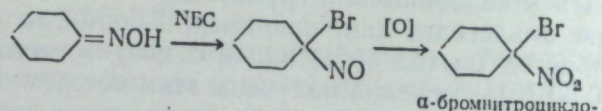
Присоединение галогена к I дает дигалогенпроизводное II, которое, теряя галогеноводород, превращается в α-галогензамещенное производное III. В растворах довольно сильных оснований анион кетона может просто вытеснять бром из элементарного брома или из образующегося гипобромита натрия.

Галогенирование алифатических нитросоединений проводят, обрабатывая галогеном натриевую соль этого соединения (пример в.6) [66]



Приведен также пример фторирования нитросоединения перхлорилфторидом $FClO_3$ (пример в.7) [67]. Этот реагент, очевидно, способен фторировать любое активное метиленовое соединение.

Другой путь получения α-бромнитроалканов — бромирование оксимов N-бромсукцинимидом [68]



α-бромнитроциклогексан

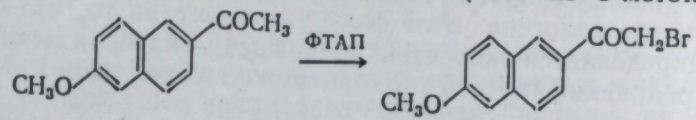
а) Получение α,α-дихлорацетофенона (80—94% из ацетофенона и хлора в ледяной уксусной кислоте) [42].

б) Получение 6,8-диметил-2-(4-хлорфенил)-4-α-бромацетилхинолина. К перемешиваемой смеси 0,0162 моля кетона и точно 0,0054 моля бромата натрия в 50 мл уксусной кислоты добавляют по каплям в течение 15 мин 0,064 моля 47%-ной бромистоводородной кислоты, а затем нагревают при 100 °С до тех пор, пока цвет раствора из красного не перейдет в соломенно-желтый. Смесь охлаждают, выливают в лед, фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из этилового спирта; выход искомого соединения в виде желтых кристаллов 94%, т. пл. 143—145 °С [69].

в) Другие примеры. *1) 2-Хлор-2-метилциклогексанон* (83—85% из 2-метилциклогексанона и хлористого сульфурила в четыреххлористом углероде) [49].

2) 1,4-бис-(Хлорацетил)бензол (82% из 1,4-диацетилбензола и хлора в хлороформе) [44].

3) 6-Метокси-2-бромацетилнафталин (80% из 6-метокси-2-ацетилнафталина и пербромида фенилтриметиламмония (ФТАП) в ТГФ в течение 1 ч) [70].



4) 1-Хлор-1-фенилацетон (95% из фенилацетона и хлористого сульфурила) [52].

5) Бромистый 2,4-диоксифенацил (выход почти количественный из 0,03 моля 2,4-диоксиацетофенона и 0,05 моля продажного порошкообразного бромида меди(II) при кипячении в 50 мл смеси (1 : 1) или 75 мл смеси (1 : 2) хлороформа и этилацетата; бромид меди(I) отфильтровывают, а фильтрат упаривают) [62].

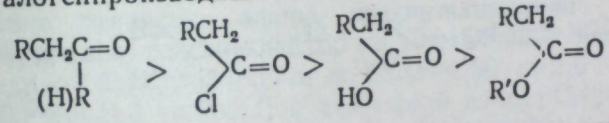
6) 1-Бром-1-нитропропан (67% из брома в CS_2 или CCl_4 при 0 °С, к которому добавляют сухую натриевую соль 1-нитропропана) [66].

7) 2-Фтор-2-нитропропан (32% из 2-нитропропана в основном растворе, к которому добавляют перхлорилфторид; ацетон является побочным продуктом) [67]; получение 1,1,1-динитрофторалканов с помощью перхлорилфторида см. в работе [71].

6. ИЗ КИСЛОТ И СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

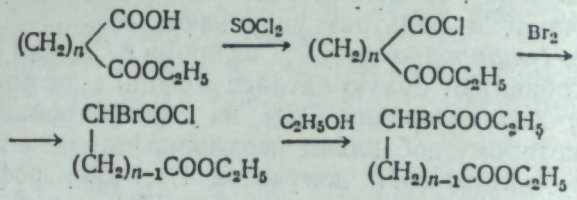
$$RCH_2COOH(R') \xrightarrow{X_2} RCHXCOOH(R') + HX$$

Реакционноспособность карбонильных соединений по отношению к галогенированию при переходе от альдегидов или кетонов к кислотам или сложным эфирам снижается. Вследствие этого метод получения галогенпроизводных из соединений последних двух типов



несколько отличается от метода получения из альдегидов и кетонов (разд. В.5). Активность кислоты или сложного эфира можно увеличить, превратив кислоту в ангидрид или хлорангидрид (пример б.5), а затем галогенируя его. Стандартный метод (метод Гелля — Фольгарда — Зелинского) состоит в превращении кислоты в хлорангидрид и последующем галогенировании в одну стадию с помощью галогена и фосфора или фосфоргалогенида, причем часто удается получить выходы 80—90%. Этим методом не всегда успешно удается осуществлять хлорирование сложных эфиров с длинными цепями, поскольку иногда при этом получают смеси хлорзамещенных эфиров [72]. Хлорирование хлорангидрида масляной кислоты хлористым сульфурилом и перекисью также дает 15% α-, 55% β- и 30 γ-хлорангидрида хлормасляной кислоты [73]. Более часто в качестве галогенирующих агентов используют бром или хлористый сульфурил без добавления перекиси, поскольку при этом получают более специфические результаты. По другому методу галогенирования получают хлорангидрид при взаимодействии с хлористым тионилом, а затем галогенируют при помощи брома или хлористого сульфурила в избытке хлористого тионила, используемого в качестве растворителя [74, 75]. Этим методом в присутствии следов иода получен целый ряд бромзамещенных кислот с длинными цепями (в виде их метиловых эфиров) с выходами 59—83%. Отличные выходы (88—92%) α-бромзамещенных этиловых эфиров различных

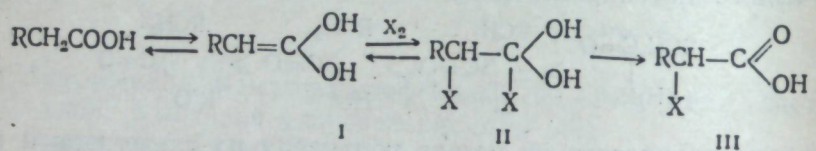
дикарбоновых кислот получены из соответствующего этилового моноэфира при обработке его избытком хлористого тионила, бромом и, наконец, этиловым спиртом [74]. При таком проведении реакции



можно избежать образования α,α'-дибромдикарбоновых кислот, легко получающихся при прямом бромировании.

α-Бромзамещенные кислоты из более простых алифатических кислот можно получить с выходом 61—87%, добавляя бром к раствору кислоты в слегка разбавленной полифосфорной кислоте при температуре около 100 °С (пример **6**.*5*).

Механизм этой реакции аналогичен механизму реакций альдегидов или кетонов (разд. В.5). Стадией, определяющей скорость



I II III

реакции, является образование енола I. После присоединения галогена к енолу I образуется дигалогенид II, который, теряя галогеноводород, дает α-галогензамещенную кислоту III.

а) Получение α-бром-*н*-капроновой кислоты (83—89% из *н*-капроновой кислоты, брома и треххлористого фосфора) [76].

б) Другие примеры. *1) Метиловый эфир 2-бромлауриновой кислоты* (90% из лауриновой кислоты, брома и трехбромистого фосфора с последующей обработкой метиловым спиртом) [77].

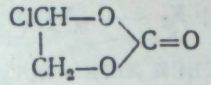
2) Метиловый эфир α-броммасляной кислоты (76% из масляной кислоты, хлористого тионила, следов иода и брома с последующей обработкой метиловым спиртом) [75].

3) Этиловый эфир α-хлорфенилуксусной кислоты (92% из фенилуксусной кислоты, хлористого тионила и хлористого сульфурила с последующей обработкой этиловым спиртом) [74].

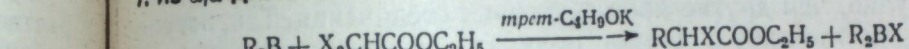
4) Этиловый эфир α-бромадипиновой кислоты (90% из этилового моноэфира адипиновой кислоты, хлористого тионила и брома с последующей обработкой этиловым спиртом) [74].

5) α-Бромуксусная кислота (67% из 0,1 моля уксусной кислоты, 10 мл полифосфорной кислоты, 1 мл H_2O и 0,117 моля брома при 80—100 °С; α-бромзамещенную кислоту, если она летуча, можно удалить перегонкой, если нелетуча, ее разбавляют водой и экстрагируют хлороформом) [78].

6) Хлорэтиленкарбонат (65—75% при УФ-облучении этиленкарбоната и хлора при 70 °С) [79].



7. ИЗ α,α-ДИГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ



α,α-Дигалогензамещенные сложные эфиры можно алкилировать триалкилбором в присутствии *трет*-бутилата калия [80]. Чтобы исключить введение двух групп R в дигалогензамещенный эфир, применяют эквимолекулярные количества обоих компонентов. Борорганическое соединение, образующееся из олефина и диборана в тетрагидрофуране, просто обрабатывают галогензамещенным эфиром, а затем добавляют основание. Реакция при 0 °С заканчивается сразу же после добавления основания. Выходы обычно колеблются от 80 до 98%.

а) Получение этилового эфира α-бромкаприловой кислоты. К 37,7 мл (300 ммолей) гексена-1 в 100 мл тетрагидрофурана, охлаждаемого на ледяной бане, добавляют по каплям 50 мл 2,0 М раствора борана (из 300 ммолей гидрида) в атмосфере азота. Сначала смесь перемешивают в течение 1 ч при 25 °С, затем охлаждают на ледяной бане, после чего добавляют 50 мл сухого *трет*-бутилового спирта, а затем 13 мл (100 ммолей) этилового эфира дибромуксусной кислоты. Через 30 мин добавляют *трет*-бутилат калия в *трет*-бутиловом спирте (100 мл 1,0 М раствора), и сразу же образуется осадок бромистого калия. Газохроматографический анализ смеси продуктов указывает на образование 98% сложного эфира, однако выделение его путем добавления 30 мл 3 н. раствора уксуснокислого натрия, затем по каплям 12 мл 30%-ной перекиси водорода при 10 °С или более низкой температуре, перемешивания в течение 30 мин и насыщения раствора солью дает 21,3 г (85%) этилового эфира α-бромкаприловой кислоты.

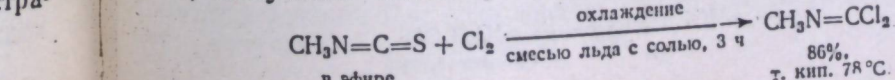
8. ИЗ СОЕДИНЕНИЙ СЕРЫ

Четыреххлористый углерод получают двухстадийным хлорированием сероуглерода. Для этого требуется высокая температура,

$$CS_2 + 3Cl_2 \longrightarrow CCl_4 + S_2Cl_2$$
$$2S_2Cl_2 + CS_2 \longrightarrow CCl_4 + 6S$$

хотя другие сернистые соединения замещаются гораздо легче (пример а).

а) Получение метилкарбиламиндихлорида [81].



9. ИЗ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

$$(Ar)RM + X_2 \longrightarrow (Ar)RX + MX$$

В такие реакции замещения легко вступают как алифатические, так и ароматические металлоорганические соединения, которые часто дают высокие выходы. Однако этот метод следует использовать только в тех случаях, когда металлоорганическое соединение более доступно, чем другие промежуточные соединения. Так, например, вряд ли кто-нибудь станет получать галогенпроизводное из реактива Гриньяра: ведь реактив Гриньяра обычно получают из галогенпроизводного, а спирты — наиболее легко доступные исходные соединения. Тем не менее эта реакция является вполне удовлетворительной и ее можно использовать для обмена галогена или для идентификации соединений. Ниже приведены некоторые находящие применение реакции замещения:

$$1)\ RMgX + X_2 \longrightarrow RX + MgX_2$$

Караш предложил добавлять реактив Гриньяра к холодному раствору галогензамещенного соединения [82]:

$$2)\ ArLi + C_6H_5I \longrightarrow ArI + C_6H_5Li$$

В приведенном примере применения этой реакции (пример **б.2**) авторы утверждают, что чистота продукта, полученного таким путем, выше, чем при прямом иодировании. Еще реже пользуются следующими реакциями замещения [83]:

$$3)\ ArB(OH)_2 + X_2 + H_2O \longrightarrow ArX + B(OH)_3 + HX$$

$$4)\ ArSiR_3 + X_2 \longrightarrow ArX + R_3SiX$$

$$5)\ ArSnR_3 + I_2 \longrightarrow ArI + R_3SnI$$

Галогендеметаллирование представляет наибольший интерес для взаимодействия с некоторыми ртутными соединениями, так как атом ртути можно ввести в наиболее трудно доступные положения. Самые разнообразные галогензамещенные эфиры этилена получены следующим методом (примеры **а** и **б.1**):

$$RCH{=}CH_2 + Hg(OCOCH_3)_2 + CH_3OH \longrightarrow$$

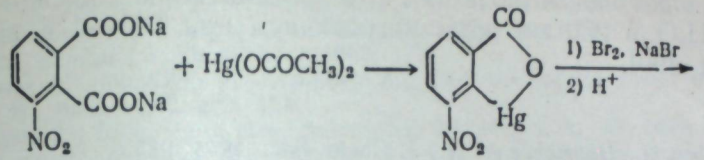
$$\longrightarrow RCH(OCH_3)CH_2HgOCOCH_3 \xrightarrow[KX]{X_2} RCH(OCH_3)CH_2X + HgX_2$$

Ароматические соединения, однократно замещенные ионом ртути, служат дальнейшим источником получения галогензамещенных ароматических соединений [84]:

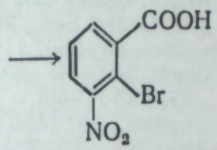
$$C_6H_5OH + Hg(OCOCH_3)_2 \longrightarrow o\text{-}HOC_6H_4HgOCOCH_3 \xrightarrow{NaCl}$$

$$\longrightarrow \underset{44\%}{o\text{-}HOC_6H_4HgCl} \xrightarrow{I_2} \underset{\text{о-иодфенол, 63\%}}{o\text{-}IC_6H_4OH}$$

или [85]



82—90%



2-Бром-3-нитробензойная кислота, 53—61%

И наконец, борорганические соединения, обычно инертные по отношению к действию галогена, могут быть быстро замещены иодом в присутствии 1 экв едкого натра [86]. При этом замещается только одна вторичная алкильная группа в отличие от замещения двух

$$R_3B \xrightarrow[NaOH]{2I_2} 2RI + RB(OH)_2 + 2NaI$$

первичных алкильных групп, но для получения из олефинов R'_2BR можно прибегнуть к диамилборану (R'_2BH), поскольку олефины образуют RI с выходами, близкими к 100%, в результате превращения группы R в RI.

а) Получение метилового эфира α-бром-β-метоксипропионовой кислоты (81—86% в расчете на ацетат ртути из метилакрилата, метилового спирта, уксуснокислой ртути, бромистого калия и брома) [87].

$$CH_2{=}CHCOOCH_3 \xrightarrow[CH_3OH]{Hg(OOCCH_3)_2} CH_3OCH_2\underset{\displaystyle HgOOCCH_3}{\underset{|}{C}}HCOOCH_3 \xrightarrow{KBr}$$

$$\longrightarrow CH_3OCH_2\underset{\displaystyle HgBr}{\underset{|}{C}}HCOOCH_3 \xrightarrow{Br_2} CH_3OCH_2CHBrCOOCH_3$$

б) Другие примеры. *1) 2-Метокси-3-фталимидопропилиодид* (75% из аллилфталимида, уксуснокислой ртути, метилового спирта, иодистого калия и иода) [88].

2) п-Иоддиметиланилин (выход перекристаллизованного продукта 42—54% из 2 г металлического лития в эфире, к которому при перемешивании добавляют 0,109 моля *п*-бромдиметиланилина; затем этот раствор добавляют к 0,218 моля иодбензола в эфире и кипятят в течение 1 ч; если вместо иодбензола применять иод, продукт получается окрашенным) [89].

3) Хлорферроцен (80% из 1 г ферроценилборной кислоты и 1,7 г $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ в 250 мл воды нагреванием при 50—60 °С в течение 15 мин) [90].

1. *Chambers G., Ubbelohde A. R.*, J. Chem. Soc., **1955**, 285.
2. *Kharasch M. S., Brown H. C.*, J. Am. Chem. Soc., **61**, 2142 (1939).
3. *Fredericks P. S., Tedder J. M.*, J. Chem. Soc., **1960**, 144.
4. *Brown H. C., Ash A. B.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4019 (1955).
5. *Thaler W. A.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 2607 (1963).
6. *Skell P. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 2849 (1963).
7. *Goldwhite H.*, J. Chem. Ed., **37**, 295 (1960).
8. *Krčhnke F., Ellegast K.*, Chem. Ber., **86**, 1556 (1953).
9. *Huyser E. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 5246 (1960); J. Org. Chem., **27**, 3391 (1962).
10. *Huyser E. S. et al.*, J. Org. Chem., **30**, 38 (1965).
11. *Walling C., Jacknow B. J.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 6108 (1960).
12. *Mathes W., Schüly H.*, Angew. Chem., **75**, 235 (1963).
13. *Pearson D. E., Craig J. G.*, unpublished work; *Hammick D. L.*, J. Chem. Soc., **123**, 2882 (1923).
14. *Bigelow L. A.*, Chem. Rev., **40**, 51 (1947).
15. *Губкина Н. И., Соколов С. В., Крылов Е. И.*, Усп. хим., **35**, вып. 12, 2219 (1966).
16. *Kauck E. A., Diesslin A. R.*, Ind. Eng. Chem., **43**, 2332 (1951).
17. *Tanner D. D., Gidley G. C.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 808 (1968).
18. *Applequist D. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2368 (1960).
19. *Билл Дж., Тарбелл Д.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М. 1956, сб. 6, стр. 78.
20. *Ross H.; Hüttel R.*, Chem. Ber., **89**, 2641 (1956).
21. *Stetter H., Wulff C.*, Chem. Ber., **93**, 1366 (1960).
22. *Shipp K. G., Kaplan L. A.*, J. Org. Chem., **31**, 857 (1966).
23. *Djerassi C.*, Chem. Rev., **43**, 271 (1948).
24. *Horner L., Winkelmann E. H.*, Angew. Chem., **71**, 349 (1959).
25. *Filler R.*, Chem. Rev., **63**, 21 (1963).
26. *Dauben H. J., Jr., McCoy L. L.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 4863 (1959).
27. *Ziegler K. et al.*, Ann. Chem., **551**, 80 (1942).
28. *Schmid H.*, Helv. Chim. Acta, **29**, 1144 (1946).
29. *Dudley K. H., Miller H. W.*, Tetrahedron Letters, **1968**, 571.
30. *Walling C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 3129 (1963).
31. *Гринвуд Ф., Келлерт М., Седлак Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1960, сб. 10, стр. 12.
32. *Greene F. D. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 1416 (1957).
33. *Ford M. C., Waters W. A.*, J. Chem. Soc., **1952**, 2240.
34. *Кампень Э., Туллар Б.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 16.
35. *Смирнов К. М., Томилов А. П., Щекотихин А. И.*, Усп. хим., **36**, 777 (1967).
36. *Southwick P. L., Kirchner J. R.*, J. Org. Chem., **27**, 3305 (1962).
37. *Straus F. et al.*, Chem. Ber., **63**, 1868 (1930); *Miller S. I. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 1648 (1963).
38. *Miller S. I. et al.*, Org. Syn., **45**, 86 (1965).
39. *Hall G. E., Ubertini F. M.*, J. Org. Chem., **15**, 715 (1950).
40. *Tuleen D. L., Stephens T. B.*, Chem. Ind. (London), **1966**, 1555.
41. *Левин П.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 103.
42. *Астон Дж., Ньюкирк Дж., Дженкинс Д., Дорский Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 322.
43. *Бигелов Л., Ханслик Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 242.

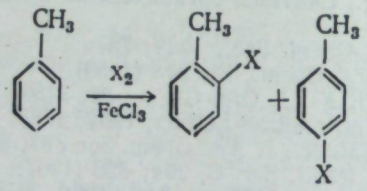
44. *Hopff H., Jaeger P.*, Helv. Chim. Acta, **40**, 274 (1957).
45. *Chamberlin E. M. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 456 (1957).
46. *Walker T. et al.*, J. Chem. Soc., **1962**, 1277.
47. *Ньюмэн М., Фарбмэн М., Хипшер Х.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 483.
48. *Delbaere P.*, Bull. Soc. Chim. Belges, **51**, 1 (1942); C.A., **37**, 5018 (1943).
49. *Уорнхоф Э., Мартин Д., Джонсон У.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 77.
50. *Гудриниеце Э., Ванаг Г., Курземниекс А., Гвантс З.*, Известия высш. учебн. завед., Химия и химич. технол., 119 (1960).
51. *Stevens C. L., Gillis B. T.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 3448 (1957).
52. *Wyman D. P., Kaufman P. R.*, J. Org. Chem., **29**, 1956 (1964).
53. *Schaefer J. P., Sonnenberg F.*, J. Org. Chem., **28**, 1128 (1963).
54. *Fort A. W.*, J. Org. Chem., **26**, 765 (1961).
55. *Krčhnke F., Ellegast K.*, Chem. Ber., **86**, 1556 (1953).
56. *Djerassi C., Scholz C. R.*, J. Am. Chem. Soc., **70**, 417 (1948).
57. *Marquet A., Jacques J.*, Tetrahedron Letters, No 9, 24 (1959).
58. *Коупер Р., Дэвидсон Л.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 116.
59. *Лонг Ф., Хоуард Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 102.
60. *Heilbron I. et al.*, J. Chem. Soc., **1949**, 737.
61. *Murdock K. C.*, J. Org. Chem., **24**, 845 (1959).
62. *King L. C., Ostrum G. K.*, J. Org. Chem., **29**, 3459 (1964).
63. *Nakatani Y. et al.*, Tetrahedron Letters, **1967**, 4085.
64. *Zimmerman H. E., Mais A.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 3644 (1959).
65. *Quan D. Q.*, Compt. Rend. Ser. C, **264**, 320 (1967).
66. *Trippett S., Walker D. M.*, J. Chem. Soc., **1960**, 2976.
67. *Shechter H., Roberson E. B.*, J. Org. Chem., **25**, 175 (1960).
68. *Iffland D. C., Criner G. X.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 4047 (1953).
69. *Wommack J. B., Pearson D. F.*, unpublished results, adapted from the work of *King* H., *Work T. S.*, J. Chem. Soc., **1940**, 1307.
70. *Marquet A., Jacques J.*, Bull. Soc. Chim. France, **1962**, 90.
71. *Kamlet M. J., Adolph H. G.*, J. Org. Chem., **33**, 3073 (1968).
72. *Guest H. H., Goddard C. M., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., **66**, 2074 (1944).
73. *Kharasch M. S., Brown H. C.*, J. Am. Chem. Soc., **62**, 925 (1940).
74. *Schwenk E., Papa D.*, J. Am. Chem. Soc., **70**, 3626 (1948).
75. *Reinheckel H.*, Chem. Ber., **93**, 2222 (1960).
76. *Кларк Х., Тэйлор Э.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 125.
77. *Cason J. et al.*, J. Org. Chem., **18**, 850 (1953).
78. *Smissman E. E.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 5805 (1954).
79. *Newman M. S., Addor R. W.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 3789 (1955).
80. *Brown H. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 1911 (1968).
81. *Петров К. Л., Неймышева А. А.*, ЖОХ, **29**, 2165 (1959).
82. *Kharasch M. S., Reinmuth O.*, Grignard Reactions of Non-metallic Substances, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1954, p. 1332.
83. *Norman R. O. C., Taylor R.*, Electrophilic Substitution in Benzenoid Compounds, Elsevier Publishing Co., New York, 1965, Chapt. 10.
84. *Уиммор Ф. К., Хэнсон Э.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 2:4.
85. *Кульген П.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 129.
86. *Brown H. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 5038 (1968).
87. *Картер Г., Вест Г.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, ст. 339.
88. *Baker B. R. et al.*, J. Org. Chem., **17**, 68 (1952).
89. *Gilman H., Summers L.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 2767 (1950).
90. *Nesmeyanov A. N. et al.*, Chem. Ber., **93**, 2717 (1960).

Г. АРОМАТИЧЕСКОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

Литература, посвященная галогенированию углеводородов путем замещения галогенами, чрезвычайно обширна [1—4]; главным образом это объясняется интересом к теории процесса и промышленным значением получающихся продуктов. Дополнительную информацию можно встретить почти в каждом учебнике препаративной органической химии и в «Синтезах органических препаратов». Общая теория ориентации, относящаяся к реакции Фриделя — Крафтса, рассмотрена в гл. 1 (разд. Г), посвященной алканам, циклоалканам и аренам.

Этот раздел заканчивается рассмотрением галогенирования ароматических углеводородов, фенолов, анилинов, некоторых гетероциклов и соединений с электроноакцепторными группами.

1. ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ



Любой алкилбензол, который по активности близок к толуолу, можно хлорировать или бромировать при помощи соответствующего галогена в присутствии катализатора, образующего положительный заряд в комплексе. Катализаторами (их присутствие не всегда обязательно) могут быть галогениды железа, алюминия и переходных металлов, иод или амальгама алюминия. Катализатор добавляют в следовых количествах. Можно применять также специальные реагенты, такие, как реагент Зильберрада (однохлористая сера — хлористый алюминий — хлористый сульфурил), иод — сульфат серебра — серная кислота [5], трифторацетат серебра — бром или иод [6], бромиод (для бромирования) [7] и хлориод (для иодирования) [8—10]. Самым сильным хлорирующим агентом считают реагент Зильберрада (пример а) [11].

$$Cl_2 + FeCl_3 \longrightarrow \overset{+\delta\quad -\delta}{ClFeCl_4}$$

Хлорирование и бромирование бензола

Введение одного атома галогена при взаимодействии с хлором или бромом в присутствии катализатора типа галогенида железа или алюминия происходит при комнатной температуре. При повышении температуры вводится большее число атомов галогена, и наконец, получают почти количественный выход гексахлорбензола. Этот же продукт получают при исчерпывающем хлорировании или

бромировании почти всякого алкилбензола, за исключением толуола.

При введении в молекулу бензола двух атомов галогена вследствие ориентационного эффекта первого введенного галогена получают лишь следы *м*-дигалогенбензола. Для увеличения содержания *мета*-изомера должны осуществляться специальные термодинамические условия [12]. В указанных условиях равновесие приводит к следующему содержанию дихлорбензолов:

$$\underset{1\text{ моль}}{o\text{-, }м\text{- или }n\text{-}C_6H_4Cl_2} \xrightarrow[160\,^\circ C,\ >30\text{ ч}]{AlCl_3\ (0{,}27\text{ моля})} 54\%\ м\text{-},\ 30\%\ n\text{- и }16\%\ o\text{-}C_6H_4Cl_2$$

Следует подчеркнуть, что приведенное выше соотношение изомеров соответствует только данному равновесию, осуществляемому при определенной температуре и соотношении катализатора и сокатализатора (HCl). Если увеличить соотношение катализатора и сокатализатора, вполне вероятно, что равновесие сдвинется в сторону образования *мета*-изомера. Для трихлорбензолов устанавливается следующее равновесие [13]:

$$\underset{1\text{ моль}}{\text{Любой } C_6H_3Cl_3} + \underset{0{,}34\text{ моля}}{AlCl_3} + \underset{0{,}6\text{ моля}}{MgSO_4} \xrightarrow[5\text{ ч}]{200\,^\circ C} \text{- } \longrightarrow 73\%\ 1,2,4\text{-},\ 24\%\ 1,3,5\text{-, и }3\%\ 1,2,3\text{-трихлорбензола}$$

1,3,5-Изомер выделяют из смеси продуктов вымораживанием.

Поведение дибромбензолов при изомеризации сильно отличается от поведения дихлорбензолов. В то время как изомеризация с участием хлора по природе является в основном внутримолекулярным процессом, изомеризация с участием брома — межмолекулярный процесс. И действительно, бром- и дибромбензолы применяют как бромирующие агенты для других молекул. Поведение *о*-дибромбензола иллюстрирует такой эксперимент [14]:

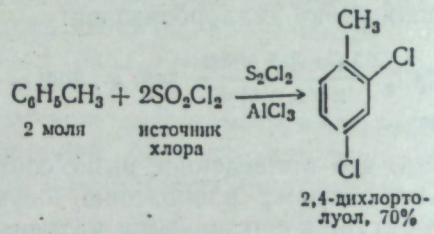
$$\underset{99\text{ ммолей}}{o\text{-}C_6H_4Br_2} + \underset{5\text{ ммолей}}{AlB_3} \xrightarrow{30\,^\circ C} C_6H_5Br + C_6H_3Br_3 + \underset{\substack{5\%\ мета,\\ 48\%\ пара,\\ 47\%\ орто}}{C_6H_4Br_2}$$

Если к исходным реагентам добавляют хлорбензол, основным продуктом становится *п*-бромхлорбензол.

Хлорирование и бромирование алкилбензолов

Ни один из трех монохлорзамещенных толуолов нельзя получить путем прямого хлорирования (а лишь реакцией Зандмейера из соответствующего толуидина), так как при прямом хлорировании толуола с введением одного атома хлора получаются примерно одинаковые количества *о*- и *п*-хлортолуола наряду с некоторым количеством дихлортолуола и непрореагировавшего толуола. С другой

стороны, прямое введение двух атомов хлора в молекулу толуола дает препаративные количества 2,4-дихлортолуола [15]. Такое направление замещения несколько неожиданно, поскольку введение первого атома хлора, хотя и приводящее к некоторой дезактивации, должно направлять второй атом хлора в *орто-* или *пара*-положение по отношению к первому атому, что должно было бы приводить к образованию по крайней мере некоторого количества

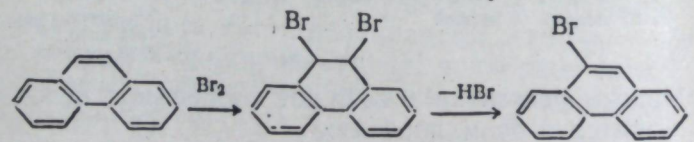


2,5-дихлортолуола. Хлорирование толуола с введением трех атомов хлора, регулируемое количеством вводимого хлора, дает смесь примерно равных количеств 2,4,5- и 2,3,4-трихлортолуола, из которой первое соединение можно выкристаллизовать. Хлорирование толуола с введением четырех атомов хлора, по-видимому, не имеет препаративного значения, а хлорирование с введением пяти атомов хлора дает почти количественный выход пентахлортолуола.

Мезитилен можно бромировать бромом в четыреххлористом углероде без катализатора (пример **б.***1*) [16]. Все три-, тетра- или пентаалкилбензолы галогенируются так же или еще более легко.

Хлорирование и бромирование полициклических ароматических углеводородов

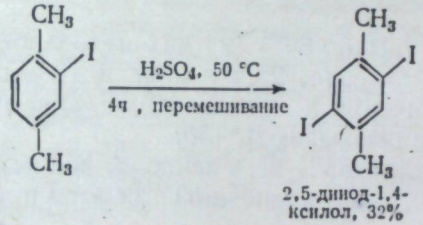
Примерами многоядерных углеводородов, которые можно бромировать без катализатора, являются нафталин [17], антрацен [18] и фенантрен [19]. Сначала эти соединения образуют продукты присоединения, из которых при дальнейшем нагревании или при дейст-



вии основания выделяется бромистый водород. Хлорирование нафталина в уксусной кислоте приводит к образованию соединений тетрахлортетрагидронафталина, которые могут быть выделены [20]. При взаимодействии твердого бифенила с парами брома в эксикаторе получается 4,4′-дибромдифенил с выходами 75—77% [21]. Однако применение этого метода для других соединений, по собственному наблюдению автора, может приводить к образованию бромированных полимеров.

Иодирование ароматических углеводородов

Иодирование этих соединений обычно не удается либо вследствие того, что молекула иода является слабым электрофильным атакующим агентом, либо из-за того, что образующийся иодистый водород уменьшает число электрофильных атакующих частиц. Чтобы этого избежать, применяют сульфат серебра и иод в серной кислоте (пример **б.***4*) [22], трифторацетилгипоиодит CF_3COOI [6], иод и надуксусную кислоту в уксусной кислоте [23] или хлориод [8—10]. Но в результате диссоциации интергалогенидных соединений можно ожидать загрязнения иодзамещенных соединений хлорзамещенными. Для удаления иодистого водорода по мере его образования его окисляют азотной (пример **б.***5*), или иодноватой кислотой (пример **б.***6*) или осаждают в виде иодида ртути или другой соли иода. Иодистые арилы диспропорционируют легче других арилгалогенидов, и в некоторых случаях эта реакция может иметь синтетическое значение [24].



Фторирование ароматических углеводородов

Прямое фторирование ароматических углеводородов все еще недостаточно развито [25]. Обмен галогена или аминогруппы на фтор (разд. А.6) является наиболее важным методом получения ароматических фторпроизводных, за исключением, вероятно, только гексафторбензола, который может быть получен пиролизом трибромфторметана при 650 °С [26]. Реагенты, содержащие фтор, например трифторид брома, имеют тенденцию присоединяться к производным бензола, а не замещать их, поэтому для получения фторзамещенных ароматических углеводородов за стадией присоединения должна следовать стадия дегалогенирования [27]. Эти эксперименты надо проводить очень осторожно.

а) Получение перхлортолуола, $C_6Cl_5CCl_3$. При хлорировании трихлорметилбензола хлористым сульфурилом получают 2,3,4,5-$C_6HCl_4CCl_3$. Дальнейшее хлорирование этого соединения проводят при помощи реагента Зильберрада (модифицированного авторами): 250 мл хлористого сульфурила, 5 г S_2Cl_2 и 10 г $C_6HCl_4CCl_3$ добавляют к кипящему раствору 2,5 г $AlCl_3$ в 750 мл хлористого сульфурила. Темный раствор концентрируют до объема 50 мл и кипятят в течение нескольких часов. Если отделяется твердое белое вещество, добавляют еще хлористого сульфурила. Избыток хлористого сульфурила удаляют при пониженном давлении, остаток обрабатывают

бикарбонатом натрия, а затем сильно подкисляют. После многократной перекристаллизации из бензола, гексана и уксусной кислоты (для отделения гексахлорбензола) получают перхлортолуол, т. пл. 71,5—72,5 °С (выход 60%) [11].

б) Другие примеры. *1) Броммезитилен* (79—82% из мезитилена и брома в четыреххлористом углероде) [16].

2) п-Бром-трет-бутилбензол (94% из 0,5 моля *трет*-бутилбензола, 80 г брома и 1 мл пиридина) [28].

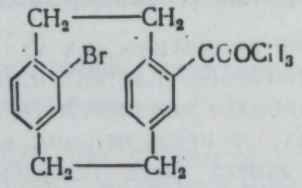
3) п-Бромтолуол (60% из 35 мл толуола, 12,2 г N-бромсукцинимида и 14 г безводного хлорного железа нагреванием при 60 °С в течение 7 ч) [29].

4) Иодбензол (78% в расчете на Ag_2SO_4 из 0,3 моля C_6H_6, 200 мл H_2SO_4, 20 мл H_2O, 0,1 моля Ag_2SO_4 и 0,22 моля иода при перемешивании в течение 2 ч до образования эмульсии; затем раствор разбавляют, фильтруют для удаления Ag_2SO_4, а фильтрат экстрагируют эфиром; хлорбензол в этих же условиях дает 60% *п*-хлориодбензола) [22].

5) п-Иодтолуол [выход 60% (из них некоторое количество *орто*-изомера) из 21 мл толуола, 25,4 г иода и 12 мл азотной кислоты ($d = 1{,}35$) при кипячении в течение 2 ч; *пара*-изомер вымораживают и перекристаллизовывают] [30]

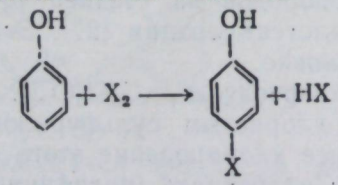
6) 2-Иод-1,4-ксилол (85% из *п*-ксилола, водных растворов уксусной и серной кислот, иода, иодноватой кислоты и четыреххлористого углерода) [31].

7) псевдо-гем-Бромкарбометокси-[2,2]-парациклофан (89% из



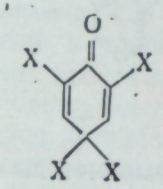
карбометоксипарациклофана, брома и порошкообразного железа) [32].

2. ИЗ ФЕНОЛОВ И ПРОСТЫХ ЭФИРОВ ФЕНОЛОВ



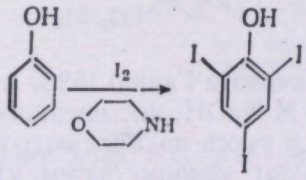
Хлорирование или бромирование фенола можно проводить в инертном растворителе, таком, как четыреххлористый углерод; варьируя количество галогена, вводимого в систему, получают 4-галоген-, 2,4-дигалоген- или 2,4,6-тригалогенфенол. С другой стороны, галогенирование фенола в щелочном водном растворе приводит к образованию главным образом 2,4,6-тригалогенфенола не-

зависимо от количества взятого галогена. В этом растворе атаке подвергается анион фенола, а такой ион галогенированного фенола образуется легче (или в большей степени), чем фенольный анион. И в самом деле, дальнейшее галогенирование трихлорфенола в щелочном растворе ведет к образованию только тетрагалогенциклодиенона



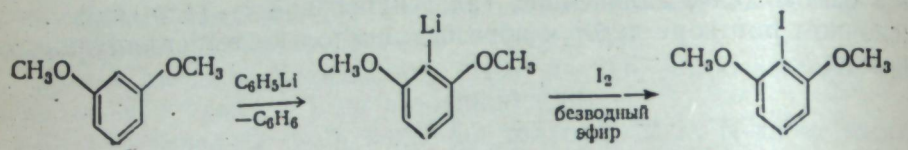
Обработка этого диенона серной кислотой приводит к образованию 2,3,4,6-тетрагалогенфенола. Прекрасный выход *о*-бромфенола хорошей чистоты можно получить бромированием фенола при температуре сухого льда в *трет*-бутиламине и в присутствии реагента, удаляющего бромистый водород по мере его образования. Этот метод лучше метода, приведенного в «Синтезах органических препаратов» [33]. Реакция, вероятно, идет через образование гипобромита, который, однако, не удается выделить [34]. Аналогичным образом можно получить *о*-хлорфенол, но он загрязнен *п*-хлорфенолом. *п*-Бромфенол (выход 88%) можно получить из фенола, применяя дибромид диоксана [35]. *м*-Бромфенол можно получить с выходом 77% (и содержанием 12% *п*-бромфенола), нагревая *п*-бромфенол с 2 экв $AlCl_3$ и сжиженным HBr, служащим растворителем, в автоклаве при 100 °С [34]. Но наилучшим способом получения *м*-галогенфенола все еще остается диазотирование *м*-галогенанилина с последующим гидролизом [36].

Полииодфенолы легко получают при добавлении раствора иода и иодистого калия к фенолу, растворенному в 60%-ном водном этилендиамине [37]. Этим методом можно получить даже диподзамещенный *п*-нитрофенол с выходом 34%, хотя моноиодированный вератрол можно получить при действии иода в присутствии трифторацетата серебра с выходом 85—91% (пример 6.2). Моноподзамещенные фенолы лучше получать косвенным методом: *о*-иод- из *о*-хлорртутьфенола и иода [38], а *п*-иод из *п*-аминофенола диазотированием и взаимодействием с иодистым калием [39]. Следует упомянуть метод взаимодействия с морфолином и иодом для получения полизамещенных иодфенолов [40]



2,4,6-триподфенол, 90%

Галогензамещенные соединения необычной ориентации иногда можно получать металированием, как, например, в случае получения диметилового эфира 2-иодрезорцина [41]:



1-иод-2,6-диметоксибензол, общий выход 80%

Выше рассмотрены типичные методы галогенирования фенолов, а менее общие методы приведены в следующих примерах:

а) Получение 4-хлор-3-метилфенола (84% из 27 г *м*-крезола и 20 мл хлористого сульфурила при нагревании на паровой бане) [42].

б) Другие примеры. *1) 2,4-Дибромфенол* (87% из 23 г фенола в 70 г бромистоводородной кислоты, к которой медленно добавляют 80 г брома в 40 г бромистоводородной кислоты и выдерживают при 30 °С в течение 1 ч) [28].

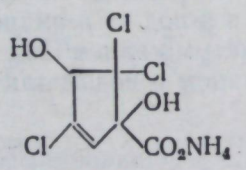
2) 4-Иодвератрол (85—91% из безводного трифторацетата серебра, иода и вератрола в хлороформе перемешиванием при комнатной температуре) [43].

3) 3,5-Дибром-4-крезол (83% из 1 экв 2,6-дибром-4-крезола и 2 экв $AlCl_3$ при 130 °С в течение 1 ч) [44].

4) 1-Иоднафтол-2 (96% из 0,1 моля β-нафтола в 0,05 моля 60%-ного водного раствора этилендиамина и 10 мл спирта, к которым добавляют 0,1 моля иода в водном растворе KI) [37]; введение двух атомов брома в β-нафтол в инертных растворителях без применения амина дает 1,6-дибром-2-нафтол, а введение двух атомов хлора дает 1,4-дихлор-2-нафтол [45].

5) 2,4-Дихлорфенол (37% из *п*-хлорфенола и гидрата хлорной меди в ДМФ при 100 °С в течение 2 ч; это не лучший способ получения 2,4-дихлорфенола, но он включен в этот раздел для того, чтобы продемонстрировать галогенирующие агенты различных типов) [46].

6) 1,4-Диокси-3,5,5-трихлор-2-циклопентенилкарбоновая кислота



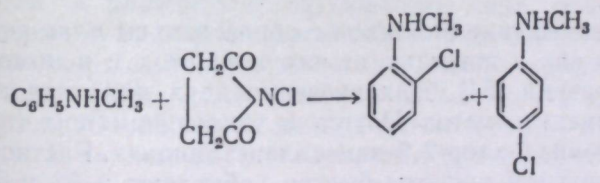
в виде аммониевой соли (кислота Ганча) (52% из 0,19 моля 2,4,6-трихлорфенола в 500 мл 2,5 М NaOH, насыщенного хлором при 0—4 °С; хлор вытесняют азотом и смесь подкисляют; после удаления хлора азотом смесь экстрагируют эфиром, затем эфир насыщают сухим аммиаком для осаждения соли) [47].

3. ИЗ АНИЛИНОВ И АНИЛИДОВ

Анилины галогенируются очень легко. Так как они легко дают соли с образующимися в процессе реакции галогеноводородными кислотами, перед галогенированием их обычно ацетилируют. Эта трудность, однако, преувеличена, так как соль диссоциирована и галогенируется существующее в равновесии свободное основание. В результате галогенирование просто замедляется вследствие уменьшения концентрации присутствующего основания. В некоторых случаях эту трудность удается преодолеть, применяя в качестве галогенирующего агента галогензамещенный сукцинимид (пример **б.4**). Как свободный анилин, так и ацетанилид при галогенировании образуют смесь *о-* и *п*-галогензамещенных анилинов, которые можно разделить кристаллизацией или по летучести. Если галогенирование проводят в водных растворах, конечный продукт содержит больше тригалогенанилина независимо от взятого количества галогена. Этот результат обусловлен тем, что в водном растворе под действием выделяющейся в ходе реакции галогеноводородной кислоты в соль превращается большее количество анилина и меньшее количество бром- или дибромanилина. При этом галогензамещенные анилины, присутствующие обычно в виде свободного основания, галогенируются в большей степени, чем анилин.

При галогенировании ацетанилидов в буферном растворе (pH 5—7) получают N-галогензамещенные ацетанилиды. При взаимодействии с сильными водными кислотами они перегруппировываются в смесь *о-* и *п*-галогензамещенных ацетанилидов; соотношение получаемых при этом изомеров мало отличается от их соотношения, получаемого при прямом галогенировании ацетанилида (перегруппировка Ортона) [48].

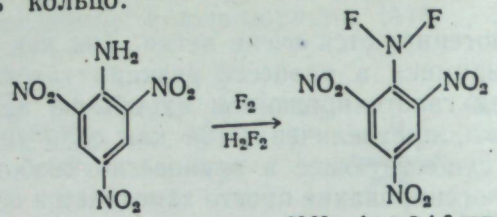
С другой стороны, галогенирование N-хлоранилинов приводит к образованию большего количества *орто*-замещенного продукта, если не подкислить раствор на стадии перегруппировки [49]. Было



о- и *п*-хлор-N-метиланилины, выход 79%, отношение *о/п*=3,4:1

показано, что реакция идет через N-хлоранилин [50]. Действительно, фторирование нитроанилинов в жидком фтористом водороде или ацетонитриле приводит к образованию N,N-дифторпроизводных

[51]. Для успешного проведения этой реакции следует существенно дезактивировать кольцо.



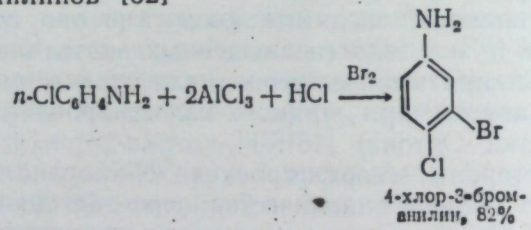
N,N-дифтор-2,4,6-тринитроанилин, 75%

Попытки изменить направление ориентации при галогенировании анилинов удались лишь частично [52]

$$C_6H_5NH_2 + 2AlCl_3 + HCl \longrightarrow C_6H_5\overset{+}{N}H_3\overset{-}{A}lCl_4 \xrightarrow{Br_2} BrC_6H_4NH_2$$

11% *орто*, 50% *мета*, 25% *пара*

о,п-Броманилины сначала рассматривались как продукты взаимодействия диссоциированного свободного основания, но в настоящее время известно, что возникновения полного положительного заряда на атоме азота недостаточно для прямого замещения исключительно в *мета*-положение. Даже ион фенилтриметиламмония, который не диссоциирует, дает некоторое количество *орто*, *пара*-замещенных продуктов [53]. Однако при помощи *орто*, *пара*-направляющих групп можно осуществить получение хороших выходов 3-галоген-замещенных анилинов [52]



4-хлор-3-броманилин, 82%

При обычных условиях галогенирования получается 2-бром-4-хлоранилин.

Моноиодзамещение анилинов с образованием *пара*-изомера легко осуществить как с помощью самого иода, так и в присутствии бикарбоната натрия [54]. Для введения двух или трех атомов иода следует применять метод Поттса с этилендиамином (пример б.2).

а) Получение 3-хлор-2,6-диметилацетанилида. Раствор 15 г хлора в 300 мл уксусной кислоты быстро добавляют к 33 г 2,6-диметилацетанилида в 400 мл уксусной кислоты. После стояния в течение ночи смесь разбавляют водой и фильтруют. Осадок перекристаллизовывают из метилового спирта, получая искомое соединение (выход 80%), т. пл. 146—147 °С [55]. Необычная ориентация, наблюдаемая при этой реакции, позволяет предполагать, что хлорирование идет через катион $Ar\overset{+}{N}H_2COCH_3$.

б) Другие примеры. *1) 2-Иод-4-трет-бутиланилин* (выход сырого продукта 88% из эквимолекулярных количеств 4-*трет*-бутиланилина и иода; к образовавшемуся темному маслу добавляют по 60 мл воды и эфира и избыток $CaCO_3$ и нагревают смесь; искомое соединение получается как остаток после удаления эфира) [56].

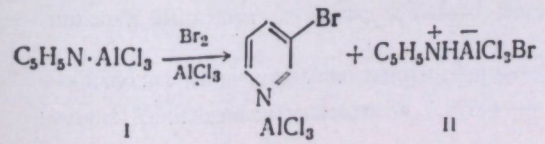
2) 2-Амино-5-иодбензойная кислота (76% из 0,1 моля антраниловой кислоты в 0,05 моля 60%-ного водного раствора этилендиамина, к которому добавляют 0,1 моля I_2 в KI) [37].

3) 3,4-Дибром-N,N-диметиланилин (57% из диметиланилина в виде комплекса с 2 экв $AlCl_3$; расплавленный комплекс насыщают HCl при 90 °С, после чего добавляют по каплям при перемешивании немного больше 2 экв Br_2; охлажденную смесь выливают в лед и сразу же сильно подщелачивают, чтобы перевести гидроокись алюминия в алюминат натрия, а затем перегоняют с паром) [52].

4) 4-Амино-3-бромдифенил (100% из 0,1 моля 4-аминодифенила в 100 мл хлористого метилена, охлажденного до 0 °С и обработанного суспензией 0,1 моля N-бромсукцинимида в 100 мл хлористого метилена с последующим перемешиванием в течение 10 мин при 25 °С; раствор тщательно промывают водой, сушат и упаривают) [57].

4. ИЗ НЕКОТОРЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В литературе имеются работы, посвященные галогензамещению гетероциклических соединений [58—60]. В данном разделе на нескольких примерах рассмотрено поведение гетероциклических соединений при галогенировании и возникающие при этом проблемы. Галогенирование соединений этого типа протекает иногда с большим трудом, а иногда очень легко. Пиридин представляет собой пример гетероцикла, с большим трудом поддающегося галогенированию в контролируемых условиях. Его устойчивость объясняется тем, что электрофильные катализаторы, применяемые при галогенировании, или образующиеся в ходе реакции галогеноводородные кислоты присоединяются к пиридину с образованием соли, невосприимчивой по отношению к электрофильной атаке. Так, например, можно галогенировать комплекс хлористого алюминия и пиридина, однако реакция останавливается по достижении 50%-ного выхода (по данным анализа) или 30—40%-ного выхода (по количеству выделенного продукта) [61]. В данном случае считают, что первый комплекс (I) является достаточно активным, однако второй комплекс (II) слишком неактивен и не подвергается замещению. Остроумным методом



I II

удаления бромистого водорода является его окисление дымящей серной кислотой; этот метод позволяет бромировать пиридин более чем на 50% [62]

$$2C_5H_5N + 2SO_3 + Br_2 \xrightarrow[\text{в запаянной ампуле}]{130\ ^\circ C} 2\ 3\text{-}BrC_5H_4N + SO_2 + H_2SO_4$$

7,9 г; 30 мл H_2SO_4, содержащей 65% SO_3; 4,4 г; 3-бромпиридин, 86%

По другому методу бромиды получают нагреванием комплекса бромистого водорода с бромгидратом пербромида пиридиния при 200 °С. При этой температуре реакция, вероятно, идет по свободнорадикальному механизму. При 400 °С образуется 2-бромпиридин.

$$C_5H_5N\cdot HBr \xrightarrow{200\ ^\circ C} 3\text{-}BrC_5H_4N$$

30—40%

Тем не менее 2- и 4-галогензамещенные пиридины лучше всего получать из соответствующих окси- или аминосоединений (разд. А.9). При высокой температуре исчерпывающее хлорирование пиридина хлором или пятихлористым фосфором дает пентахлорпиридин, который с безводным фтористым калием образует пентафторпиридин [63]. Пентахлорпиридин имеется в продаже. Хлорирование α-пиколина при 100 °С в течение 50 ч дает довольно плохой выход перхлорпиколина $C_5Cl_4NCCl_3$, т. пл. 67 °С [64].

$$C_5H_5N + PCl_5 \xrightarrow[\text{автоклав, 14 ч}]{350\ ^\circ C} C_5Cl_5N \xrightarrow[500\ ^\circ C,\ 18\ ч]{K_2F_2} C_5F_5N + 3ClC_5F_4N$$

0,34 моли; 4,0 моли; пентахлорпиридин, 97%; пентафторпиридин, 83%; 3-хлортетрафторпиридин, 7%

Галогенирование хинолина или изохинолина можно проводить по методу Дербишира — Уотерса [65], применяя концентрированную серную кислоту, сульфат серебра и галоген, по методу Пирсона с применением избытка хлористого алюминия и галогена или по методу Эйча, представляющему собой бромирование в пиридине [66]. Этим последним методом из хинолина получают 3-бромхинолин с выходом 82%. Оба первых метода дают одинаковые выход и направление присоединения по типу

$$\text{хинолин} \xrightarrow[\text{катализзтор}]{X_2} \text{5-галоген} + \text{некоторое количество 8-галогензамещенного}$$

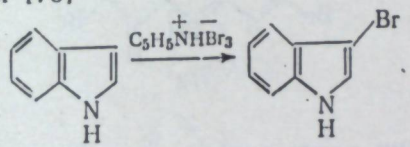
$$\text{хинолина} \xrightarrow{X_2} \text{5,8-дигалогензамещенный хинолин} \xrightarrow{X_2}$$

$$\longrightarrow \text{5,6,8-тригалогензамещенный хинолин} \xrightarrow{X_2}$$

$$\longrightarrow \text{5,6,7,8-тетрагалогензамещенный хинолин}$$

Эти методы наряду с методом Эйча [66, 67] делают доступным получение разнообразных галогензамещенных хинолинов, кроме хинолинов, замещенных в положении 2 и 4. 2- и 4-Галогензамещенные хинолины получают замещением окси- или аминогрупп в этих положениях; 6-; 7- и 8-галогензамещенные хинолины можно получить по реакции Скраупа [68].

Фуран представляет собой гетероциклическое соединение низкой ароматичности и высокой реакционноспособности по отношению к реакции галогенирования. Хлорирование даже при —30 °С приводит к образованию различных полихлорзамещенных продуктов и некотрых продуктов присоединения [69]. С другой стороны, наличие в положении 2 фурана электроноакцепторной группы (примерами могут служить фуранкарбоновая кислота, α-ацетилфуран или фурфурол) стабилизует кольцо и оно способно выдержать галогенирование в самых жестких условиях (пример **б.6**). Замещение происходит преимущественно в положение 5. Галогенирование тиофена (пример **б.5**), имидазола и пиразола идет легко, однако пиррол под действием кислых реагентов или кислых побочных продуктов полимеризуется. Тем не менее индол, один из бензпирролов, удовлетворительно бромируется под действием бромгидрата пербромида пиридиния [70]



3-броминдол

а) Получение 5-бромизохинолина. 0,42 моля изохинолина прибавляют медленной струей к 0,85 моля порошкообразного безводного хлористого алюминия при перемешивании и при 75 °С по возможности медленно добавляют 0,28 моля брома, предпочтительно в виде паров. После добавления всего брома образовавшийся черный жидкий комплекс нагревают еще в течение часа, охлаждают, выливают в лед и сильно подщелачивают. Эфирный экстракт промывают, сушат, концентрируют и перегоняют при давлении 0,3 мм до полного отгона всех фракций, кипящих выше 120 °С. Твердый дистиллят перекристаллизовывают из пентана; в результате получают белые иглы (выход 78%) с т. пл. 80 °С [71].

б) Другие синтезы. *1) 3-Бромхинолин* (65% из хинолина, брома и однохлористой серы [72]; 82% при добавлении по каплям 1 моля пиридина к кипящей смеси 1 моля хинолина и 1 моля Br_2 в CCl_4) [66].

2) 3-Хлор-8-нитрохинолин (43% из 0,345 моля 8-нитрохинолина и 200 г двухлористой серы нагреванием при 140 °С в течение 6 ч) [73].

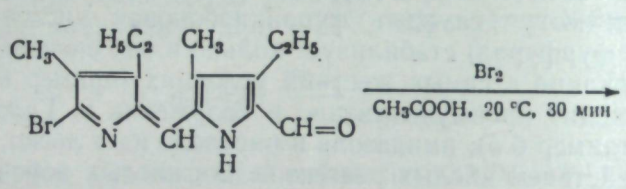
3) 2-Хлор-3,6-диметилпиразин (61% из 20 г 2,5-диметилпиразина в 500 мл четыреххлористого углерода при насыщении хлором) [74].

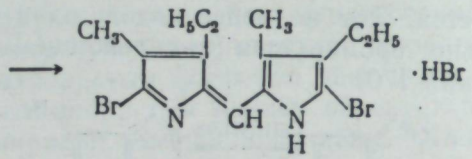
4) Хлоргидрат 4-хлор-2-пиколиновой кислоты (50% из 100 г хлоргидрата α-пиколиновой кислоты в 400 мл хлористого тионила, насыщенного сернистым ангидридом (важная стадия), с последующим нагреванием при 80—90 °С в течение 4 дней. Затем хлористый тионил удаляют и остаток выливают в воду; искомый продукт получают фильтрованием и концентрированием фильтрата) [75].

5) 2-Иодтиофен (75% из тиофена, желтой окиси ртути и иода) [76].

6) 4,5-Дибром-2-фурилметилкетон (62% из 2-ацетилфурана, 3 экв $AlCl_3$ и 2 экв Br_2) [77].

7) Бромгидрат 5,5′-дибром-4,3′-диметил-3,4′-диэтилпиррометена [78].





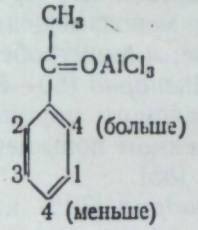
71%

5. ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ЭЛЕКТРООТРИЦАТЕЛЬНЫМИ ГРУППАМИ [79]

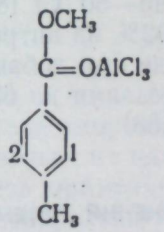
$$C_6H_5NO_2 + Fe + Br_2 \xrightarrow[60\text{—}75\%]{135\text{—}145\ ^\circ C} м\text{-}NO_2C_6H_4Br + HBr$$

Галогенирование ароматических соединений, имеющих электроотрицательные группы, происходит медленно и дает преимущественно *мета*-изомер. Поэтому для его осуществления необходимы более жесткие условия, например более высокие температуры, и(или) более сильные электрофильные катализаторы, такие, как сульфат серебра и галоген в серной кислоте [80]. При наличии заместителей, оттягивающих электроны от кольца за счет резонанса, получаемые побочные продукты всегда содержат большее количество *орто*-, чем *пара*-изомера, поскольку *пара*-положение дезактивируется в большей степени. Существенным вкладом в осуществление реакции *мета*-галогенирования явилось понимание необходимости добавления более одного эквивалента катализатора, так как при этом изменяется характер оказываемого заместителем влияния и, кроме того, первый эквивалент катализатора расходуется на образование комплекса. Поэтому неизрасходованный избыток катализатора служит для промотирования галогенирования. Таким способом легко

галогенируются самые различные соединения (пример **а**), в том числе ароматические сложные эфиры, хлорангидриды, альдегиды, кетоны, нитрилы. Практически такому способу галогенирования не поддается лишь нитрогруппа: образование комплекса нитробензола с избытком хлористого алюминия не увеличивает выход *м*-галогеннитробензола, а в некоторых случаях приводит к образованию очень сильно действующих окислительных смесей. Направление полигалогензамещения для тех комплексов, которые подвергаются галогенированию, примерно следующее [81]:



Цифры показывают порядок введения галогена. Но наличие других заместителей может изменить этот порядок, как показано для метилового эфира толуиловой кислоты [52]:



Ароматические соединения, содержащие одну дезактивирующую группу, легко иодируются иодом и 20%-ным олеумом при комнатной температуре (пример **б**.*1*). В более жестких условиях возможно полииодирование (пример **б**.*2*).

Если две электроноакцепторные группы расположены в *орто*- или *пара*-положении по отношению друг к другу, галогенирование может приводить к замещению одной из этих дезактивирующих групп, особенно нитрогруппы (пример **б**.*3*). В некоторых случаях можно проводить меркурирование ароматического соединения с последующим замещением ртути галогеном. Этот метод обычно дает трудноразделимую смесь изомеров [83], но его можно эффективно использовать для замещения карбоксильных групп в ароматических дикарбоновых кислотах (разд. В.9).

а) 2,5-Дибромбензонитрил. Получают комплекс из 1,1 моля бензонитрила и 3,5 моля безводного хлористого алюминия; к расплавленной смеси при перемешивании добавляют 3,1 моля брома при температуре 60 °С в течение 3 ч и нагревают смесь еще 3 ч. Охлажден-

ную массу выливают в лед, экстрагируют эфиром, концентрируют и перегоняют при давлении 2 мм до т. кип. 120 °С. Дистиллят перекристаллизовывают из бензола; выход желаемого продукта составляет 235 г (79%), т. пл. 144—145 °С [82].

б) Другие примеры. *1) 3,5-Дииод-4-метилбензойная кислота* (70% из *п*-толуиловой кислоты и 3 экв I_2 в 20%-ном олеуме при комнатной температуре в течение 24 ч; для ряда аналогичных соединений выходы составляют от 28 до 85%; если метильная группа присоединена к кольцу, содержащему электроноакцепторный заместитель, получают диподзамещенные производные, а нитробензол, бензойная кислота и другие монозамещенные соединения дают моноиодзамещенные производные; *м*-динитробензолы не иодируются) [84].

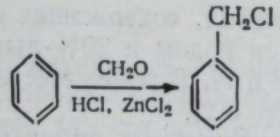
2) Тетраиодфталевый ангидрид (80—82% из фталевого ангидрида и 2,12 экв иода, добавляемого порциями, в 60%-ной дымящей серной кислоте при постепенном повышении температуры до 65 °С, а в конце до 170—180 °С) [85].

3) 3-Хлорфталевый ангидрид (79% из 3-нитрофталевого ангидрида, через который при температуре 240 °С пропускают хлор) [86].

4) 2-Иодфлуоренон (58—60% из 0,025 моля флуоренона и 0,025 моля иода в 50 мл уксусной кислоты, 1 мл азотной кислоты и 5 мл серной кислоты при 45—50 °С) [87].

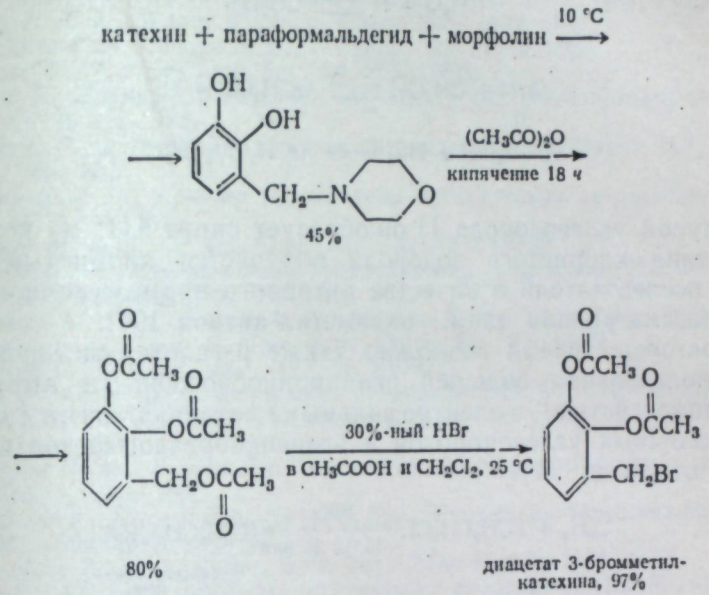
5) о-Нитробромбензол (92% из нитробензола и хлорного железа в четыреххлористом углероде при добавлении смеси брома и хлора в CCl_4 и последующем нагревании до 65—70 °С; направление замещения весьма необычное) [88].

6. ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПУТЕМ ГАЛОГЕНАЛКИЛИРОВАНИЯ



В литературе имеются обзоры [89, 90], посвященные этому методу синтеза, при котором в молекулу можно ввести одну или несколько галогеналкильных групп. Наибольшее применение эта реакция нашла в ароматическом ряду, хотя она может быть проведена также и с некоторыми гетероциклическими и алифатическими соединениями. Алкилирующий агент является бифункциональным, поэтому необходимо применять такие условия, в которых бы работал только один активный центр, что позволило бы сохранить галогеналкильную группу. Электронодонорные заместители способствуют замещению в ароматическом кольце, а электроноакцепторные тормозят замещение. Так, фенолы легко хлорметилируются; действительно, в этом

случае реакции способствует тенденция к образованию дифенилметана. В этом случае может понадобиться косвенное галоген-



метилирование [91]. С другой стороны, хлорметилирование нитробензола происходит с трудом или не идет совсем.

При этом способе синтеза применяют самые разнообразные реагенты, катализаторы и растворители. Наиболее употребительными агентами галогеналкилирования являются альдегиды и галогеноводородные кислоты (для галогенметилирования—формальдегид или его полимеры, например параформальдегид), ацетали и галогеноводородные кислоты и галогеналкилэфиры. Наиболее часто употребляются кислые галогениды, такие, как хлористый цинк, хлористый алюминий или четыреххлористое олово, или катализаторы типа протонных кислот, такие, как хлористый водород, серная, фосфорная или уксусная кислота. Растворителями обычно служат эфир, диоксан, четыреххлористый углерод, хлороформ, нитробензол или сероуглерод. В некоторых случаях такое соединение, как уксусная кислота, может одновременно служить катализатором и растворителем, а такое соединение, как хлорметиловый эфир, и реагентом, и катализатором [92]. Нередко применяют смешанные катализаторы. При этом методе синтеза получают самые различные, но часто вполне удовлетворительные выходы.

Маловероятно, что реакция, идущая в столь различных условиях, всегда осуществляется по одному и тому же механизму. Для хлорметилирования мезитилена формалином в водном растворе

уксусной кислоты было высказано предположение, что атакующей частицей является протонированный формальдегид I [93].

$$CH_2O + \overset{+}{H} \rightleftharpoons \underset{I}{\overset{+}{C}H_2OH}$$

$$\underset{II}{ArH} + \underset{I}{\overset{+}{C}H_2OH} \rightleftharpoons \underset{III}{ArCH_2OH} + \overset{+}{H}$$

$$ArCH_2OH + HCl \longrightarrow ArCH_2Cl + H_2O$$

С молекулой углеводорода II он образует спирт III, из которого в присутствии хлористого водорода получается хлористый бензил. Другие исследователи в качестве активного промежуточного соединения рассматривали также оксиметил-катион [94].

В настоящее время возможно также β-галогенэтилирование за счет использования большей реакционноспособности атома фтора при взаимодействии с электрофильными катализаторами [95]. Для ряда различных углеводородов и этиленфторгалогенидов получены выходы от 50 до 94%.

$$C_6H_6 + FCH_2CH_2Cl \xrightarrow[-10\ ^\circ C,\ 30\ мин]{BBr_3} \underset{\text{β-хлорэтилбензол, 50\%}}{C_6H_5CH_2CH_2Cl}$$

а) Получение 1-хлорметилнафталина (74—77% из нафталина, параформальдегида, ледяной уксусной кислоты, 85%-ной фосфорной и концентрированной соляной кислот) [96].

б) Другие примеры. *1) Хлористый 2-окси-5-нитробензил* (α-хлор-2-окси-5-нитротолуол), (69% из *п*-нитрофенола, метилаля, серной и соляной кислот при пропускании хлористого водорода через реакционную смесь в течение 4—5 ч) [97].

2) 3-Хлорметил-5-нитросалицилальдегид (90% из 5-нитросалицилальдегида, хлорметилметилового эфира и более 4 экв хлористого алюминия) [92].

3) 2-Хлорметил-5-карбэтоксифуран (83% из этилового эфира фуран-2-карбоновой кислоты, параформальдегида и хлористого цинка в хлороформе при пропускании через реакционную смесь хлористого водорода в течение 4 ч) [98].

4) бис-(Хлорметил)дурол (67% из дурола, растворенного во фракции нефти, кипящей в интервале 175—190 °С, 40%-ного водного раствора формальдегида и концентрированной соляной кислоты при пропускании через эту смесь хлористого водорода в течение 6 ч) [99].

1. *De la Mare P. B. D., Ridd J. H.*, Aromatic Substitution, Nitration and Halogenation, Butterworts Scientific Publications, London, 1959.
2. *McBee E. T., Hass H. B.*, Ind. Eng. Chem., **33**, 137 (1941).

3. *Groggins P. H.*, Unit Processes in Organic Synthesis, McGraw-Hill Book Co., New York, 1958, p. 204.
4. *Braendlin H. P., McBee E. T.*, in Olah ed., «Friedel — Crafts and Related Reactions», Vol III, Interscience Publishers, New York, 1964, Pt. 2, p. 1517.
5. *Barker I. R. L., Waters W. A.*, J. Chem. Soc., **1952**, 150.
6. *Haszeldine R. N., Sharpe A. G.*, J. Chem. Soc., **1952**, 993.
7. *Militzer W.*, J. Am. Chem. Soc., **60**, 256 (1938).
8. *Сэндин Р., Дрейк В., Леджер Ф.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 198.
9. *Вуллетт Г., Джонсон В.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 392.
10. *Уоллингфорд В., Крейгер П.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 273.
11. *Ballester M. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 4254 (1960).
12. *Коптюг В. А.*, Изомеризация ароматических соединений, Изд-во Сиб. отд. АН СССР, Новосибирск, 1963, гл. 2.
13. *Ерыкалов Ю. Г., Спрысков А. А., Матеш В. К.*, ЖОХ, **34**, 237 (1964).
14. *Kooyman E. C., Louw R.*, Rec. Trav. Chim., **81**, 365 (1962).
15. *Silberrad O.*, J. Chem. Soc., **127**, 2677 (1925).
16. *Смит Л.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 118.
17. *Кларк Х. Т., Брезен М. Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 127.
18. *Хейлброн И. М., Хитон Дж. С.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 189.
19. *Дорнфельд К., Каллен Дж., Кольмэн Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 96.
20. *De la Mare P. B. D., et al.*, Bull. Soc. Chim. France, **1966**, 1157.
21. *Бэкле Р., Уилер Н.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 155.
22. *Barker I. R. L., Waters W. A.*, J. Chem. Soc., **1952**, 150.
23. *Ogata Y., Nakajima K.*, Tetrahedron **20**, 43 (1964); *Ogata Y., Aoki K.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 6187 (1968).
24. *Suzuki H., Goto R.*, Bull. Chem. Soc., Japan, **36**, 389 (1963).
25. *Pierce O. R., Lovelace A. M.*, Chem. Eng. News, July 9, 72 (1962).
26. *Wall L. A. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 5654 (1957).
27. *Wall L. A. et al.*, J. Res. Nat. Bur. Std., **62**, 107 (1959).
28. [1], p. 109.
29. [1], p. 110.
30. [1], p. 111.
31. *Wirth H. O. et al.*, Ann. Chem., **634**, 84 (1960).
32. *Reich H. J., Cram D. J.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 1365 (1968).
33. *Хустон Р.*, Баллард М., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 121.
34. *Pearson D. E. et al.*, J. Org. Chem., **32**, 2358 (1967).
35. *Яновская Л. А., Терентьев А. П., Беленький Л. И.*, ЖОХ, **22**, 1594 (1952).
36. *Унгнаде Х., Орволл Э.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 117.
37. *Potts K. T.*, J. Chem. Soc., **1953**, 3711.
38. *Уитмор Ф. К., Хэнсон Е. Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 224.
39. *Дэйнс Ф., Эберли И.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 288.
40. *Chabrier P. et al.*, Compt. Rend., **245**, 174 (1957).
41. *Boltze K.-H. et al.*, Ann. Chem., **709**, 63 (1967).
42. [1], p. 108.
43. *Джанссен Д., Уильсон Ч.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 22.
44. [12], стр. 62.

45. *Robertson P. W.*, J. Chem. Soc., **1956**, 1883.
46. *Kosower E. M. et al.*, J. Org. Chem., **28**, 630 (1963).
47. *Burgstahler A. W. et al.*, J. Org. Chem., **31**, 3516 (1966).
48. *De Mayo P.*, Molecular Rearrangements, Interscience Publishers, New York, 1963, Pt. 1, p. 309.
49. *Neale R. S. et al.*, J. Org. Chem., **29**, 3390 (1964).
50. *Haberfield P., Paul D.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 5502 (1965).
51. *Coon C. L. et al.*, J. Org. Chem., **33**, 1387 (1968).
52. *Pearson D. E. et al.*, J. Org. Chem., **27**, 447 (1962).
53. *Ridd J. H.*, J. Tenn. Acad. Sci., **40**, 92 (1965).
54. *Брюстер Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 271.
55. [1], p. 106.
56. *Berliner E., Berliner F.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 6179 (1954); *Wheeler H. L., Liddle L. M.*, Am. Chem. J., **42** 441 (1909).
57. *Pearson D. E., Thoennes D. J. et al.*, J. Heterocycl. Chem., **6**, 243 (1969).
58. «Гетероциклические соединения», под ред. Р. Эльдерфилда, ИЛ, М., 1955.
59. *Weissberger A.*, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Interscience Publishers, New York.
60. [1], Chap. 15.
61. *Pearson D. E. et al.*, J. Org. Chem., **26**, 789 (1961).
62. *Den Hertog H. J. et al.*, Rec. Trav. Chim., **81**, 864 (1962).
63. *Haszeldine R. N. et al.*, J. Chem. Soc., **1965**, 594.
64. *Щеглов Ю. В.* и др., Агрохимия, **105**, 1967.
65. *De la Mare P. B. D. et al.*, Chem. Ind. (London), **1958**, 361.
66. *Eisch J. J.*, J. Org. Chem., **27**, 1318 (1962).
67. *Eisch J. J., Jaselskis B.*, J. Org. Chem., **28**, 2865 (1963).
68. *Эльдерфилд Р.*, Химия хинолина, в кн. «Гетероциклические соединения», под ред. Р. Эльдерфилда, т. 4, ИЛ, М., 1955, стр. 17.
69. [1], p. 204.
70. *Piers K. et al.*, Can. J. Chem., **41**, 2399 (1963).
71. *Gordon M., Pearson D. E.*, J. Org. Chem., **29**, 329 (1964).
72. *Hunsberger I. M. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 4430 (1960).
73. *Baker R. H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **68**, 1532 (1946).
74. *Hirschberg A., Spoerri P. E.*, J. Org. Chem., **26**, 2356 (1961).
75. *Mosher H. S., Look M.*, J. Org. Chem., **20**, 283 (1955).
76. *Миннис В.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 287.
77. *Гольдфарб Я. Л., Тарасова Л. Д.*, Изв. АН СССР, ОХН, **1960**, 1301.
78. *Markovac A., MacDonald S. F.*, Can. J. Chem., **43**, 3364 (1965).
79. *Джонсон Дж. Р., Гауэрке С. П.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 131.
80. *Derbyshire D. H., Waters W. H.*, J. Chem. Soc., **1950**, 573.
81. *Pearson D. E. et al.*, J. Org. Chem., **23**, 1412 (1958).
82. *Pearson D. E. et al.*, J. Org. Chem., **28**, 3147 (1963).
83. *Kobe K. A., Doumani T. F.*, Ind. Eng. Chem., **33**, 170 (1941).
84. *Arotsky J. et al*, Chem. Commun., **1966**, 650.
85. *Аллен Ч., Крессмэн Г., Джонсон Х.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 452.
86. *Newman M. S., Scheurer P. G.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 5004 (1956).
87. *Слюсарчук В. Т., Новиков А. Н.*, ЖОХ, **3**, 1323 (1967).
88. *Britton E. C., Tree R. M.*, Jr., пат. США 2607802, 19/VIII 1952. [C.A., **47**, 5437 (1953)].
89. *Fuson R. C., McKeever C. H.*, Org. Reactions, **1**, 63 (1942).
90. *Olah G. A., Tolgyesi W. S.*, [4], Vol. II, 1964, Pt. 2, p. 659.
91. *Fields D. L. et al.*, J. Org. Chem., **29**, 2640 (1964).
92. *Taylor L. D., Davis R. B.*, J. Org. Chem., **28**, 1713 (1963).
93. *Ogata Y., Okano M.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 5423 (1956).
94. *Назаров И. Н., Семеновский А. В.*, Изв. АН СССР, ОХН, **8**, 972 (1957).
95. *Olah G. A., Kuhn S. J.*, J. Org. Chem., **29**, 2317 (1964).

96. *Груммитт О., Бэк А.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 481.
97. *Бюлер К., Кирхнер Ф., Дибел Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 478.
98. *Moldenhauer O. et al.*, Ann. Chem., **580**, 176 (1953).
99. *Rhoad M. J., Flory P. J.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 2216 (1950).

Д. РАЗЛИЧНЫЕ РЕАКЦИИ

1. ИЗ ПОЛИГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ (ВОССТАНОВЛЕНИЕ)

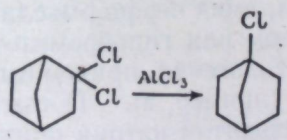
$$CHX_3 \xrightarrow{Na_3AsO_3} CH_2X_2$$

Если полигалогензамещенное соединение легкодоступно, оно может служить источником соединения с меньшим числом атомов галогена, но с тем же числом атомов углерода. В качестве восстанавливающих агентов, осуществляющих такую реакцию, применяют амальгаму алюминия [1], хлористый алюминий [2], мышьяковистокислый натрий [3,4], порошок меди в воде [5], меркаптаны [6], метилмагнийбромид в тетрагидрофуране [7], гидрид три-*н*-бутилолова [8] и молекулярный водород в присутствии платины [9]. Выходы, получаемые при таком восстановлении, часто достаточно высоки. Некоторые трибромметилпроизводные ведут себя как положительно заряженные соединения галогенов и могут восстанавливаться спиртами (пример **б**.*4*), а хлораль вступает в окислительно-восстановительную реакцию с цианид-ионом, образуя метиловый эфир дихлоруксусной кислоты [10].

а) Получение иодистого метилена (90—97% из иодоформа, мышьяковистокислого натрия и едкого натра) [4].

б) Другие примеры. *1) 1,1-Дихлор-2-(о-хлорфенил)-2-(п-хлорфенил)этан* (65,5% из 1,1,1-трихлор-2-(*о*-хлорфенил)-2-(*п*-хлорфенил)этана и амальгамы алюминия в 90%-ном этиловом спирте) [1].

2) 1-Хлорноркамфан (50—55% из норкамфордихлорида и хлористого алюминия в пентане и изопентане) [2].

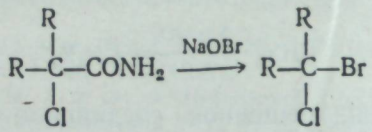


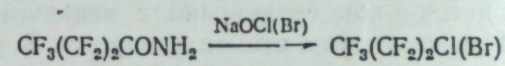
3) Дихлорацетамид (87% при добавлении трихлорацетамида к 5—20 экв метилмеркаптана и 1,5—5 экв триэтиламина при —20 °С; затем смеси дают нагреться до комнатной температуры; таким путем могут быть восстановлены только производные трихлоруксусной кислоты и трихлорметилтриазины) [6].

4) 4-Хлор-2-дибромметилхинолин (77% из 5 г 4-хлор-2-трибромметилхинолина при кипячении в течение 24 ч в 65 мл пропанола-2) [11].

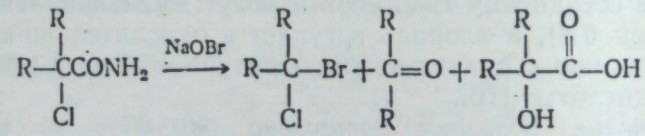
5) 1-Бром-2,2,3-триметилциклопропан (выход 79% (4 ч. *цис* и 1 ч. *транс*) из 1,1-дибром-2,2,3-триметилциклопропана при восстановлении его гидридом три-*н*-бутилолова в атмосфере азота в течение часа при температуре ниже 40 °С) [8].

2. ИЗ α-ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ И ГИПОГАЛОГЕНИТОВ [ПЕРЕГРУППИРОВКА]





Хотя разложение амида по реакции Гофмана обычно дает амин, содержащий на один атом углерода меньше, чем исходный, для α-хлорамидов [12] и полифторированных амидов [13] реакция идет по другому пути. Из α-галогензамещенных амидов получают *гем*-дигалогенпроизводные альдегиды или кетоны и α-оксикарбоновые кислоты. Выходы *гем*-дигалогенпроизводных для ряда алифатических α-хлор-



и α-бромамидов составляют от 7 до 95%. Эта реакция, очевидно, имеет большое значение как способ получения перфторированных углеводородов, поскольку ее можно проводить в менее жестких условиях, чем в методе синтеза при помощи серебряной соли и галогена (разд. А.11). Хотя, по имеющимся данным, трифторацетамид дает гексафторэтан [14], амид перфтормасляной кислоты при взаимодействии с гипохлоритом или гипобромитом натрия дает соответствующий перфторалкилгалогенид, причем выход его в случае бромида составляет 65—70% (пример а). Попытка получить иодид при взаимодействии с гипоиодитом натрия привела к выделению в качестве основного продукта гептафторпропана. Таким образом, оказалось, что этот метод синтеза может иметь значение для получения перфторбромидов, содержащих три или более атомов углерода.

Делались попытки объяснить механизм образования таких продуктов из галогензамещенных амидов [12, 13].

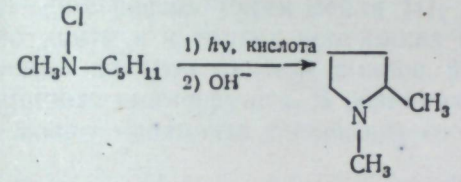
а) Получение бромистого *н*-перфторпропила. К раствору 36 г едкого натра в 100 мл воды при 0 °С добавляют по каплям 28,8 г брома с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 5 °С. После исчезновения красного окрашивания добавляют 32 г амида перфтормасляной кислоты и 50 мл воды. После перемешивания

в течение 1 ч смеси дают нагреться до 20 °С в течение 1 ч, а затем раствор кипятят в течение 2,5 ч. Жидкость, собранную в ловушку, охлаждаемую смесью сухого льда с ацетоном, дважды перегоняют; в результате получают 16 мл (65—70%) бромистого *н*-перфторпропила, т. кип. 15—15,2 °С/742 мм [13].

б) Получение 2-бром-2-хлорпропана (95% из амида α-хлоризомасляной кислоты, брома и едкого натра) [12].

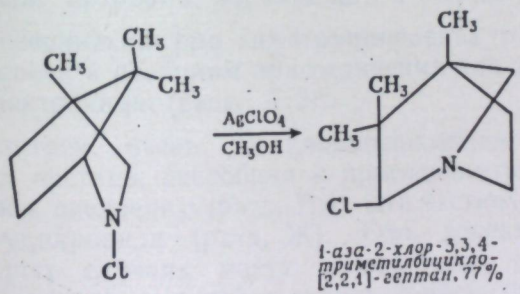
3. ИЗ НЕКОТОРЫХ N-ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОВ

N-Галогензамещенные амины при облучении обычно выделяют галоген в процессе свободнорадикальной реакции, образуя продукты перегруппировки (реакция Гофмана — Леффлера) [15]



1,2-диметилпирролидин

В некоторых случаях такого же типа перегруппировки происходят без выделения галогена. Так, например, недавно была открыта замечательная реакция перегруппировки N-галогензамещенного амина, катализируемая катионом серебра [16]:



1-аза-2-хлор-3,3,4-триметилбицикло-[2,2,1]-гептан, 77%

Возможно, эта реакция ограничена бициклическими галогензамещенными аминами.

1. *Inoi T. et al.*, J. Org. Chem., 27, 4137 (1962).
2. *Wiberg K. B., et al.*, J. Am. Chem. Soc., 83, 3998 (1961).
3. *Хартман У., Дреджер И.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 123.

4. *Адамс Р., Марвел Ч.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 222.
5. *Doughty H. W., Derge G. J.*, J. Am. Chem. Soc., **53**, 1594 (1931).
6. *Kober E.*, J. Org. Chem., **26**, 2270 (1961).
7. *Seyferth D., Prokai B.*, J. Org. Chem., **31**, 1702 (1966).
8. *Seyferth D. et al.*, J. Org. Chem., **28**, 703 (1963).
9. *Ruck J. S., Ide W. S.*, J. Am. Chem. Soc., **54**, 4359 (1932).
10. *Rosenblum C. et al.*, Chem. Ind. (London), **1960**, 718.
11. *Pearson D. E., Craig J. C.*, unpublished work.
12. *Stevens C. L. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 2264 (1956).
13. *Husted D. R., Kohlhase W. L.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 5141 (1954).
14. *Gryszkiewicz-Trochimowski E. et al.*, Rec. Trav. Chim., **66**, 419 (1947).
15. *De Mayo P.*, Molecular Rearrangements, Interscience Publishers, New York, 1963, Pt. 1, p. 443.
16. *Gassman P. G., Cryberg R. L.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 1355 (1968).

Глава 8

АМИНЫ

Способы получения аминов — неисчерпаемая тема. Методы, приведенные в настоящей главе, дают общее представление об этой области. Для более детального ознакомления с этим вопросом можно рекомендовать монографию Губен-Вейля [1]; менее подробное обсуждение можно найти и в других источниках [2—4].

Для рассмотрения методов синтеза аминов полезно привлечь представления о природе аминогруппы. В реакциях получения аминов аминогруппа может проявлять следующие свойства:

1) $R_2\overset{\cdot\cdot}{N}H$: — слабый нуклеофил, использующий свою пару неподеленных электронов. Он способен замещать активный галоген или другие группы (разд. В) или присоединяться к положительно заряженным центрам (разд. Г).

2) $R_2\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{N}}:^-$ — анион, являющийся сильным нуклеофилом, может реагировать в тех случаях, когда реакция с амином не идет (разд. В. 2).

3) $R_2\overset{+}{\underset{\cdot\cdot}{N}}$ — ион нитрения, образующийся обычно в качестве промежуточного соединения при перегруппировках различного типа (разд. Ж), способен к реакциям присоединения или замещения в системах с π-электронами (разд. Е.2).

4) $R\ddot{N}:$ — нитрен, очень реакционноспособная, незаряженная промежуточная частица, способная к присоединению к π-системам (разд. Е.4) или к внедрению (разд. Е.4). Эта частица может участвовать в перегруппировках (разд. Ж). Есть доказательства того, что в некоторых случаях могут одновременно образовываться два типа нитрена: синглетный и отличающийся от него триплетный [5].

5) $R_2\ddot{\underset{\cdot\cdot}{N}}$ — свободный радикал. Эта частица редко является промежуточным продуктом при осуществлении различного рода синтезов, но иногда участвует в реакциях замещения (разд. Е.4) или окисления.

6) $R_2\dot{N}\overset{+}{H}$ — ион-радикал. Существует только в растворе сильной кислоты. Способен к селективному внедрению (разд. Е.4).

А. ВОССТАНОВЛЕНИЕ

1. ИЗ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ

$$(Ar)RNO_2 \xrightarrow[Pt]{H_2} (Ar)RNH_2$$

Этот метод восстановления, являющийся одним из самых старых методов получения аминов, все еще широко распространен в лабораторной практике. В этом методе применяют достаточно сильный восстановитель, способный восстанавливать различные промежуточные соединения до амина. Первоначально он применялся главным образом для получения ароматических аминов, но ставшие легкодоступными в настоящее время нитроалканы также вполне успешно могут подвергаться восстановлению. Этот метод будет рассмотрен подробнее. Читателю рекомендуется ознакомиться также с многочисленными примерами, приведенными в книге Губен-Вейля [6].

Металл и кислота

При растворении металла в кислоте нитросоединения восстанавливаются до аминов. Образовавшиеся амины можно выделить из реакционной смеси (после ее подщелачивания) перегонкой с паром или фильтрованием. Реакция протекает по схеме

$$4RNO_2 + 9Fe + 4H_2O \longrightarrow 4RNH_2 + 3Fe_3O_4$$

Для восстановления проще всего использовать такие металлы, как железо или цинк. При применении железа нужно добавлять лишь каталитические количества кислоты, а осаждающуюся окись железа можно достаточно легко отделить. Однако качество порошкообразного железа, получаемого из разных источников, бывает различным.

Иногда использование порошка приводит к самопроизвольному экзотермическому восстановлению. Надежный реагент можно получить смачиванием 200 г обезжиренного порошка железа концентрированной соляной кислотой (35 мл) и повторным высушиванием. Протравленный таким образом порошок можно хранить в бензоле. Восстановление при помощи этого реагента можно проводить или в бензоле, или в водном растворе спирта (примеры **а** и **г**, *1*). При использовании порошкообразного железа в уксусной кислоте можно восстанавливать оптически активные алифатические нитросоединения до аминов с сохранением конфигурации асимметрического центра [7]. Применение основных восстановителей, таких, как алюмогидрид лития, приводит к рацемизации. Порошкообразное железо и уксусная кислота — излюбленная комбинация и для восстановления ароматических нитросоединений.

Цинк обладает мощным восстанавливающим действием, но оно используется не полностью, так как он быстро реагирует с такими кислотами, как, например, соляная. Поэтому приходится прилагать большие усилия, чтобы обеспечить избыток цинка во время процесса. При удачном проведении реакции можно выделить хлоргидрат амина (пример **б**), в противном случае необходимо сильно подщелачивать реакционную смесь.

При взаимодействии гранулированного олова с кислотой легко выделяется водород, но если хлоргидрат амина не выпадает в осадок в кислом растворе, то при выделении конечного продукта могут встретиться трудности. В этих случаях следует медленно приливать всю смесь к сильнощелочному раствору. Если при этом выпадает хлопьевидный осадок гидроокиси олова, то его не удается растворить даже при добавлении дополнительных количеств едкого натра. Этот метод, конечно, не пригоден для восстановления в больших масштабах. С другой стороны, галогениды двухвалентного олова (что особенно важно) избирательно восстанавливают нитрогруппы в присутствии карбонильных групп, в частности, их используют при восстановлении нитрогруппы в *м*-нитробензальдегиде [8].

Для восстановления в нейтральных или щелочных условиях можно использовать также амальгамированный алюминий. Реакция протекает по схеме

$$RNO_2 + 2Al + H_2O \longrightarrow RNH_2 + Al_2O_3$$

Так, например, 2-нитроаценафтен, суспендированный в кипящем этиловом спирте, при обработке амальгамированным алюминием, а затем несколькими порциями кипящей воды восстанавливается в соответствующее аминосоединение с выходом 85% [9].

Каталитический метод

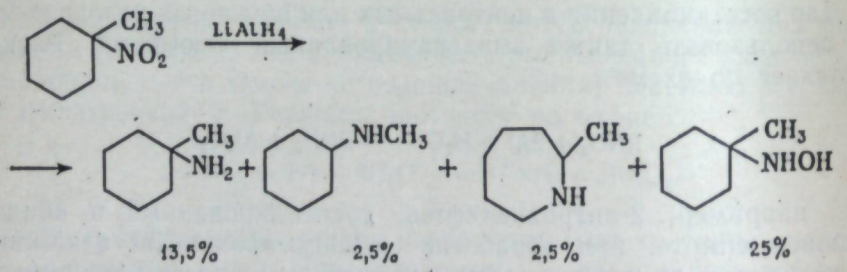
Этот метод [10, 11] осуществляется настолько легко и чисто, что в лабораторных условиях его следует предпочесть всем остальным методам. Единственный его недостаток — возможность отравления катализатора, а при восстановлении в больших масштабах необходимость равномерного отвода тепла, выделяемого при гидрировании [12]. В примере **в** приведена концентрация нитросоединения, которую целесообразно применять при таком методе восстановления. Этот пример иллюстрирует также поразительную эффективность катализатора.

Наиболее часто для исчерпывающего гидрирования нитросоединений используется платина (при низком давлении) и никель Ренея

(при высоком давлении). Применяют также катализаторы на носителе, такие, как платина на угле [13, 14], палладий на угле [14—16], родий на окиси алюминия [17, 18] и сульфид платины на угле. Последний менее чувствителен к отравлению и не вызывает гидрогенолиза галогена, находящегося в кольце [19].

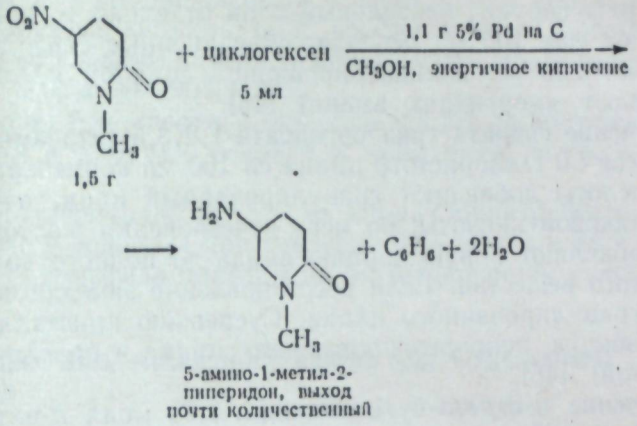
Гидриды металлов

Нитрогруппу обычно восстанавливают алюмогидридом лития, являющимся одним из наиболее сильно действующих гидридов. Действительно, в то время как боргидрид натрия в водном растворе метилового спирта при 25 °С не действует на нитрогруппу [20], алюмогидрид лития в сочетании с палладием, нанесенным на активированный уголь, в щелочном растворе оказывает достаточно эффективное действие [21]. Восстановление третичных алициклических нитросоединений алюмогидридом лития осложняется изомеризацией образующихся в качестве промежуточных соединений производных гидроксиламина, что приводит к образованию первичных и вторичных аминов [22].

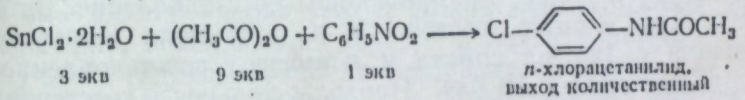


Другие восстановители

Для восстановления нитросоединений до аминов применяют и другие восстановители, такие, как гидросульфит натрия ($Na_2S_2O_4$) [23], сульфат железа(II) и концентрированный водный аммиак [24], цинк в воде [25], цинк и едкий натр в водно-спиртовом растворе [26], сульфид аммония [27], гидразин в присутствии палладия на угле [28] или в присутствии никеля, платины или рутения [29] и фенилгидразин без катализатора, но при высокой температуре [30]. Для получения аминов из нитросоединений можно также применять метод Вольфа — Кижнера [31]. Для восстановления одной или двух нитрогрупп в бензольном кольце применяют сульфид натрия и хлористый аммоний [32], сероводород и концентрированный водный аммиак [33], сернистый натрий и серу [34]. Однако несимметричные динитробензолы восстанавливаются не всегда специфически [35, 36]. Весьма необычным, но иногда удобным восстановителем является циклогексен в присутствии палладия [37]



Необычным восстановителем для ароматических нитросоединений, приводящим одновременно к хлорированию, оказался безводный хлорид олова(II) [38]



Бисульфит натрия восстанавливает нитрогруппы до аминов, но может также давать сульфокислоту или сульфаминовую кислоту [39]. Общепринятый метод электролитического восстановления позволяет получать амины с выходами 80—90% [40]. Если подщелачивать раствор у катода и не давать промежуточным азоксисоединениям выделяться из раствора, то электролитическое восстановление нитросоединений приводит к образованию гидразосоединений [41]

$$ArNO_2 \longrightarrow ArNHNHAr$$

Химический метод получения гидразобензолов из нитросоединений состоит в применении цинковой пыли и едкого натра. Для восстановления N-окиси-4-нитропиридина до соответствующего гидроксиламина был использован [42] фенилгидразин, хотя обычным реагентом для такого восстановления служит цинк и хлористый аммоний [43].

Рассмотренные выше реагенты никоим образом не исчерпывают всех возможных восстановителей для нитросоединений. Так, например, анилин с выходом 65% получают нагреванием нитробензола с изопропиловым спиртом и твердым едким натром [44].

а) Получение хлоргидрата 4-аминодифенила (90—92%; 100 г 4-нитродифенила в 100 мл бензола и 200 г порошкообразного железа (предварительно обработанного 35 мл концентрированной соляной кислоты и затем высушенного) перемешивают и нагревают до кипе-

ния; затем добавляют 1 мл воды и после осветления бензольного слоя добавляют новую порцию воды; всего добавляют 26 мл воды. Смесь центрифугируют, бензольный слой отделяют и окись железа экстрагируют еще 100 мл бензола; объединенные бензольные слои обрабатывают 220 мл концентрированной соляной кислоты и отфильтровывают хлоргидрат амина) [45].

б) Получение гидрата трихлоргидрата-1,2,3,5-тетрааминобензола (95%; к смеси 20 г хлористого цинка со 100 мл концентрированной соляной кислоты добавляют гранулированный цинк, а затем 1 г амида пикриновой кислоты; по мере исчезновения желтой окраски раствора добавляют новую порцию амида до полного восстановления 50 г этого вещества. Если восстановление замедляется, добавляют еще гранулированного цинка. Суспензию кристаллов декантируют с избытка непрореагировавшего цинка и промывают соляной кислотой) [46].

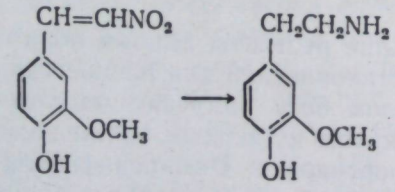
в) Получение *п-трет*-бутиланилина. 0,05 моля *п*-нитро-*трет*-бутилбензола в 125 мл спирта восстанавливают в аппарате Буржесса — Парра при давлении водорода 3,5 атм в присутствии 0,1 г окиси платины. После восстановления раствор декантируют, а платину оставляют в колбе, где происходит восстановление. Затем добавляют новую порцию, состоящую из 0,05 моля *п*-нитро-*трет*-бутилбензола в 125 мл спирта, и повторяют восстановление. Эту процедуру повторяют 10 раз. Продолжительность восстановления составляет 15 мин для первой загрузки, а для десятой загрузки оно увеличивается до 60 мин. Выход аминосоединения практически количественный [47].

г) Другие примеры. *1) 2,4-Диаминотолуол* (74% из 2,4-динитротолуола, железа, этилового спирта и соляной кислоты) [48].

2) γ-Аминовалериановая кислота (98% из γ-нитровалериановой кислоты в этиловом спирте и водорода с использованием 3 молей платинового катализатора Адамса) [49].

3) Диметилацеталь м-аминобензальдегида (67—78% из диметилацеталя *м*-нитробензальдегида в безводном метиловом спирте и водорода под давлением 70 атм и нагревании при температуре 40—70 °С в течение примерно 1,5 ч с использованием никеля Ренея) [50].

4) 4-Окси-3-метоксифенил-β-этиламин (выход в виде пикрата



80% из 4-окси-3-метокси-β-нитростирола в абсолютном эфире и алюмогидрида лития в аппарате Сокслета) [51].

5) 2-Аминофлуорен (78—82% из 2-нитрофлуорена в водно-спиртовом растворе и цинковой пыли с добавлением небольшого количества хлористого кальция [25]; восстановление 2-нитрофлуорена гидразином со следами активированного угля, пропитанного палладием, дает выход 93—96%) [28].

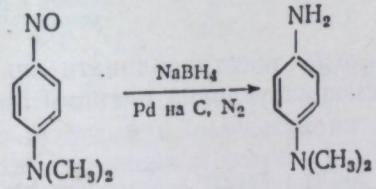
6) 2-Амино-4-нитрофенол (58—61% из 2,4-динитрофенола, сульфида натрия и хлорида аммония в аммиачном растворе при 80—85 °С) [32].

7) 2,5-Дихлоранилин (99,5% из 2,5-дихлорнитробензола в метиловом спирте и водорода при давлении 34—54 атм и 85 °С с использованием 5% сульфида платины на активированном угле) [19].

2. ИЗ НИТРОЗО, АЗО, ГИДРАЗИНО, АЗИДО ИЛИ РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

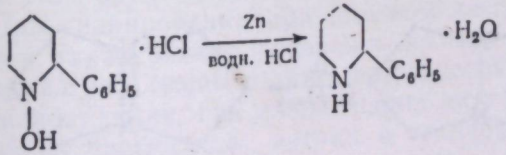
Поскольку нитрозо- и гидроксиламиносоединения промежуточно образуются при восстановлении нитросоединений в амины, для их восстановления можно применять те же самые восстановители. Обычно для восстановления этих и других перечисленных в заглавии соединений, используются водород в присутствии платины или никеля Ренея, гидриды металлов (например, алюмогидрид лития), гидразин, гидросульфит натрия и т. д. Поскольку эти методы синтеза большого значения не имеют, рассмотрены просто примеры для каждого класса соединений.

Из нитрозосоединений [52]



п-аминодиметиланилин, 93%

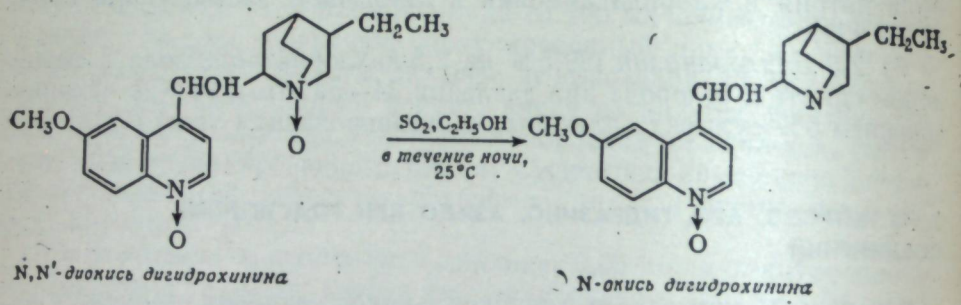
Из гидроксиламинов [53]



2-фенилпиперидин, 92%

Из N-окисей

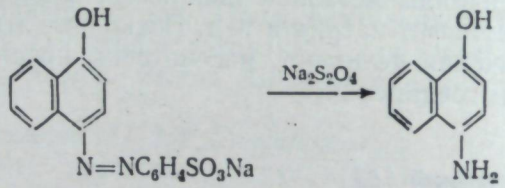
N-Окиси третичных аминов легко восстаналиваются палладием и водородом, треххлористым фосфором и трифенилфосфином [54]; замечательная избирательность была обнаружена при восстановлении алифатической N-окиси в присутствии ароматической N-окис



N,N'-диокись дигидрохинина — *N-окись дигидрохинина*

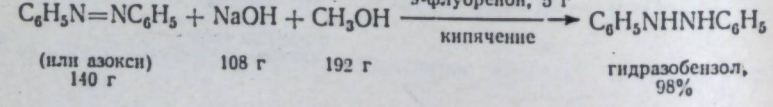
[55]. Этот синтез был осуществлен с выходом 86% [56].

Из азосоединений [57]

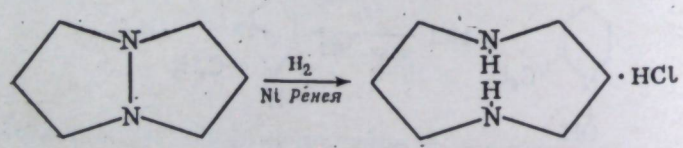


4-аминонафтол-1, 72—75% в расчете на исходный нафтол-1

Азосоединения можно восстанавливать до гидразосоединений в условиях, напоминающих условия реакции Меервейна — Пондорфа [58]

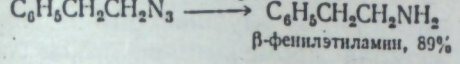


Из гидразинов [59]

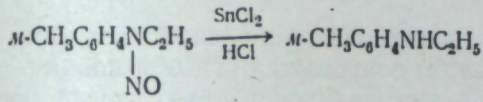


хлоргидрат 1,5-диазациклооктана, 89%

Из азидов [60]



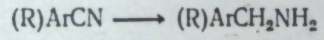
Из нитрозаминов [61]



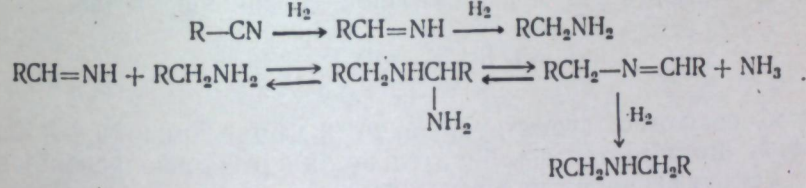
N-этил-м-толуидин, 63—66% из м-толуидина

Этим методом пользуются на последней стадии при очистке вторичных аминов.

3. ИЗ НИТРИЛОВ

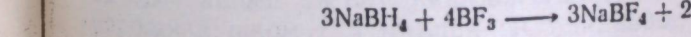


Металлы в водных растворах кислот не подходят для восстановления нитрилов, поскольку при этом происходит гидролиз с образованием карбоновых кислот. В этом случае в основном применяют два реагента: водород в присутствии катализатора и гидриды металлов. Каталитический метод осложняется тем, что образующийся первоначально имин реагирует с первичным амином, образуя вторичные амины



Эту трудность можно преодолеть, осуществляя каталитическое восстановление при низком давлении и используя никель Ренея в кислом растворителе, например ангидриде уксусной кислоты, с ацетатом натрия в качестве сокатализатора, который удаляет первичный амин в виде соли или производного ацетамида [62]. При восстановлении с помощью родия на окиси алюминия (также при низком давлении) для предотвращения образования вторичного амина используют аммиак [63]. Из этих двух методов, по-видимому, следует предпочесть первый. При гидрировании при высоком давлении для смещения равновесия также можно добавлять избыток аммиака или же применять родий с небольшим количеством гидроокиси лития [64].

Гидриды металлов, такие, как алюмогидрид лития, или диборан [65], получаемый из боргидрида натрия и трехфтористого бора,



являются удовлетворительными реагентами для восстановления нитрилов до аминов. Применение хлористого алюминия в сочетании с алюмогидридом лития (1 : 1) улучшает выход [66]. При восстановлении гидридом металла промежуточно образуется соль имина,

$$ArC{\equiv}N \xrightarrow{LiAlH_4} [ArCH{=}N{-}\overline{A}lH_3] \xrightarrow[H_3O^+]{LiAlH_4} ArCH_2NH_2$$

которая при дальнейшем восстановлении дает амин. Гидролиз соли имина должен был бы сопровождаться образованием альдегида, что и имеет место при восстановлении триэтоксиалюмогидридом лития (гл. 10 «Альдегиды», разд. Б.4). По реакции восстановления Стефана, осуществляемой с помощью двухлористого олова и соляной кислоты, вероятно, образуется аналогичное промежуточное соединение, которое при гидролизе также дает альдегид (гл. 10 «Альдегиды», разд. Б.6), но иногда это соединение восстанавливается дальше [67] с образованием амина. Для получения низкокипящих (т. кип. ниже 117 °С) аминов, по-видимому, следует предпочесть алюмогидрид лития (пример а). При получении из нитрилов высокомолекулярных аминов некоторые преимущества, очевидно, имеет гидрид алюминия, поскольку при этом не образуются анионы нитрилов

$$RCH_2CN \longrightarrow \overline{R}CHCN$$

(пример б), что сопровождалось бы побочными реакциями.

Диборан легко восстанавливает нитрилы при комнатной температуре, вероятно, через промежуточное соединение I [68]

$$RCN + BH_3 \longrightarrow \underset{I}{[RCH_2NBH]}$$

которое, возможно, существует также в форме триалкилборазина. Действие этого реагента избирательно, и его можно использовать для восстановления нитрилов, не вовлекая в реакцию нитро- или сложноэфирных групп. Из этого промежуточного соединения не образуется сколько-нибудь заметного количества альдегида.

Недавно был опубликован новый метод превращения нитрилов во вторичные амины по следующей схеме (пример в.*6*):

$$RC{\equiv}N + (C_2H_5O)_2\overset{+}{C}H\overline{B}F_4 \longrightarrow RC{\equiv}\overset{+}{N}C_2H_5\overline{B}F_4 \xrightarrow{CH_3OH}$$

$$\longrightarrow RC(OCH_3){=}NC_2H_5 \xrightarrow{NaBH_4} RCH_2NHC_2H_5$$

Гомопиперазин и его монометилпроизводные можно получить каталитическим восстановлением N-(2-цианэтил)этилендиаминов (пример в.*8*).

а) Получение β,β-дидейтеробутиламина (86%; 1моль α,α-дидейтеробутиронитрила добавляют по каплям к 1 молю алюмодейтерида лития в 500 мл диэтилового эфира диэтиленгликоля при температуре 5—70 °С с последующим сольволизом бутоксиэтанолом и перегонкой) [69].

б) Получение 2,2-дифенилэтиламина (91%; к 0,266 моля алюмогидрида лития в тетрагидрофуране, обработанного 13,03 г 100%-ной серной кислоты для образования AlH_3, добавляют по каплям раствор 0,2 моля дифенилацетонитрила в тетрагидрофуране) [70]; (см. пример в.*4*, где описан другой метод применения алюмогидрида лития).

в) Другие примеры. *1) Декаметилендиамин* (1,10-декандиамин) [79—80% из динитрила себациновой кислоты в 95%-ном этиловом спирте, жидкого аммиака (6—8 молей на моль динитрила) и водорода (давление 105 атм) в присутствии никеля Ренея при 110—125 °С] [71].

2) β-Фенилэтиламин (97% в виде ацетилпроизводного гидрированием фенилацетонитрила в уксусном ангидриде в присутствии никеля Ренея и ацетата натрия в качестве сокатализатора в течение 45—60 мин при 50 °С и давлении 3,5 атм) [62].

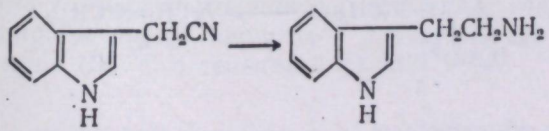
3) Хлоргидрат п-(2,3,5,6-тетраметилбензоил)бензиламина (87%; раствор *п*-цианбензоилдурола в хлороформе добавляют к смеси двухлористого олова, хлористого водорода и эфира при комнатной температуре) [67].

4) 2,2-Дифенилэтиламин (91% из дифенилацетонитрила, алюмогидрида лития и хлористого алюминия в эфире) [66].

5) Хлоргидрат м-нитробензиламина (88% из растворенного в тетрагидрофуране *м*-нитробензонитрила, диборана, полученного из боргидрида натрия и эфирата трехфтористого бора, и хлористого водорода) [65].

6) Амилэтиламин (выход 76% в виде хлоргидрата; 9 ммолей нитрила валериановой кислоты и 18 ммолей тетрафторбората диэтоксикарбония $(C_2H_5O)_2\overset{+}{C}H\overline{B}F_4$, получаемого из этилового эфира ортомуравьиной кислоты и трехфтористого бора, кипятят в течение 19 ч в хлористом метилене; затем смесь охлаждают, упаривают, остаток растворяют в 20 мл метилового спирта, осторожно обрабатывают 2 г боргидрида натрия и перемешивают 1 ч при 0 °С; после этого смесь подкисляют до pH 1, упаривают, подщелачивают и экстрагируют) [72].

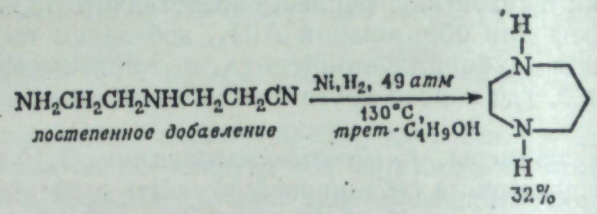
7) Триптамин (78% восстановлением 3-индолацетонитрила в



спиртовом растворе аммиака водородом под давлением 2,5 атм в присутствии родия на окиси алюминия при 25 °С в течение 2 ч;

вероятно, это самый подходящий каталитический метод восстановления указанного нитрила) [63].

8) Гомопиперазин.



Остаток представляет собой восстановленный высококипящий ациклический триамин [73].

4. ИЗ АМИДОВ, ГИДРАЗИДОВ ИЛИ ИЗОЦИАНАТОВ

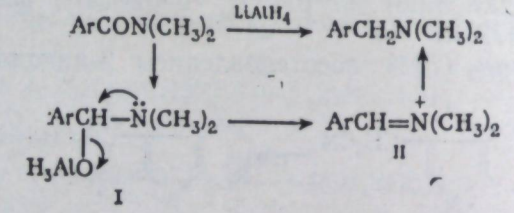
$$(R)ArCONH_2 \xrightarrow{LiAlH_4} (R)ArCH_2NH_2$$

$$(R)ArCONHNH_2 \xrightarrow{LiAlH_4} (R)ArCH_2NH_2$$

$$(R)ArN{=}C{=}O \xrightarrow{LiAlH_4} (R)ArNHCH_3$$

Как и следует ожидать, амины гораздо чаще получают из амидов, а не из гидразидов кислот. Для восстановления амидов в основном применяется гидрид металла, например алюмогидрид лития [74]. Как правило, эта реакция приводит к образованию амина с тем же числом атомов углерода. Однако, если применять ограниченное количество алюмогидрида лития или менее активный восстановитель, например диэтокси- или триэтоксиалюмогидрид лития; можно получить некоторое количество альдегида (гл. 10 «Альдегиды», разд. Б.4). Амиды — производные этиленимина [75], карбазола [76], N-метиланилина [77] и имидазола [78] — дают значительные выходы альдегида.

Механизм реакции для замещенных амидов [79] можно представить следующим образом:



При гидролизе образующегося в качестве промежуточного соединения геминального аминоспирта I может получиться альдегид. Однако если в процессе реакции образуется соль арилидендиметиламмония II, то последующее восстановление приводит к образованию амина.

В последнее время показано [80], что диборан является эффективным агентом для восстановления амидов первичных и вторичных аминов. Восстановление в тетрагидрофуране при низкой температуре требует от 1 до 8 ч и дает для ряда амидов выходы от 79 до 98%, что было определено газохроматографическим анализом, выделением пикратов или титрованием. Восстановление ряда 2,6-пиперазиндионов дибораном дает пиперазины с выходами около 60% [81]. Восстановление амидных групп дибораном в присутствии сложноэфирных групп, по-видимому, осуществляется избирательно [82].

Реже в качестве восстановителя используют натрий и этиловый спирт и водород в присутствии хромита меди [83].

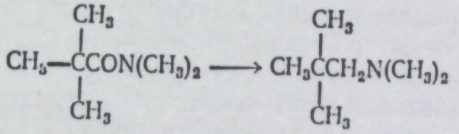
Восстановление изоцианатов алюмогидридом лития приводит к разрыву связи углерод — кислород с образованием метиламинов [84].

$$RNCO \xrightarrow{3LiAlH_4} LiAl[NR(CH_3)]_4 \xrightarrow{4H_2O} 4RNHCH_3$$

В трех случаях по этой реакции получены выходы 78—90%.

а) Получение N,N-диметилциклогексилметиламина (88% из амида N,N-диметилциклогексанкарбоновой кислоты и алюмогидрида лития в безводном эфире при кипячении в течение 16 ч) [85].

б) Другие примеры. *1) Диметилнеопентиламин*

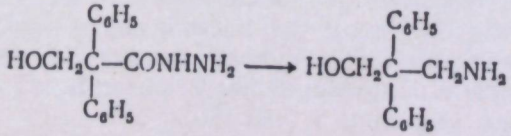


(79% присоединением амида N,N-диметилтриметилуксусной кислоты к борану в тетрагидрофуране при 0 °С с последующим кипячением в течение 1 ч) [80].

2) Децциламин (90% из амида каприновой кислоты гидрированием в присутствии стабилизированного BaO хромита меди в жидком аммиаке при 350 °С и 411 атм; в отсутствие жидкого аммиака получено 73% дидециламина) [83].

3) Лаурилметиламин (81—95% из N-метиламида лауриновой кислоты и алюмогидрида лития в эфире в аппарате Сокслета) [86].

4) 3-Амино-2,2-дифенилпропанол-1 (68% из гидразида α,α-дифенил-β-оксипропионовой кислоты и алюмогидрида лития в этилморфолине при 100 °С в течение 4 ч) [87].

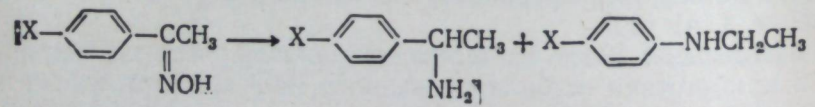


5. ИЗ ОКСИМОВ ИЛИ ГИДРАЗОНОВ

$$(R)ArCH{=}NOH \xrightarrow[Pt]{H_2} (R)ArCH_2NH_2$$

$$(R)ArCH{=}NNH_2 \xrightarrow[Pt]{H_2} (R)ArCH_2NH_2$$

Как оксимы, так и гидразоны можно восстановить до аминов. Восстановление оксимов — более распространенная реакция, чем восстановление гидразонов. Для восстановления применяют восстановители четырех основных типов: активный металл или амальгаму натрия и кислоту; водород с такими катализаторами, как платина или палладий на угле или окиси алюминия и никель Ренея; гидриды металлов, например алюмогидрид лития, и, наконец, натрий и спирт. Обычно идет прямое восстановление; выходы, как правило, составляют около 80% или выше. Следует упомянуть о нескольких специальных восстановителях. При восстановлении трудновосстанавливаемых α-оксиминокарбоновых кислот [88] предпочтение отдается двухлористому олову в соляной кислоте, а кетоксимы более успешно восстанавливаются цинковой пылью и ацетатом аммония в концентрированном водном растворе аммиака и этиловом спирте (а не металлами в растворе кислот) [89]. Гидрирование при низком давлении довольно успешно проходит в присутствии никеля Ренея в 95%-ном этиловом спирте, однако получаемые при этом выходы низки из-за гидролиза оксима с образованием кетона [90]. Оксим циклогептанона легко восстанавливается до амина гидрированием при низком давлении в присутствии родия на окиси алюминия [91]. При восстановлении оксимов фенилкетонов алюмогидридом лития получают как первичный (I), так и вторичный (II) амины [92]. Выход амина II возрастает при увеличении электронодонорной способности заместителя X, находящегося в *пара*-положении. Этот эффект ана-



II

логичен эффектам, наблюдаемым при перегруппировке Бекмана в оксимах.

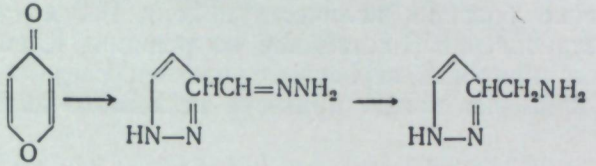
а) Получение *н*-гептиламина (60—73% из гептальдоксима, натрия и этилового спирта при кипячении) [93].

б) Другие примеры. *1) 2,2-Дифенилциклогексиламин* (80% из оксима 2,2-дифенилциклогексанона в смеси безводного изопропилового и этилового эфиров при добавлении его по каплям к суспензии алюмогидрида лития в этом же растворителе) [94].

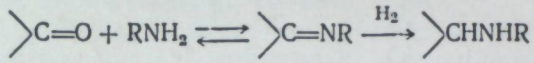
2) 2-Аминопентан (85% гидрированием оксима пентанона-2 в 95%-ном этиловом спирте никелем Ренея при комнатной температуре и начальном давлении 3 атм) [90].

3) Бензгидриламин (91% кипячением оксима бензофенона с цинковой пылью и ацетатом аммония в концентрированном растворе аммиака и этиловом спирте) [89].

4) 3-β-Аминоэтилпиразол (81% восстановлением γ-пирона через соответствующий гидразон водородом в жидком аммиаке на никеле Ренея при 90 °С и давлении 105 атм) [95]



6. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И АМИНОВ (ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ АЛКИЛИРОВАНИЕ)



I

Карбонильное соединение можно смешать с амином (или аммиаком) и восстанавливать непосредственно в смеси [96] или выделить и восстановить азометин I, если он стабилен [97]. Такой метод синтеза — один из лучших методов получения вторичных аминов из кетонов и первичных аминов. Реакция является общей, поскольку аммиак, первичные и вторичные амины (а также такие соединения, как нитропроизводные, восстановленные до аминов) можно подвергать восстановительному алкилированию как альдегидами, так и кетонами. Реакция с альдегидами и аммиаком или первичными аминами может идти дальше, давая смесь первичных, вторичных и третичных аминов. При алкилировании вторичного амина промежуточно образуется диамин или енамин

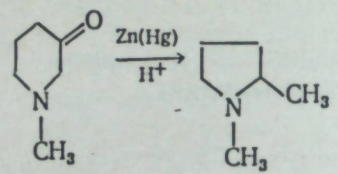
$$RCH_2CH[NR'_2]_2 \quad \text{или} \quad RCH{=}CHNR'_2$$

В этой реакции в качестве восстановителя чаще всего используется водород над платиной или никелем Ренея [98]; можно применять также натрий, амальгаму натрия или гидриды металлов в спирте [99, 100], диметиламиноборан [101] или цинк и кислоту. При электролитическом восстановлении можно применять катоды, изготовленные из свинца или меди [102—104]. С амальгамой алюминия бензальбутилимин образует значительные количества этилендиамина в результате димеризации, аналогичной реакции пинаконового восстановления [105]. Выходы существенно колеблются. Наиболее устойчивые высокие выходы, по имеющимся сведениям, дает применение в качестве восстановителей гидридов металлов [99, 100] и диметиламиноборана [101]. При реакции алюмогидрида лития [100] с рядом бензгидрилидениминов и родственными соединениями выходы составляют от 71 до 94%; при взаимодействии боргидрида

натрия [99] с рядом соединений типа N-бензилиденанилина — от 83 до 98%, а для диметиламиноборана [101] с N-бензилиденанилином и его производными — от 71 до 97%.

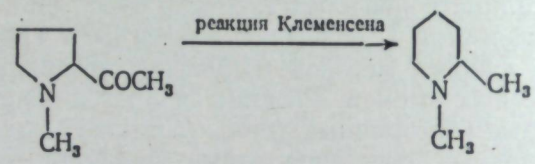
С помощью никеля Ренея карбонильные соединения можно получать из спиртов [106]. Следовательно, при кипячении спирта и амина можно получить основание Шиффа и восстановить его в присутствии довольно больших количеств никеля Ренея (пример **6.4**).

При восстановлении β-кетаминов по реакции Клеменсена происходит перегруппировка, вероятно, с участием соседних групп [107]. В качестве примеров можно привести несколько реакций такого типа:



[108]

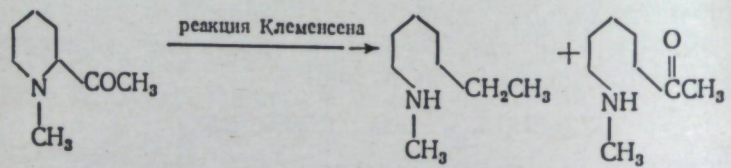
1,2-диметилпирролидин, 60%



[109]

90 мг

1,2-диметилпиперидин, 85 мг в виде пикрата



[109,110]

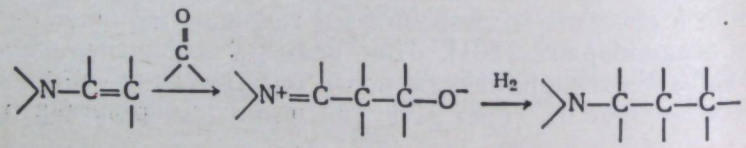
3,45 г

метил-*н*-гептиламин, 0,52 г

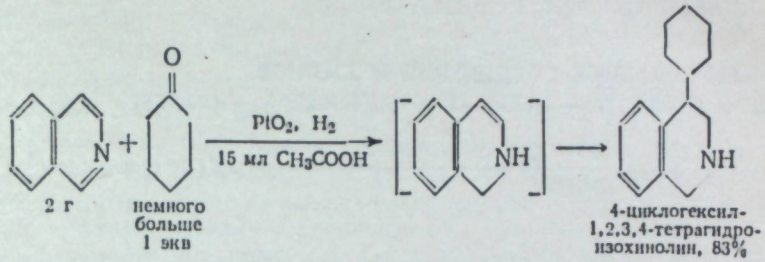
7-метиламиногептанон-2, 0,92 г

3-Кетохинуклидин при восстановлении по Клеменсену не перегруппировывается [111].

Интересно рассмотреть восстановительное алкилирование енамина и карбонильного соединения, которое должно было бы привести к образованию амина, алкилированного у β-углеродного атома



Такой енамин образуется in situ и с кетонами дает предсказанный продукт гидрирования [112]



2 г

немного больше 1 экв

4-циклогексил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, 83%

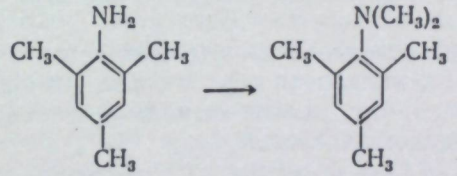
Однако известен случай, когда в этой реакции был получен низкий выход [113].

а) Получение бензиламина (89% из бензальдегида, аммиака и водорода при давлении 90 атм и умеренной температуре в присутствии никеля Ренея в течение 30 мин) [114].

б) Другие примеры. *1) Фенилизопропиламин* (91% из анилина, боргидрида натрия, ацетона, тригидрата ацетата натрия и уксусной кислоты) [115].

2) 2-Изопропиламиноэтанол (94—95% из этаноламина и ацетона в абсолютном этиловом спирте гидрированием под давлением 1,75 атм в присутствии платины) [116].

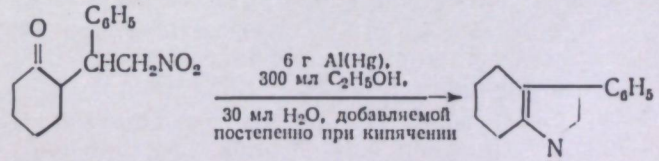
3) N,N-*Диметилмезидин* (70% из 0,075 моля мезидина, 0,23 моля 40%-ного водного раствора формальдегида и 1,53 моля амальгамированного цинка в смеси ледяной уксусной и соляной кислот) [103].



4) N-*Этил-2-нафтиламин* (82% кипячением 0,1 моля 2-нафтиламина и 40 г влажного никеля Ренея в течение 4 ч в 100 мл 95%-ного этилового спирта; в этих же условиях изопропиловый спирт и анилин дают только 50%-ный выход N-изопропиланилина) [117].

5) N-*Метил-2,3-диметоксибензиламин* (86—93% из 0,25 моля 2,3-диметоксибензальдегида, 0,75 моля водного метиламина в этиловом спирте и 0,25 моля водорода в присутствии катализатора никеля Ренея W-6) [118].

6) 3-Фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидроиндол [119].



24,7 г

60%

7) Фенилбензиламин (97% кипячением N-бензилиденанилина в 5—10%-ном растворе метилового спирта и $NaBH_4$ в течение 15 мин при тщательном перемешивании) [99].

7. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И АМИНОВ (РЕАКЦИЯ ЛЕЙКАРТА — ВАЛЛАХА И ЭШВЕЙЛЕРА — КЛАРКЕ)

$$R_2CO \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ HCOONH_4\ (\text{или } HCONH_2),\ HCOOH} R_2CHNH_2 + CO_2$$

реакция Лейкарта—Валлаха

$$\underset{\text{избыток}}{RNH_2 + H_2CO} + HCOOH \longrightarrow \underset{\text{реакция Эшвейлера—Кларке}}{RN(CH_3)_2} + CO_2$$

Эти реакции [120, 121] являются эффективными методами получения аминов. Реакцию Лейкарта — Валлаха можно использовать для получения первичных, вторичных и третичных аминов в зависимости от взятого исходного амина: аммиак для первичных, алкиламин для вторичных и диалкиламин для третичных аминов. Учитывая результаты, полученные в более жестких условиях (пример **б**), этому методу следует отдать предпочтение при получении аминов из циклических кетонов и сравнительно мало стерически затрудненных ациклических кетонов. Реакция Кларке — Эшвейлера также удобна для получения аминов, но она ограничивается получением третичных аминов, содержащих по крайней мере одну метильную группу.

Механизмы этих реакций окончательно не выяснены, но, вне всякого сомнения, они включают образование основания Шиффа или *гем*-диаминосоединений с диалкиламинами с последующим восстановлением муравьиной кислотой:

$$RNH_2 + \rangle C{=}O \rightleftharpoons RNHC(OH)\langle \xrightarrow[-H_2O]{} RN{=}C\langle$$

или

$$R_2NH + \rangle C{=}O \rightleftharpoons R_2NC(OH)\langle \xrightarrow[R_2NH]{-H_2O} (R_2N)_2C\langle$$

На первую гетеролитическую стадию оказывает влияние катализатор, однако на вторую стадию восстановления, являющуюся гомолитической, больше всего влияет нагревание.

В литературе описано много вариантов этих методов. Так, например, муравьиная кислота приводит к получению более высоких выходов при метилировании аминов формальдегидом [122] и при образовании пиренметиламинов из карбоксальдегида и формамида [123]. Однако метилирование аммиака с образованием триметиламина может быть осуществлено с хорошим выходом без добавления муравьиной кислоты (пример **в.***4*). Кроме того, щелочные катализаторы, например пиридин, аммиак или мочевина, в присутствии

скелетного никеля ускоряют реакцию и приводят к преимущественному образованию вторичных аминов [124]. Иногда в качестве катализатора применяют хлористый магний [125].

Среди множества реагентов, применяемых для реакции Лейкарта, невозможно назвать самый эффективный. С аммиаком или амином и муравьиной кислотой получают более высокие выходы, чем с муравьинокислым аммонием. Реагент, состоящий из смеси муравьинокислого аммония с формамидом, превосходит безводный формамид [126]. При взаимодействии с кетонами разных типов в присутствии этого смешанного реагента выходы составляли от 52 до 85%. В некоторых случаях лучше всего применять формамид или муравьинокислый аммоний, к которым добавлена муравьиная кислота в количестве, достаточном как для создания кислотной среды, так и для осуществления восстановления [127]. С другой стороны, как уже указывалось, щелочные катализаторы в присутствии никеля Ренея ускоряют реакцию и приводят к образованию преимущественно вторичного амина [124]. Так, например, мочевина, муравьиная кислота, циклогексанон и скелетный никель дают дициклогексиламин с выходом 85%, но и смесь муравьинокислого аммония с формамидом, муравьиной кислотой и никелем Ренея при взаимодействии с тем же самым кетоном дает циклогексиламин с выходом 85% (пример **в.***1*) [124].

Для получения первичных аминов по реакции Лейкарта — Валлаха обычно берут одну часть карбонильного соединения на четыре или пять частей муравьинокислого аммония или формамида. Избыток муравьинокислого аммония служит для подавления образования вторичных или третичных аминов.

В эту реакцию вступает множество самых разных альдегидов и кетонов иногда с удовлетворительными, а иногда и с неудовлетворительными результатами. Некоторые примеры успешного проведения реакции, взятые из работы [120] (если не указана ссылка на другой источник), приведены ниже. Формальдегид склонен образовывать третичные амины с аммиаком, первичными и вторичными аминами. Бензальдегид с муравьинокислым аммонием дает смесь первичных, вторичных и третичных аминов, но с пиперазином и муравьиной кислотой он дает N,N′-дибензилпиперазин с выходом 84% [128]. Алифатические кетоны образуют первичные амины с выходами от 30 до 80%. При взаимодействии ряда алифатических и ароматических кетонов, аммиака и муравьиной кислоты получены выходы от 50 до 85%. Замена первичного или вторичного амина аммиаком обеспечивает получение удовлетворительных выходов вторичных или третичных аминов. Как уже указывалось, циклогексанон можно удовлетворительно превратить в соответствующий первичный или вторичный амин [124].

а) Получение α-фенилэтиламина (α-метилбензиламина) (60—66% из ацетофенона и муравьинокислого аммония при нагревании до 180—185 °С) [129].

б) Получение циклооктилдиметиламина. Смесь 0,79 моля циклооктанона и 100 г муравьиной кислоты и 175 г диметилформамида нагревают до 190 °С в автоклаве со стеклянной футеровкой (стеклянная футеровка играет существенную роль) в течение 16 ч, охлаждают и выливают в минеральную кислоту. После удаления циклооктанола из кислого раствора экстракцией эфиром кислый раствор подщелачивают и нерастворимое масло экстрагируют эфиром и перегоняют; при этом получают желаемый продукт с выходом 75%. Стерически затрудненные кетоны, например бензофенон, гептанон-4 и α-тетралон, при аналогичной обработке дают плохие выходы соответствующих аминов [130].

в) Другие примеры. *1) Циклогексиламин* (85% в виде хлоргидрата из циклогексанона, смеси муравьинокислого аммония и формамида, муравьиной кислоты и скелетного никеля) [124].

2) Диметил-3,5,5-триметилгексиламин (84% из 3,5,5-триметилгексальдегида и муравьинокислого диметиламина при нагревании до 60 °С в течение 1 ч, а затем в течение 1 ч на паровой бане) [131].

3) N-(1-Пиренилметил)морфолин (95% в виде хлоргидрата из морфолина и 90%-ной муравьиной кислоты при нагревании до 200 °С с последующим добавлением 1-пиренкарбоксальдегида и новой порции 90%-ной муравьиной кислоты) [123].

4) Триметиламин (85—90% из хлористого аммония и параформальдегида при постепенном нагревании до 160 °С и выдерживании при этой температуре до прекращения выделения углекислого газа) [132].

$$(CH_2O)_n \xrightarrow{NH_4Cl} (CH_3)_3N\cdot HCl \longrightarrow (CH_3)_3N$$

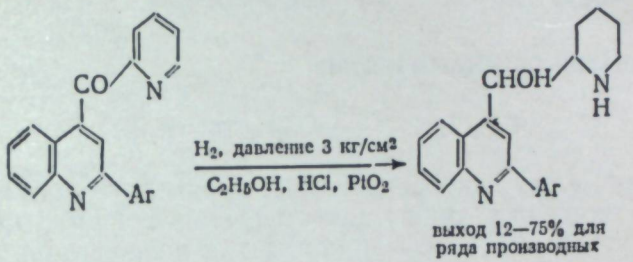
8. ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ АЗОСОЕДИНЕНИЙ

Каталитическое гидрирование позволяет получать такие соединения, как пиперидин из пиридина и пирролидин из пиррола. Частичное гидрирование приводит к образованию дигидро- и тетрагидросоединений, однако трудно дать общие рекомендации относительно лучших реагентов или условий проведения таких реакций восстановления. Эта тема настолько обширна, что здесь будут сделаны только некоторые замечания и приведены лишь некоторые ссылки [133—135].

В очень многих случаях пиридиновое кольцо восстанавливается легче, чем бензольное. Так, например, и каталитические, и химические методы в качестве основного продукта частичного восстановления хинолина дают 1,2,3,4-тетрагидрохинолин (пример а). Однако можно получить небольшое количество 5,6,7,8-тетрагидрохинолина, если ацетилировать высококипящую фракцию и выделить основную часть [136].

Тетрагидрохинолин можно получить также по видоизмененной реакции Лейкарта (разд. А.7) при более высоких температурах

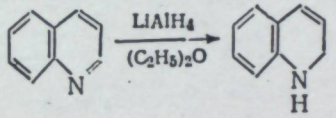
(пример б). Другим замечательным примером является избирательное восстановление пиридинового кольца в ряду 4-(2-фенилхинолин)-2-пиридилкетонов [137]



выход 12—75% для ряда производных

Инертность хинолинового кольца по отношению к восстановлению можно приписать наличию фенильного заместителя в положении 2, поскольку один из авторов не отмечал такой селективности при наличии фенильного заместителя в положении 8.

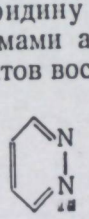
Для получения дигидропроизводных чаще всего применяют алюмогидрид лития в эфире [138]



1,2-дигидрохинолин, 91%

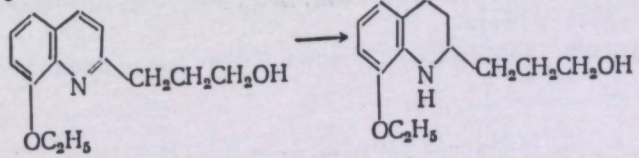
Однако в определенных случаях применяется каталитическое восстановление [139]. Образующиеся дигидросоединения склонны к диспропорционированию.

Пиразины, хиноксалины и другие гетероциклические соединения ведут себя аналогично пиридину или хинолину, однако гетероциклические соединения с атомами азота, расположенными рядом, склонны к образованию продуктов восстановительного расщепления. Так, например, пиридазин



восстанавливается до тетраметилендиамина под действием натрия и спирта [140].

а) Получение 1,2,3,4-тетрагидро-2-(3-оксипропил)-8-этоксихинолина (96% при восстановлении соответствующего хинолина окиси платины в спирте при давлении водорода около 3 атм) [141].

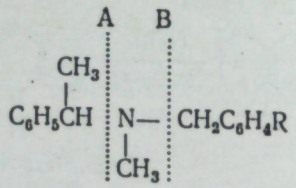


б) Получение 1,2,3,4-тетрагидрохинолина (выход не указан; из 0,1 моля хинолина, 86,5 г муравьинокислого триэтиламмония и 1 г никеля Ренея при нагревании до 160—170 °С и последующем гидролизе образующегося формамида) [142].

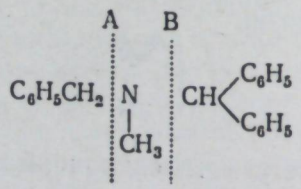
9. ИЗ БЕНЗИЛАМИНОВ (ГИДРОГЕНОЛИЗ)

$$C_6H_5CH_2NR_2 \xrightarrow[Pd/C]{H_2} C_6H_5CH_3 + R_2NH$$

По этому методу синтеза третичные амины превращаются во вторичные, а вторичные амины дают первичные. При гидрогенолизе в качестве катализатора обычно применяют палладий на угле [143—145] или никель Ренея [146]. Из аминов, содержащих одну бензильную группу, образуется толуол и амин с удовлетворительными выходами. Если в исходном амине имеются две бензильные группы, причем одна из них или обе имеют заместители, реакция осложняется, поскольку разрыв может происходить по двум направлениям: A и B.

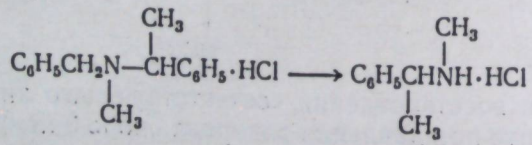


В литературе рассмотрено влияние различных заместителей в бензильных группах на направление разрыва [143—145]. Разрыв даже хлоргидрата исходного амина происходит иначе, чем разрыв свободного амина. Так, например, хлоргидрат бензгидрилбензилметиламина разрывается по направлению A с образованием бензгидрилметиламина с выходом 70%, а свободное основание разрывается по направлению B, давая 85% бензилметиламина [145].



В результате гидрогенолиза циклического 2,2-диметилэтиленимина в присутствии никеля Ренея был получен *трет*-бутиламин с выходом 75—82% [147].

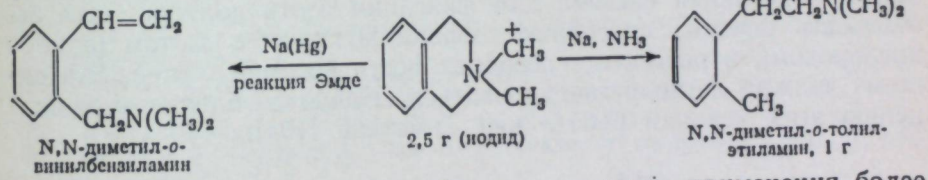
а) Получение хлоргидрата α-метилбензилметиламина. Хлоргидрат α-метилбензилбензилметиламина в этиловом спирте восстанавливают водородом в присутствии палладия на угле при избыточном давлении водорода (от 1,5 до 3 атм); восстановление считают завершенным, если в течение 30 мин давление упадет не более чем на 0,07 атм. Из реакционной смеси выделяют более 90% вторичного амина в виде хлоргидрата [145].



10. ИЗ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ (ГИДРОГЕНОЛИЗ)

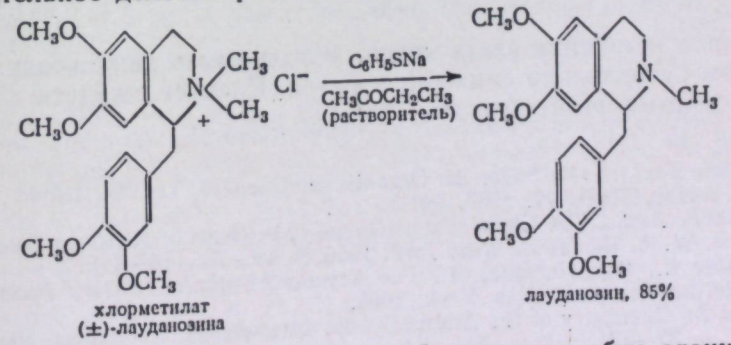
$$R_4\overset{+}{N} \xrightarrow{[H]} R_3N + RH$$

Этот метод синтеза удобен в тех случаях, когда требуется очистка третичного амина путем кристаллизации четвертичной соли или при получении четвертичной соли непосредственно в процессе синтеза. Наиболее подходящим реагентом для расщепления четвертичных солей, по-видимому, является алюмогидрид лития (пример а), но для этой же цели могут применяться и другие реагенты, которые иногда даже меняют направление расщепления. Примером может служить расщепление соли иодистого метила с N-метилтетрагидроизохинолином [148, 149] (гл. 1 «Алканы, циклоалканы и арены», разд. А.4):



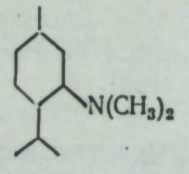
Более простым реагентом, требующим, однако, применения более высокой температуры, является смесь муравьинокислого калия и муравьиной кислоты (пример б).

Тиофенокись натрия — единственный реагент, который ведет избирательное деметилирование, не затрагивая метоксигрупп [150]



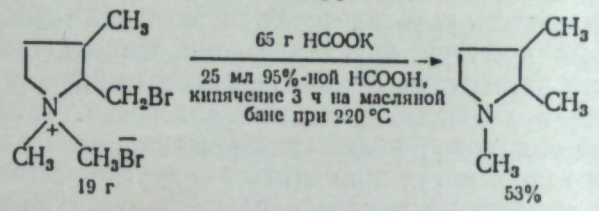
Следует, однако, отметить, что в этой реакции любые сложноэфирные группы превращаются в тиофенилпроизводное соответствующей карбоновой кислоты [151].

а) Получение диметилнеоментиламина. Соль, полученную из иодистого метила и изображенного ниже соединения, кипятят с 5 экв алюмогидрида лития в тетрагидрофуране в течение 24 ч; при



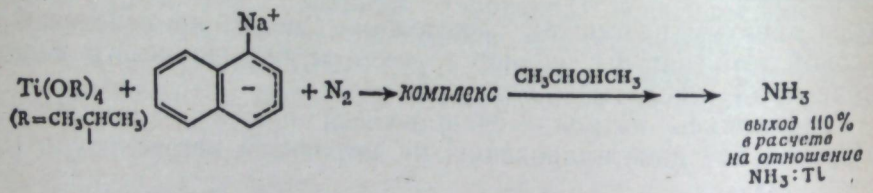
этом получают соответствующий третичный амин с выходом 74% [152].

б) Получение 1,2,3-триметилпирролидина [153].



11. ИЗ АЗОТА (ФИКСАЦИЯ)

Фиксация азота остается одной из главных проблем органической химии. Идеальная система для фиксации азота должна была бы содержать центры, способные координироваться с азотом (а не с кислородом), и реагенты, способные вести восстановление. Эта система должна легко регенерироваться. Наиболее близка к выполнению этих условий работа ван Тамелена [154]:



В качестве источника азота можно использовать даже воздух, хотя при этом существенно снижается выход. Следует ожидать дальнейшего развития этой области [155].

1. *Houben-Weyl*, in «Methoden der Organischen Chemie», Vol. 11, 4th ed., G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, Pt. 1.
2. *Smith P. A. S.*, The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds, Vol. I, W. A. Benjamin, New York, 1965, p. 60—78, 115—122.
3. *Spialter L., Pappalardo J. A.*, The Acyclic Aliphatic Tertiary Amines, The Macmillan Company, New York, 1965.
4. *Patai S.*, Chemistry of the Amino Group, Interscience Publishers, New York, 1968, p. 37—77
5. *McConaghy J. S., Jr., Lwowski L.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 2357 (1967).
6. *Schröter R.*, [1], p. 360.
7. *Smith H. E. et al.*, J. Org. Chem., 31, 684 (1966).

8. *Бек И., Айди В.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 551.
9. *Morgan G. T., Harrison H. A.*, Soc. Chem. Ind. (London), 49, 413T (1930).
10. *Augustine R. L.*, Catalytic Hydrogenation, Marcel Dekker, New York, 1965, p. 91—102.
11. *Rylander P. N.*, Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals, Academic Press, New York, 1967, p. 168—203.
12. *Аллен Ч., Ван Аллан Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 66.
13. [10] p. 35, 152.
14. *Brown H. C., Sivasankaran K.*, J. Am. Chem. Soc., 84, 2828 (1962).
15. [10] p. 36, 152.
16. *Berson J. A., Cohen T.*, J. Org. Chem., 20, 1461 (1955).
17. *Freifelder M.*, J. Am. Chem. Soc., 82, 2386 (1960).
18. [10], p. 39.
19. *Dowell F. S., Greenfield H.*, J. Am. Chem. Soc., 87, 2767 (1965).
20. *Shechter H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 74, 3664 (1952).
21. *Neilson T. et al.*, J. Chem. Soc., 1962, 371.
22. *Barber H. J., Lunt E.*, J. Chem. Soc., 1960, 1187.
23. *Редеман К. Т., Редеман К. Е.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М. 1953, сб. 4, стр. 40.
24. *Смит Л., Опи Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 27.
25. *Кун В.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 385.
26. *Мартин Е.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 509.
27. *Робертсон Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 312.
28. *Бевин П. М. Дж.*, Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», М., 1964, сб. 12, стр. 5.
29. *Furst A. et al.*, Chem. Rev., 65, 51 (1965).
30. *Bredereck H., von Schuh H.*, Chem. Ber., 81, 215 (1948).
31. *Huang-Minlon*, J. Am. Chem. Soc., 70, 2802 (1948).
32. *Хартмэн В., Силловей Х.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 54.
33. *Гриффин К., Петерсон В.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 162.
34. *Бойер Дж., Бьюрикс Р.*, Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», М., 1964, сб. 12, стр. 149.
35. *Weisburger J. H., Weisburger E. K.*, J. Org. Chem., 21, 514 (1956).
36. [1], p. 478, for tables.
37. *Braude E. A. et al.*, J. Chem. Soc., 1954, 3586; *Ahmad Y., Hey D. H.*, ibid., 1954, 4516.
38. *De Kiewiet T. E., Stephen H.*, J. Chem. Soc., 1931, 82.
39. [1], p. 457.
40. [1], p. 472.
41. *Свэнн Ш.*, в кн. «Каталитические, фотохимические и электролитические реакции», ИЛ, М., 1960, стр. 312. Trans. Electrochem. Soc., 69, 307 (1936); 77, 479 (1940).
42. *Ochiai E., Mitarashi H.*, Chem. Pharm. Bull., 11, 1084 (1963).
43. *Камм О.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 432.
44. *Козлов Н. С., Товштейн М. Н.*, ЖОХ, 3, 138 (1967).
45. *Jenkins R. L. et al.*, Ind. Chem. Eng., 22, 31 (1930).
46. *Hoover J. R. E., Day A. R.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 4324 (1955); *Nietzki R., Hagenback H.*, Chem. Ber., 30, 539 (1897).
47. *Carter K. N.*, Master's Thesis, Vanderbilt University, 1949.
48. *Мэхуд С., Шаффнер П.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 176.
49. *Theilacker W., Wendtland G.*, Ann. Chem., 570, 33 (1950).

50. *Икке Р., Редеман К., Уайзгарвер Б., Аллес Г.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 180.
51. *Ramirez F. A., Burger A.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 2781 (1950).
52. *Neilson T. et al.*, J. Chem. Soc., 1962, 371; *McLamore W. M.*, J. Am. Chem. Soc., 73, 2221 (1951); *Конант Дж., Корсон Б.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 41.
53. *Thesing J., Mayer H.*, Chem. Ber., 89, 2159 (1956); *Utzinger G. E., Regenass F. A.*, Helv. Chim. Acta, 37, 1885 (1954); *Mustafa A., Kamel M.*, J. Am. Chem. Soc., 76, 124 (1954).
54. *Howard E., Jr., Olszewski W. F.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 1482 (1959).
55. *Kobayashi G. et al.*, японск. пат. 177997, 28/II 1949 [C.A., 45, 8563 (1951)]; J. Pharm. Soc. Japan, 67, 101 (1947). [C. A. 45, 9553 (1951)].
56. *Thoennes D. J., Pearson D. E.*, unpublished work.
57. *Физер Л.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 48; *Beyer H., Wolter G.*, Chem. Ber., 85, 1077 (1952); *Lecocq J.*, Bull. Chim. Soc. France, 1951, 183.
58. *Sayigh A. A.*, J. Org. Chem., 25, 1707 (1960).
59. *Stetter H., Spangenberger H.*, Chem. Ber., 91, 1982 (1958); *Losse G., Müller J.*, J. Prakt. Chem., 12, 285 (1961); *Coxon B., Hough L.*, J. Chem. Soc., 1961, 1643.
60. *Boyer J. H.*, J. Am. Chem. Soc., 73, 5865 (1951); *Adams R., Blomstrom D. C.*, ibid., 75, 3405 (1953); *Vander-Werf C. A. et al.*, ibid., 76, 1231 (1954); *Streitweiser A., Jr., Wolfe J. R., Jr.*, J. Org. Chem., 28, 3263 (1963).
61. *Бек Дж., Феррн К.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 605; *Schueler F. W., Hanna C.*, J. Am. Chem. Soc., 73, 4996 (1951); 74, 3693 (1952).
62. *Gould F. E. et al.*, J. Org. Chem., 25, 1658 (1960); 26, 2602 (1961).
63. *Freifelder M.*, J. Am. Chem. Soc., 82, 2386 (1960).
64. *Takagi Y. et al.*, Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Res. (Tokyo), 61, 114 (1967); C.A., 68, 9195 (1968).
65. *Brown H. C., Subba Rao B. C.*, J. Am. Chem. Soc., 82, 681 (1960).
66. *Nystrom R. F.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 2544 (1955).
67. *Fuson R. C. et al.*, J. Org. Chem., 16, 648 (1951).
68. *Brown H. C., Korytnyk W.*, J. Am. Chem. Soc., 82, 3866 (1960).
69. *Friedman L., Jurewicz A. T.*, J. Org. Chem., 33, 1254 (1968).
70. *Yoon N. M., Brown H. C.*, J. Am. Chem. Soc., 90, 2927 (1968).
71. *Бигес Б., Бишоп В.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 4, стр. 145.
72. *Borch R. F.*, J. Org. Chem., 34, 627 (1969); Chem. Commun., 1968, 442.
73. *Poppelsdorf F., Myerly R. C.*, J. Org. Chem., 26, 131 (1961).
74. *Гейлорд Н.*, Восстановление комплексными гидридами металлов, ИЛ, М., 1959, гл. 10, стр. 476.
75. *Brown H. C., Tsukamoto A.*, J. Am. Chem., Soc., 83, 4549 (1961).
76. *Wittig G., Hornberger P.*, Ann. Chem., 577, 11 (1952).
77. *Weygand F., Eberhardt G.*, Angew. Chem., 64, 458 (1952); *Weygand F. et al.*, ibid., 65, 525 (1953). 66, 174 (1954).
78. *Staub H. A., Bräunling H.*, Ann. Chem., 654, 119 (1962).
79. *House H. O.*, Modern Synthetic Reactions, W. A. Benjamin, New York, 1965, p. 34.
80. *Brown H. C., Heim P.*, J. Am. Chem. Soc., 86, 3566 (1964).
81. *Henry D. W.*, J. Heter. Chem., 3, 503 (1966).
82. *Kornet M. J. et al.*, J. Org. Chem., 33, 3637 (1968).
83. *Guyer A. et al.*, Helv. Chim. Acta, 38, 1649 (1955).
84. *Finholt A. E. et al.*, J. Org. Chem., 18, 1338 (1953).
85 *Кон А. Ч., Циганек Э.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1961, сб. 11, стр. 16.
86. *Уильсон Ч., Стенберг Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 25.

87. *Nicolaus B. I. R. et al.*, J. Org. Chem., 26, 2253 (1961).
88. *Bixler R. L., Niemann C.*, J. Org. Chem., 23, 575 (1958).
89. *Jochims J. C.*, Monatsh. Chem., 94, 677 (1963).
90. *Ifland D. C., Yen T.-F.*, J. Am. Chem. Soc., 76, 4180 (1954).
91. *Freifelder M. et al.*, J. Org. Chem., 27, 2209 (1962).
92. *Lyle R. E., Troscianec H. J.*, J. Org. Chem., 20, 1757 (1955).
93. *Лайкан В., Пунтамбекер С., Марвел К.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 154.
94. *Burger A., Bennet W. B.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 5414 (1950).
95. *Jones R. G., Mann M. J.*, J. Am. Chem. Soc., 75, 4048 (1953).
96. *Эмерсон В.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 5, стр. 347.
97. [96], стр. 363.
98. *Norton D. G. et al.*, J. Org. Chem., 19, 1054 (1954).
99. *Billman J. H. et al.*, J. Org. Chem., 22, 1068 (1957).
100. *Billman J. H., Tai K. M.*, J. Org. Chem., 23, 535 (1958).
101. *Billman J. H., McDowell J. W.*, J. Org. Chem., 26, 1437 (1961).
102. *Emerson W. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 62, 2159 (1940).
103. *Emerson W. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 63, 972 (1941).
104. *Emerson W. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 63, 2843 (1941).
105. *Schoenenberger H. et al.*, Arch. Pharm., 300, 258 (1967); C.A., 67, 1998 (1967).
106. *Rice R. G., Kohn E. J.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 4052 (1955).
107. [1], p. 1002.
108. *Leonard N. J., Barthel E.*, Jr., J. Am. Chem. Soc., 72, 3632 (1950).
109. *Clemo G. R. et al.*, J. Chem. Soc., 1949, 2095.
110. *Leonard N. J., Sentz R. C.*, J. Am. Chem. Soc., 74, 1704 (1952).
111. *Leonard N. J. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 75, 6249 (1953).
112. *Grewe R. et al.*, Chem. Ber., 97, 119 (1964).
113. *Gensler W. J. et al.*, J. Org. Chem., 33, 2861 (1968).
114. [96], стр. 373.
115. *Schellenberg K. A.*, J. Org. Chem., 28, 3259 (1963).
116. *Хэнкок Э., Кон А.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 258.
117. *Ainsworth C.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 1635 (1956); *Corson B. B., Dressler H.*, J. Org. Chem., 21, 474 (1956).
118. *Балком Д., Холлер К.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 301.
119. *Feuer H. et al.* Tetrahedron, 24, 1187 (1968).
120. *Moore M. L.*, Org. Reactions, 5, 301 (1949).
121. *Spialter L., Pappalardo J. A.*, The Acyclic Aliphatic Tertiary Amines, The Macmillan Co., New York, 1965, p. 44.
122. *Clarke H. T. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 55, 4571 (1933).
123. *Marcus E., Fitzpatrick J. T.*, J. Org. Chem., 25, 199 (1960).
124. *Кост А. Н., Грандберг И. И.*, ЖОХ, 25, 1432 (1955).
125. *Bunnett J. F., Marks J. L.*, J. Am. Chem. Soc., 71, 1587 (1949).
126. *Ingersoll A. W. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 58, 1808 (1936).
127. *Crossley F. S., Moore M. L.*, J. Org. Chem., 9, 529 (1944).
128. *Forsee W. T., Pollard C. B.*, J. Am. Chem. Soc., 57, 1788 (1935).
129. *Ингерсолл А.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 523.
130. *Bach R. D.*, J. Org. Chem., 33, 1647 (1968).
131. *De Benneville P. L., Macartney J. H.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 3073 (1950).
132. *Адамс Р., Браун Б. К.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 401; *Адамс Р., Марвел К.*, там же, стр. 404.
133. [1], p. 692.
134. *Lyle R. E., Anderson P. S.*, Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 6, Academic Press, New York, 1966, p. 45 and 68.
135. *Weissberger A.*, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Interscience Publishers, New York, (numerous volumes).

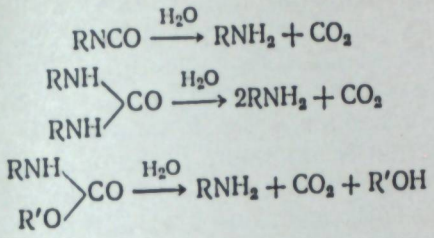
136. [1], p. 715.
137. *Lutz R. E. et al.*, J. Med. Chem., **11**, 273 (1968).
138. *Rosenmund K. W. et al.*, Chem. Ber., **86**, 37 (1953); **87**, 1229 (1954).
139. *Lyle R. E., Mallett S. E.*, Ann. N.Y. Acad. Sci., **145**, 83 (1967).
140. [1], p. 706.
141. *Cannon J. G. et al.*, J. Heterocyclic Chem., **4**, 259 (1967).
142. *Ito K.*, Yakugaku Zasshi, **86**, 1166 (1966); C.A., **66**, 7114 (1967).
143. *Baltzly R., Buck J. S.*, J. Am. Chem. Soc., **65**, 1984 (1943).
144. *Baltzly R., Russell P. B.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 3410 (1950).
145. *Baltzly R., Russell P. B.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 5598 (1953).
146. *Dahn H., Solms U.*, Helv. Chim. Acta, **35**, 1162 (1952).
147. *Кэмпбелл К., Соммерс А., Кэмпбелл Б.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 103.
148. [1], p. 973.
149. *Clayson D. B.*, J. Chem. Soc., **1949**, 2016.
150. *Shamma M. et al.*, Tetrahedron Letters, **1966**, 1375.
151. *Sheehan J. C., Daves G. D., Jr.*, J. Org. Chem., **29**, 2006 (1964).
152. *Cope A. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 4651 (1960).
153. *Lukes R., Pliml J.*, Collection Czech. Chem. Commun., **26**, 471 (1961).
154. *Van Tamelen E. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 1677 (1968).
155. Chem. Eng. News, Mar. 24, 1969, p. 48.

Б. ГИДРОЛИЗ ИЛИ СОЛЬВОЛИЗ

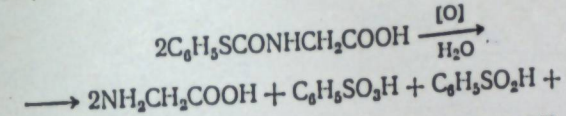
Любое кислотное производное амина можно подвергнуть гидролизу или обмену с самыми различными кислотами, включая кислоты Льюиса, или основаниями в том числе с аминами (разд. Б.2). Этот вопрос рассмотрен довольно подробно в работе [1]. Условия, в которых может быть осуществлено такое разложение, настолько разнообразны, что выбор их в значительной степени определяется желанием экспериментатора. Считается, однако, что для летучих алифатических амидов следует применять разбавленные основания, а для ароматических — разбавленные кислоты. Если в структуре амида имеется как ароматическая кислота, так и ароматический амин, то для расщепления амида, а также для повышения растворимости применяется более концентрированная кислота (до 50% серной кислоты по объему). Для некоторых амидов не подходят даже эти условия, так как происходит их обугливание или окисление. К счастью, для трудных случаев предложено три новых метода (разд. Б.4). Один из них состоит в сольволизе амида метиловым спиртом с помощью трехфтористого бора в качестве катализатора. Два других метода, разработанных для сульфамидов, состоят в расщеплении концентрированной бромистоводородной кислотой в присутствии фенола или в восстановительном расщеплении натрий-нафталином.

Основания Шиффа или другие продукты взаимодействия карбонилсодержащего соединения и амина лучше всего гидролизуются в кислом растворе. Вкратце рассматриваются и другие, менее употребительные, но в некоторых случаях ценные случаи гидролиза (разд. Б.3 и Б.6).

1. ИЗ МОЧЕВИН, УРЕТАНОВ, ИЗОЦИАНАТОВ И ИЗОТИОЦИАНАТОВ



Амины получают гидролизом мочевин, уретанов, изоцианатов или изотиоцианатов растворами кислот или щелочей. Для этой цели применяют такие основания, как едкий натр [2, 3], гидроокись кальция [4], натрий в жидком аммиаке [5, 6], и такие кислоты, как фтористоводородная [7], муравьиная [8], бромистоводородная [9] и соляная [10]. Для удаления защитной карботиофеноксигруппы (C_6H_5SCO—) из замещенных аминокислот применяют специальный гидролизующий агент — надбензойную кислоту в бензоле [11]



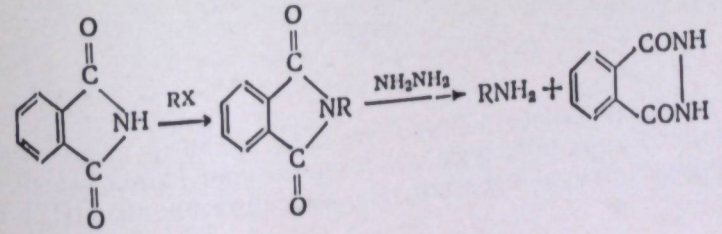
Изоцианаты — промежуточные соединения при разложении по реакциям Гофмана (разд. Ж.2) и Курциуса (разд. Ж.3) с образованием аминов. В некоторых случаях, как, например, при получении *трет*-бутиламина из *трет*-бутилмочевины [12], предпочитают одностадийные методы гидролиза. Выходы в целом удовлетворительные.

а) Получение аллиламина (из изотиоцианата) (70—73% из аллилизотиоцианата и 20%-ной соляной кислоты при кипячении в течение 15 ч) [10].

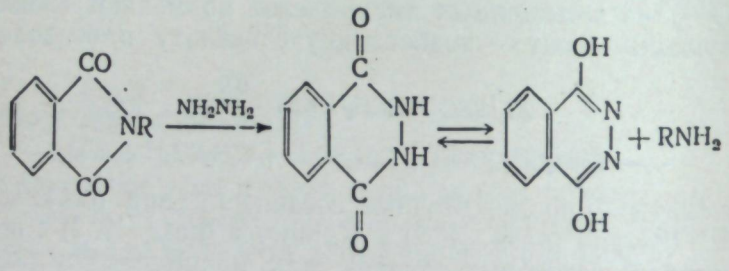
б) Другие примеры. *1) трет-Бутиламин (из соответствующей мочевины)* (71—78% из *трет*-бутилмочевины и едкого натра в этиленгликоле при кипячении в течение 4 ч) [12, 13].

2) D, L-*Фенилаланин (из соответствующего уретана)* (65—85% из N-карбоаллилокси-D,L-фенилаланина в жидком аммиаке при добавлении к нему натрия до тех пор, пока голубое окрашивание не будет сохраняться в течение 2—3 мин) [5]

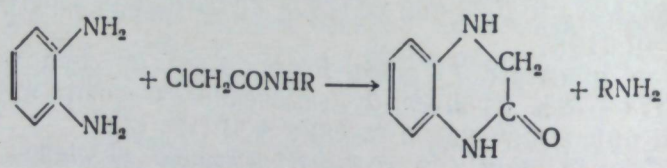
2. ИЗ АМИДОВ ИЛИ ИМИДОВ (В ТОМ ЧИСЛЕ ПО РЕАКЦИИ ГАБРИЭЛЯ)



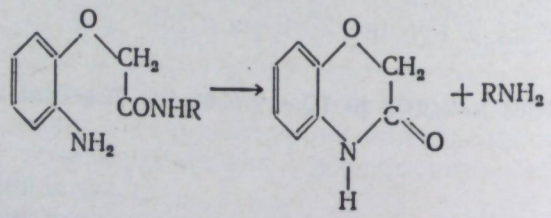
В результате взаимодействия алкилгалогенида с аммиаком получается не только первичный амин, но также вторичный и третичный амины. Чтобы преодолеть эту трудность, можно вместо аммиака, применять фталимид калия. Образующийся при этом N-алкилфталимид при гидролизе дает исключительно первичный амин. Обзор применения реакции Габриеля см. в работе [15]. По наиболее удобному методу получения N-алкилфталимидов в качестве растворителя применяется диметилформамид [14]. Поскольку третичные галогенпроизводные при взаимодействии с фталимидом калия выделяют галогеноводород, *трет*-алкилфталимиды получают из *трет*-алкилмочевин и фталевого ангидрида [13] (см. также разд. В.1). Гидролиз можно проводить как в кислой, так и в щелочной среде, но если нужны более мягкие условия, можно применять метод Инг — Манске [13, 14]. Такое замещение возможно, поскольку образующийся амид более стабилен



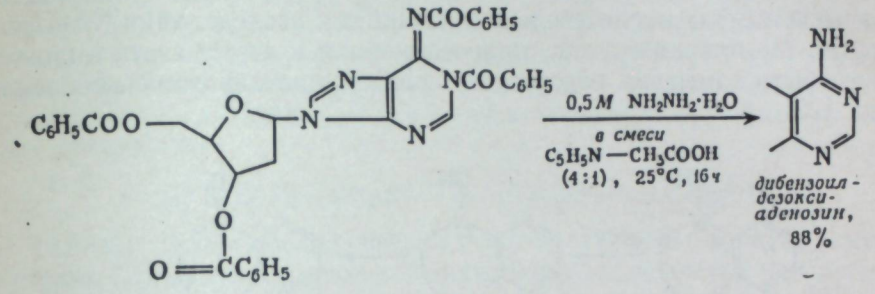
Описанный принцип применялся в ряде случаев [16]:



или

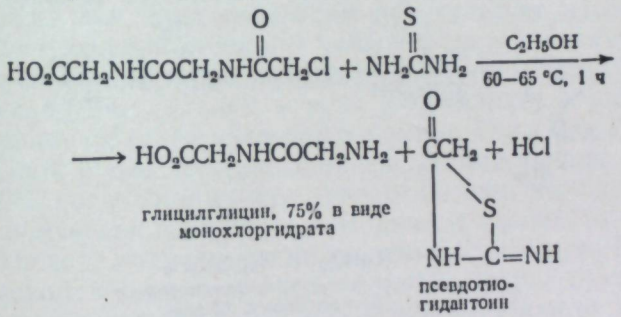


Однако гидразин может действовать как сильный агент аминолиза независимо от типа образующегося гидразида. Приводимый пример демонстрирует явную избирательность гидразинолиза [17] (расщепления под действием гидразина); в этих условиях сложноэфирные группы не затрагиваются



тетрабензоилдезоксиаденозин

α-Хлорацетиламиды при взаимодействии с тиомочевиной подвергаются сольволизу с образованием амина. Этот сольволиз осуществляется избирательно в том смысле, что другие амидные связи при этом не затрагиваются [18].



а) Получение *трет*-бутиламина (72—88% в виде хлоргидрата из *трет*-бутилфталимида и 85%-ного гидразингидрата в 95%-ном спирте при кипячении в течение 2 ч) [13].

б) Другие примеры. *1) α,δ-Диаминоадипиновая кислота* (91% из диметилового эфира α,δ-дифталимидоадипиновой кислоты, 48%-ной бромистоводородной кислоты и ледяной уксусной кислоты при кипячении в течение 10 дней; кипячение в течение 1 ч с 85%-ным водным раствором гидразингидрата в метиловом спирте дает выход 79,5%) [14].

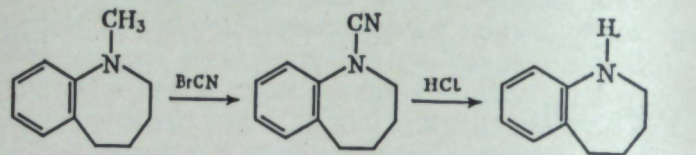
2) α-Амино-γ-бутиролактон (93% в виде бромгидрата из α-фталимидо-γ-бутиролактона и 24%-ной бромистоводородной кислоты при кипячении в течение 3 ч) [19].

3. ИЗ ЦИАНАМИДОВ

$$R_2NCN \xrightarrow{H_2O} R_2NH + CO_2 + NH_3$$

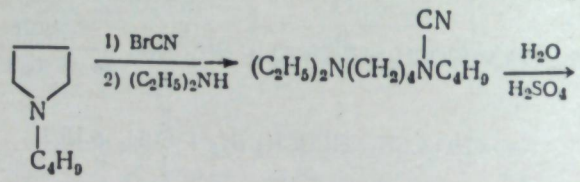
Гидролиз цианамидов можно проводить как в кислой, так и в щелочной среде. Этот метод синтеза важен для получения таких

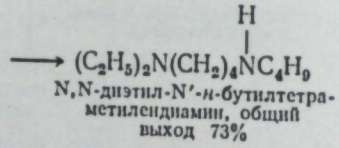
вторичных аминов, которые нельзя получить алкилированием первичного амина [20]. Диалкилцианамид легко получается при взаимодействии цианамида натрия или кальция и бромистого алкила [21]. Описываемый метод синтеза важен также для исследования N-гетероциклов. Метильная группа, присоединенная к атому азота в цикле, может быть замещена водородом через стадию образования цианамида [22]



2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин

При разложении N-гетероциклов под действием бромциана цианогруппа, присоединенная к атому азота в ациклическом промежуточном соединении, также легко замещается водородом [23]

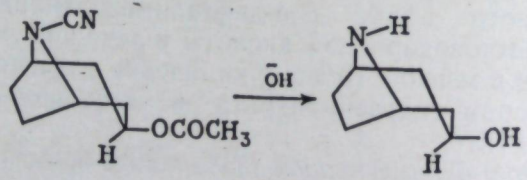




N,N-диэтил-N'-*н*-бутилтетраметилендиамин, общий выход 73%

а) Получение диаллиламина (80—88% из диаллилцианамида и водной серной кислоты кипячением в течение 6 ч) [21].

б) Получение норпсевдотропина (86,5% из ацетата N-цианнортропина в водном растворе едкого натра кипячением в течение 7,5 ч) [24]



4. ИЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ И АМИДОВ СУЛЬФОКИСЛОТ

$$RCONHR' \xrightarrow{H_2O} R'NH_2 + RCOOH$$

$$RSO_2NHR' \xrightarrow{H_2O} R'NH_2 + RSO_2OH$$

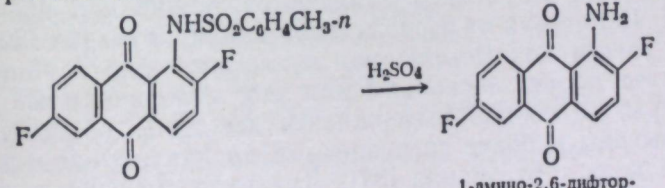
Первичные и вторичные амины получают из N-алкилзамещенных амидов и амидов сульфокислот посредством гидролиза. Для осуществления гидролиза применяют серную [25, 26] и соляную кислоты [27] и раствор едкого кали в этиловом спирте [28]. Для амидов, гидролизующихся с трудом, наиболее эффективно, очевидно, применение раствора трехфтористого бора в метиловом спирте (пример б), а для ацетанилидов — удаление сложного эфира по мере его образования

$$ArNHCOCH_3 + CH_3OH \xrightarrow{BF_3} ArNH_2 \cdot BF_3 + CH_3COOCH_3$$

Амиды сульфокислот гидролизуются гораздо труднее других амидов. Гидролиз сульфамидов значительно облегчается при использовании 48%-ной бромистоводородной кислоты и фенола [29, 30]. Как показывает приводимое ниже уравнение, эта реакция на самом деле является реакцией восстановительного расщепления

$$2ArSO_2NR_2 + 5HBr + 5C_6H_5OH \longrightarrow$$
$$\longrightarrow ArSSAr + 2R_2NH + 5n\text{-}BrC_6H_4OH + 4H_2O$$

Фенол служит для двух целей: он препятствует взаимодействию брома с образующимся амином и увеличивает растворимость сульфамида. При сравнении нового реагента с соляной кислотой оказалось, что бензанилид дает анилин в виде хлоргидрата с выходом 26% при кипячении с соляной кислотой в течение 7 ч, а при взаимодействии с 48%-ной бромистоводородной кислотой и фенолом выход составляет 69% после кипячения в течение 20 мин. Этот метод синтеза ценен для получения первичных и вторичных аминов из амидов бензолсульфокислот, получаемых по реакции Хинсберга. В сочетании с бекмановской перегруппировкой (гл. 18, разд. Г.5) он позволяет перейти от кетоксима через N-замещенный амид или от тозиламидов 1-аминоантрахинонов (получаемых из 1-хлорантрахинонов и *п*-толуолсульфамида) к амину [26]. Выходы, как правило, получаются удовлетворительные.



1-амино-2,6-дифторантрахинон

Еще одним многообещающим реагентом, если не для амидов алкилсульфокислот, то по крайней мере для амидов арилсульфокислот является, по-видимому, натрий-нафталин в 1,2-диметоксиэтане (пример в.3). В некоторых весьма специальных случаях для удаления бензоил-L-фенилаланильной группы, а возможно, и других групп, входящих в структуру амина, может применяться фермент химотрипсин [31].

а) Получение 2-аминобензофенона (выход 54% в расчете на *л*-толуолсульфоантраниловую кислоту из *о*-(*п*-толил)сульфамида бензофенона при нагревании с концентрированной серной кислотой в течение 15 мин) [32].

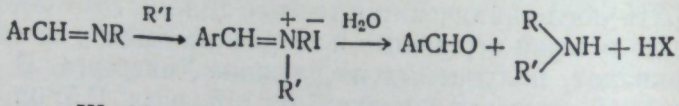
б) Получение 3,4-динитро-1-нафтиламина. 3,4-Динитро-1-ацетаминонафталин добавляют к метанольному раствору 4—8 экв трехфтористого бора и кипятят. Обмен завершается в течение 65 мин при 65 °С и указанный амин выделяют почти с количественным выходом. Стерически затрудненные амины требуют несколько более длительного сольволиза [33].

в) Другие примеры. *1) Монометилэтилендиамин* (выход 80% на неметилированный диамид из N-бензолсульфо-N-метил-N′-ацетилэтилендиамина и концентрированной соляной кислоты при кипячении в течение 12 ч) [27].

2) Анилин (выход 93% в виде хлоргидрата из 2,4,6-триметилбензолсульфанилида, фенола и 48%-ной бромистоводородной кислоты при кипячении в течение 20 мин) [29].

3) п-Толуидин (86% добавлением бензолсульфо-*п*-толуидида к 3 экв натрий-нафталина в 1,2-диметоксиэтане в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 ч; выходы для различных сульфамидов колеблются от 62 до 100%; только метансульфамиды дают плохие выходы) [34].

5. ИЗ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ ИМИНОВ



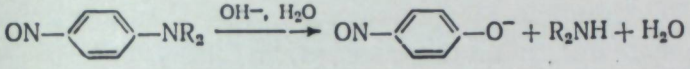
Основания Шиффа легко алкилируются с образованием четвертичной соли имина, при гидролизе которой получается вторичный амин. Этот метод особенно часто используют для получения смешанных алифатических вторичных аминов. На первой стадии удовлетворительные результаты получаются только для иодистого метила [35]. Используя на первой стадии диалкилсульфат [36], удается успешно ввести как метильную, так и этильную группы. Второй метод более прост, поскольку для его выполнения не требуется аппаратуры, способной выдерживать давление, но он дает более низкие выходы и более загрязненные продукты, чем метод с применением иодистого алкила [37]. Для ряда смешанных алифатических вторичных аминов, полученных алкилированием иодистым метилом, выходы составляли 52—93% [37].

а) Получение N-метилэтиламина (83—93% из N-бензилиденэтиламина и иодистого метила нагреванием при 100 °С под давлением в течение 24 ч с последующим гидролизом сначала водой, а затем едким натром) [37].

б) Другие примеры. *1)* N-*Метилбутиламин* (45—53% в расчете на *н*-бутиламин из N-бензилиденбутиламина и диметилсульфата кипячением в бензоле с последующей отгонкой с водяным паром и гидролизом щелочью) [36].

2) β-Фенилизопропилметиламин (93% из N-бензилиден-β-фенилизопропиламина и иодистого метила нагреванием при 100 °С в течение нескольких часов с последующим гидролизом водой и едким натром) [35].

6. ИЗ *п*-НИТРОЗОДИАЛКИЛАНИЛИНОВ



Наличие в *пара*-положении нитрозогруппы увеличивает чувствительность к нуклеофильной атаке. Однако наиболее существенным фактором является резонансная стабилизация образующегося аниона, на что указывает тот факт, что ион гидроксила намного превосходит по реакционной способности ион метоксида [38]. Вместо едкого натра можно применять бисульфит натрия (пример а). В последнее время эта реакция для получения вторичных аминов не применялась.

а) Получение 1-дибутиламино-2-метиламиноэтана (64% из *п*-нитрозо-N-метил-N-(дибутиламиноэтил)анилина и примерно 6 экв бисульфита натрия, растворенного в воде, при перемешивании в течение 1 ч при комнатной температуре с последующим нагреванием до 76 °С в течение 15 мин, после чего смесь охлаждают, подщелачивают и непрерывно экстрагируют эфиром) [39].

1. *Houben-Weyl*, in «Methoden der Organischen Chemie», Vol. 11, 4th ed, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1957. Pt. 1, Chapt. 8.
2. *Pearson D. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 2290 (1948).
3. *Lambooy J. P.*, J. Am. Chem. Soc., 71, 3756 (1949).
4. *Dornow A., Hahmann O.*, Arch. Pharm., 290, 20 (1957).
5. *Stevens C. M., Watanabe R.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 725 (1950).
6. *Du Vigneaud V., Miller G. L.*, Biochem. Prep., 2, 74 (1952).
7. *Carpino L. A.*, J. Am. Chem. Soc., 79, 98 (1957).
8. *Schmidt E. et al.*, Ann. Chem., 568, 192 (1950).
9. *Albertson N. F., McKay F. G.*, J. Am. Chem. Soc., 75, 5323 (1953).
10. *Леффлер М.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 25.
11. *Kollonitsch J. et al.*, Chem. Ber., 89, 2288 (1956).
12. *Пирсон Д., Бакстер Дж., Картер К.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 107.
13. *Смит Л., Эмерсон О.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 105.
14. *Sheehan J. C., Bolhofer W. A.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 2786 (1950).
15. *Gibson M. S., Bradshaw R. W.*, Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., 7, 919 (1968).
16. *Holley R. W., Holley A. D.*, J. Am. Chem. Soc., 74, 3069 (1952).
17. *Letsinger R. L. et al.*, Tetrahedron Letters, 1968, 2621.
18. *Masaki M. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 90, 4508 (1968).
19. *Knobler Y. et al.*, J. Org. Chem., 24, 1794 (1959).
20. *Блие Н.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 179.
21. [20], стр. 180.
22. *Astill B. D., Boekelheide V.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 4C 1955).

23. *Elderfield R. C., Hageman H. A.*, J. Org. Chem., **14**, 605 (1949).
24. *Nickon A., Fieser L. F.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 5566 (1952).
25. *Cheeseman G. W. H.*, J. Chem. Soc., **1955**, 3308.
26. *Valkanas G., Hopff H.*, J. Chem. Soc., **1963**, 1923.
27. *Aspinwall S. R.*, J. Am. Chem. Soc., **63**, 852 (1941).
28. *Blicke F. F., Tsao M. U.*, J. Am. Chem. Soc., **68**, 905 (1946).
29. *Snyder H. R. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 2006 (1952).
30. *Snyder H. R. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 4864 (1952).
31. *Holley R. W.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 2552 (1955).
32. *Шейфел Х., Де Тар Д.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 32.
33. *Sihlbom L. S.*, Acta Chem. Scand., **8**, 529 (1954).
34. *Closen W. D. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 5311 (1967).
35. *Woodruff E. H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **62**, 922 (1940).
36. *Lucier J. J. et al.*, Org. Syn., **44**, 72 (1964).
37. *Wawzonek S. et al.*, Org. Syn., **44**, 75 (1964).
38. *Bevan C. W. L. et al.*, J. Chem. Soc., **1960**, 4543.
39. *Munch R. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **68**, 1297 (1946).

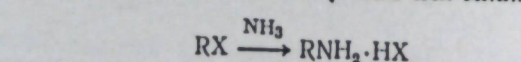
В. ОБМЕННЫЕ ИЛИ ДРУГИЕ РЕАКЦИИ, ДАЮЩИЕ ПРОДУКТЫ ОБМЕНА



Алкилирование — классический метод получения аминов, лишь несколько осложняющийся образованием ди- и триалкилзамещенных аминов (разд. В.1 и В.5). Реакцию можно применять в тех случаях, когда другие методы не приводят к успеху или при получении аминов необычной структуры. Если алкилгалогениды взаимодействуют с аминами медленно, можно использовать реакцию солей щелочных металлов аминов (разд. В.2) и солей или эфиров сульфокислот (сульфонатов) (разд. В.3).

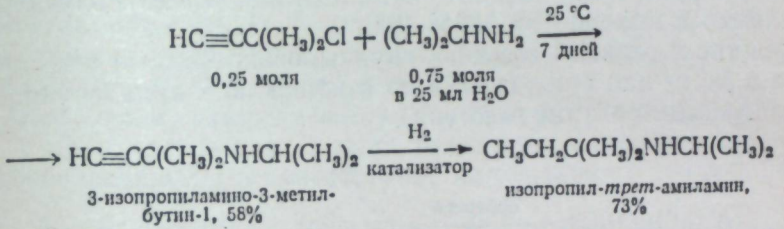
Рассмотрены также методы синтеза ароматических аминов (разд. В.2) и способы вытеснения других групп, за исключением галогена или сульфонатной группы (разд. В.6—В.9). Многочисленные примеры обменных реакций можно найти в книге Губен-Вейля [1]

1. ИЗ ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ И АМИНОВ (ВКЛЮЧАЯ АММИАК)



Для превращения галогенпроизводных в амины широко применяется взаимодействие с аммиаком или аминами, хотя алкилирование не всегда удается остановить на желаемой стадии. Во избежание образования смесей, что характерно для алкилгалогенидов низкого молекулярного веса, иногда применяют реакцию Габриеля (разд. Б.2). Введение избытка аммиака или амина также подавляет полиалкилирование. Вот типичные результаты, получаемые в присутствии избытка аммиака: при взаимодействии 1 ч. октилбромида с двойным объемом жидкого аммиака в бомбе при 25 °С в течение 1 дня получают 45% первичного и 43% вторичного амина; взаимодействие 1 ч. хлористого бензила с 8 ч. аммиака дает 53% первичного и 39% вторичного амина [2]. Однако при других соотношениях получают более высокие выходы первичного амина (пример б.3).

Самые лучшие результаты получаются при реакциях первичных галогенпроизводных. Насыщенные *трет*-алкилгалогениды часто претерпевают дегидрогалогенирование, однако этой побочной реакции в некоторых случаях можно избежать, применяя пропаргилгалогениды, а затем гидрирование [3]



Иногда для успешного получения первичных аминов необходимо применять специальные условия. Так, например, для высокомолекулярных галогенпроизводных можно применять раствор аммиака в этиловом спирте [4] или жидкий аммиак [5]. Для получения нереакционноспособных ароматических галогенидов необходим аммонолиз при высоком давлении и повышенной температуре в присутствии медного катализатора [6]. Медную соль следует смешивать с ацетатом калия для нейтрализации образующейся галогеноводородной кислоты [7]. Электроотрицательные группы в *орто*- и *пара*-положениях повышают подвижность атомов галогена, в результате чего в этих случаях могут применяться более умеренные условия реакции без катализатора [8]. Шестичленные азотсодержащие гетероциклы с галогеном или другими заместителями в положениях 2 и 4 легко можно превратить в первичные амины как с катализатором, так и без него [9, 10]. Из известных катализаторов, очевидно, лучшим является фенол, при применении которого промежуточно образуется 2- или 4-феноксисоединение [11].

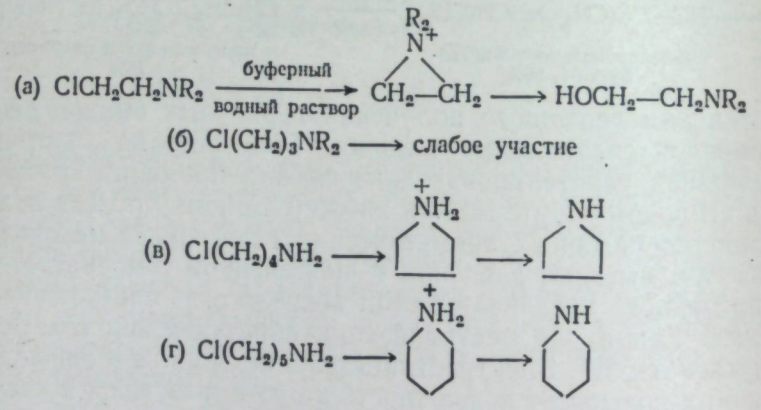
Реакция аминолиза галогенпроизводных имеет большое значение для получения α-аминокислот [12—18]. Показано [19, 20], что при этих превращениях, осуществляемых в присутствии жидкого аммиака или его водных растворов, соли аммония подавляют образование вторичных и третичных аминов.

Достигнуты некоторые успехи в алкилировании первичных аминов с образованием вторичных аминов. Используя 4 моля анилина на 1 моль хлористого бензила, получают чистый N-фенилбензиламин с выходом 77—78% [21]. Таким образом можно синтезировать и другие N-замещенные анилины [22]. Действительно,

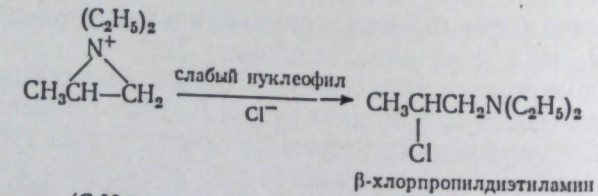
разработан промышленный процесс получения N-метиланилина из хлорбензола и метиламина в присутствии медного катализатора [23]. Отличные выходы вторичных аминов при алкилировании дают *трет*-бутил- и *трет*-октиламины; при этом не надо предотвращать образование третичного амина [24]. Из *трет*-бутил- или *трет*-октиламина, однако, могут получаться и третичные амины при взаимодействии с активными алкилирующими агентами — иодистым метилом и окисью этилена.

Таким же образом можно получать третичные амины из вторичных [25—27]. И в этом случае для ароматических соединений реакция идет с трудом. Однако из дифениламина, иодбензола и карбоната калия в присутствии медного катализатора можно получить трифениламин с выходом 82—85% [28].

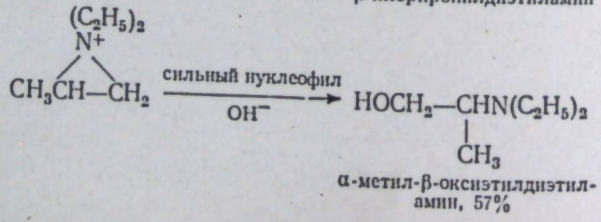
Участие в реакции соседней группы обнаружено в тех случаях, когда в β-, γ- или ε-положении по отношению к аминогруппе в молекуле находится атом галогена



Образование пирролидина и пиперидина происходит с исключительно высокими скоростями. По уравнению (а) участие соседней группы ведет к изомеризации, причем характер образующегося продукта зависит от применяемых условий

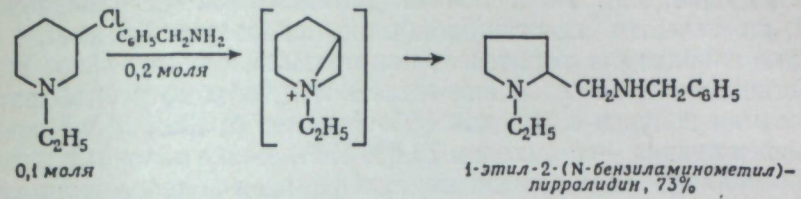


[29]



[30]

За счет участия соседней группы могут осуществляться интересные превращения кольца [31]



а) Получение 2,4-динитроанилина (первичного) (68—76% из 2,4-динитрохлорбензола, ацетата аммония и аммиака при 170 °С в течение 6 ч) [8].

б) Другие примеры. *1) Бензиланилин (вторичный)* (85—87% из 4 молей анилина, бикарбоната натрия, воды и 1 моля хлористого бензила при 90—95 °С в течение 4 ч) [21].

2) Трифениламин (третичный) (82—85% из 1,04 моля дифениламина, 1 моля иодбензола, 1 моля безводного карбоната калия и порошкообразной меди в нитробензоле нагреванием в течение 24 ч) [28].

3) Аминоацеталь (первичный) (71—74% из 0,25 моля хлорацеталя и примерно 18 молей жидкого аммиака в метиловом спирте нагреванием при 140 °С в течение 10 ч под давлением) [32].

4) dl-Изолейцин (49% из α-бром-β-метилвалериановой кислоты и гидроокиси аммония в закрытом сосуде в течение недели) [16].

5) N-Этил-м-толуидин (63—66% из *м*-толуидина и бромистого этила при 25 °С в течение 24 ч; вторичный амин очищают через N-нитрозопроизводное) [33].

6) N-Фенилантраниловая кислота (82—93% из *о*-хлорбензойной кислоты, анилина, карбоната калия и небольшого количества окиси меди при кипячении в течение 2 ч) [34].

2. ИЗ ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ И АМИДОВ ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ

$$RX + NaNH_2 \xrightarrow[NH_3]{\text{жидкий}} RNH_2 + NaX$$

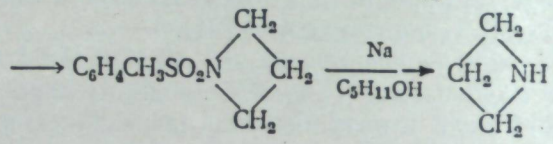
$$RX + LiN(C_2H_5)_2 \longrightarrow RN(C_2H_5)_2 + LiX$$

Для замещения атома галогена аминогруппой применяют два метода. Более старый из них состоит в действии на галогензамещенное соединение амидом натрия или калия в жидком аммиаке [35]; при этом выходы для ряда алифатических аминов составляют от 30 до 80%. Описанный метод применяют для получения соединений ряда пиридина и дибензотиазина [36, 37].

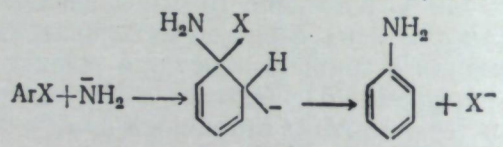
Более новый метод служит для превращения вторичных аминов в третичные. Действием метил-, бутил- или фениллития вторичный амин можно превратить в литиевое производное, которое при взаимодействии с алкилгалогенидом образует третичный амин. Поскольку

выделения литийамида не требуется, синтез осуществляют путем взаимодействия вторичного амина, алкил- или ариллития и алкилгалогенида [38, 39]. Из щелочных металлов следует предпочесть литий, а в качестве галогенида обычно используют бромистые или иодистые алкилы; растворителем, как правило, служит эфир. Выходы третичного амина оставляют желать лучшего, хотя N,N-диэтил-*н*-октиламин получен с выходом 89% (пример б) [38], а N,N-диизопропил-*о*-толуидин — с выходом 73,5% [39]. Менее основные натриевые или калиевые соли имидов или сульфамидов подвергаются атаке более широкого круга алкилгалогенидов. Реакция щелочной соли фталимида с алкилгалогенидами известна под названием реакции Габриеля (разд. Б.2). Реакцию натриевой соли сульфамида с алкилгалогенидами применяли для получения азетидина [40]

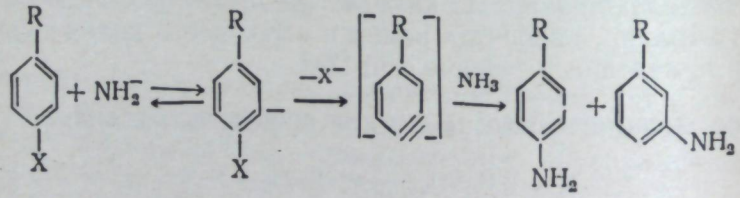
$$CH_3C_6H_4SO_2NH_2 + 2NaOH + Br(CH_2)_3Br \longrightarrow$$



Ароматические галогенпроизводные могут взаимодействовать с амидом металла по одному из двух направлений или по обоим одновременно [41]. Первое — это обычное замещение



а второе — образование дегидробензола



По направлению, идущему с образованием дегидробензола, как при взаимодействии с *пара*-, так и с *мета*-замещенными галогенпроизводными получают смесь анилинов, однако при взаимодействии с *орто*-замещенными галогенпроизводными получают только *мета*-замещенный анилин (пример в.*1*). Точно предсказать относительные скорости реакции по обоим этим направлениям трудно, но, как правило, чем выше основность реагента и кислотность винального водорода, а также чем менее реакционноспособен галоген, тем больше будет участие образующегося в качестве промежуточного соединения дегидробензола. 1-Галогензамещенный нафталин и амид натрия, по-видимому, реагируют исключительно через стадию образования дегидронафталина, давая 33% 1- и 67% 2-нафтиламина. Увеличение количества 1-нафтиламина указывает на прямое замещение.

а) Получение 2-аминопиридина. Раствор 2-бромпиридина в равном объеме безводного эфира добавляют к суспензии амида натрия в жидком аммиаке, после чего смесь кипятят в течение 4 ч. Добавляют избыток твердого хлористого аммония, дают испариться аммиаку, а затем добавляют около 50 мл 5%-ного раствора едкого натра на каждые 0,1 моля иона амида. Насыщение этого раствора гранулированным едким натром при охлаждении на ледяной бане и экстракция эфиром дает эфирный раствор, который после высушивания упаривают и перегоняют в вакууме; в результате получают 2-аминопиридин с выходом 67%, т. кип. 120—121 °С/36,5 мм [36].

б) Получение N,N-диэтил-*н*-октиламина. К 200 мл (0,2 моля) 1 М раствора фениллития добавляют по каплям при перемешивании в течение 20 мин 16,1 г (0,22 моля) диэтиламина в 25 мл сухого эфира. Перемешивание продолжают еще в течение 10—20 мин, а затем в продолжение 0,5 ч добавляют 0,1 моля бромистого *н*-октила в равном объеме эфира и кипятят еще в течение 17 ч, затем смесь охлаждают и разлагают, добавляя 50 мл воды. Из эфирного слоя и эфирного экстракта водного слоя 5 н. соляной кислотой экстрагируют амин. Этот раствор после промывания водой и высушивания сильно подщелачивают 5 н. едким натром, высаливают и снова экстрагируют эфиром. После высушивания над едким кали и перегонки получают третичный амин с выходом 89% (т. кип. 221—224 °С/760 мм) [38].

в) Другие примеры. *1) м-Анизидин* (57,5% добавлением 0,42 моля *о*-хлоранизола к 0,85 моля $NaNH_2$ в 800 мл жидкого аммиака и перемешиванием в течение 30 мин) [42].

2) N-Фенилпиперидин (99% из 0,1 моля бромбензола и 0,2 моля $NaNH_2$ в 30 мл пиперидина при кипячении в течение 2 ч; другие вторичные амины дают выходы 22—67%; реакция идет через образование дегидробензола) [43].

3. ИЗ АЛКИЛСУЛЬФОНАТОВ ИЛИ ФОСФАТОВ И АМИНОВ (В ТОМ ЧИСЛЕ АММИАКА)

$$-CH_2OSO_2Ar \xrightarrow{NH_3} -CH_2NH_2$$

$$-CH_2OSO_2Ar \xrightarrow{ArNH_2} -CH_2NHAr$$

Алкилсульфонаты (обычно тозилаты) можно превратить в амины действием аммиака или другого амина. Для проведения реакции с низкокипящими реагентами, такими, как аммиак и простейшие амины, необходимо давление. При реакции с более высококипящими аминами, типа пиперидина, достаточно простого кипячения [44]. Этот метод с успехом применялся в ряду стероидов [45, 46] и сахаров [47, 48]. При взаимодействии аммиака и экваториальных сложных эфиров сульфокислот в стероидных, декалильных и циклогек-

сильных системах получают аксиальные амины [46]. Простота и высокая избирательность этого метода делает его наиболее распространенным методом синтеза таких аминов. В самом деле, если не удается провести реакцию галогензамещенного соединения и амина, следует обратиться к реакции алкилсульфоната с амином. Если и эта реакция не идет, следует применить один из двух методов:

Сульфонат-гидразинный метод [49]

$$ROTs + NH_2N(CH_3)_2 \longrightarrow RNHN(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{катализатор}]{H_2} RNH_2 + (CH_3)_2NH$$

Гидразин является лучшим нуклеофилом, чем соответствующий амин [50].

Сульфонат-азидный метод [51]. Азид образующийся из тозилата, можно восстановить алюмогидридом лития

$$ROTs + LiN_3 \xrightarrow[\substack{\text{обращение}\\\text{конфигурации}}]{CH_3OH} RN_3 \xrightarrow[\substack{\text{сохранение}\\\text{конфигурации}}]{LiAlH_4} RNH_2$$

или трифенилфосфином [52]

$$RN_3 + (C_6H_5)_3P \xrightarrow{-N_2} RN{=}P(C_6H_5)_3 \xrightarrow{H_2O} RNH_2 + (C_6H_5)_3PO$$

Интересную четвертичную соль гидразиния можно получить видоизмененным сульфонатным методом [53]

$$C_6H_5N(CH_3)_2 + H_2NOSO_2OH \xrightarrow[\substack{\text{кипячение в}\\\text{течение 10 мин}}]{\text{75 мл абс. спирта}} C_6H_5\overset{+}{N}H_2\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{|}}HSO_4^-$$

30 г 5,6 г

кислый сульфат 1,1,1-фенилдиметилгидразиния, 38,5%

Алифатические *трет*-амины дают в результате экзотермической реакции такие же соли гидразиния, а трифенилфосфин при действии хлорамина в результате аналогичной реакции превращается в аминотрифенилфосфинхлорид $(C_6H_5)_3\overset{+}{P}NH_2Cl^-$, который в свою очередь превращается в весьма реакционноспособный трифенилфосфинимин $(C_6H_5)_3P{=}NH$ [54]. Последний должен, по-видимому, оказаться интересным реагентом, приводящим к образованию имина.

По одной из модификаций метода замещения сульфонатной группы спирты бензильного типа (или спирты, образующие довольно стабильные ионы карбония) в ряде случаев можно превратить в амин по S_N1-механизму [55]

$$C_6H_5CHONaCH_3 + (CH_3)_2NSO_2Cl \xrightarrow{\text{диметоксиэтан}} C_6H_5\underset{OSO_2N(CH_3)_2}{\underset{|}{C}}HCH_3 \xrightarrow{50-60\ ^\circ C} C_6H_5\underset{N(CH_3)_2}{\underset{|}{C}}HCH_3 + C_6H_5CH{=}CH_2$$

α-диметиламиноэтилбензол, 60%

Хорошими алкилирующими агентами для аминов являются также алкилфосфаты (выход диэтиланилина из анилина и триэтилфосфата 99%) [56], диалкилхлорфосфаты (выходы алкиланилинов из анилина и соответствующего хлорфосфата 94—95%) [57] и метилполифосфорная кислота (пример **6.4**).

а) Получение 4-ацетаминофенил-β-пиперидиноэтилсульфона.

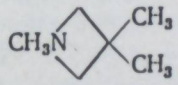
$$CH_3CONH\text{—}C_6H_4\text{—}SO_2CH_2CH_2OTs \xrightarrow{C_5H_{10}NH} CH_3CONH\text{—}C_6H_4\text{—}SO_2CH_2CH_2N(CH_2)_5$$

К 35 г 4-ацетаминофенил-β-(*п*-толуолсульфокси)этилсульфона добавляют 22 мл пиперидина. После нагревания в течение 2 ч на паровой бане получают 28,7 г (выход 99%, т. пл. 110 °С, с выделением газа) масла, твердеющего после обработки водой и представляющего собой гидрат, который после перекристаллизации из бензола дает безводный амин, т. пл. 121—123 °С [44].

б) Другие методы. *1) 6-Дезокси-6-аминометил-α-D-глюкозид* (75% из 6-тозилметил-α-D-глюкозида и аммиака в метиловом спирте нагреванием под давлением при 120 °С в течение 16 ч) [47].

2) цис-4-трет-Бутилциклогексиламин (выход 37% в виде хлоргидрата из *транс*-4-*трет*-бутилциклогексилтозилата и безводного аммиака нагреванием в бомбе при 95—100 °С в течение 24 ч) [46].

3) 1,3,3-Триметилазетидин (57% из 0,1 моля 2,2-диметил-3-



метиламино-1-сульфопропана и 50 г КОН в 200 мл воды нагреванием на паровой бане) [58].

4) Диметиланилин. Массу, состоящую из 170 г полифосфорной кислоты и 1 моля метилового спирта, называемую метилполифосфорной кислотой, смешивают с 0,2 моля анилина и нагревают до 200 °С в течение 24 ч, затем охлаждают, подщелачивают КОН и экстрагируют эфиром. Остаток от экстракции составляет поразительно чистый диметиланилин (выход 66%). Водно-щелочной слой концентрируют до появления соли, обрабатывают 100 мл 60%-ного водного раствора КОН и после повторной перегонки с целью разложения четвертичной соли получают из дистиллята еще 29% диметиланилина. Эта реакция, общая для ароматических аминов, может быть особенно рекомендована для получения слабоосновных аминов типа дифениламина [59].

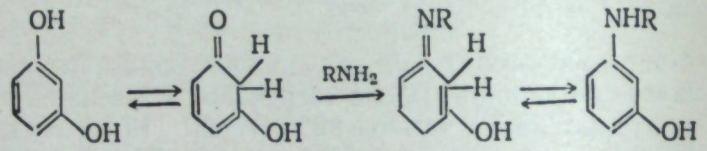
5) Этиленимин (34—37% перегонкой раствора β-аминоэтилсульфокислоты в водном NaOH; из водного дистиллята имин высаливают гранулированным КОН) [60].

4. ИЗ ФЕНОЛОВ И АМИНОВ ИЛИ АММИАКА (ВКЛЮЧАЯ РЕАКЦИЮ БУХЕРЕРА)

$$ArOH + RNH_2 \longrightarrow ArNH_2 + H_2O$$

$$ArOH + RNH_3^+\bar{H}SO_3 \rightleftharpoons ArNHR + H_2SO_3 + H_2O \text{ (реакция Бухерера)}$$

Обычные фенолы не склонны к обмену с аминами. Фенолы, имеющие менее выраженный ароматический характер и более склонные к таутомерным превращениям, обмениваются с аминами, вероятно, через стадию образования кетиминных структур. Больше всего этому подвержены нафтолы, резорцины и оксихинолины



В качестве катализаторов применяют хлористый цинк (пример б.3), иод [62], хлористый кальций [61] и сульфаниловую и серную кислоты [62], однако, если фенол легко таутомеризуется или если применяют достаточно высокую температуру, катализатор не нужен. Для иллюстрации приведем несколько примеров [61, 62]:

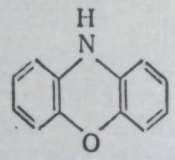
5-Аминорезорцин с выходом 100% получают из флороглюцина и аммиака при 20 °С в течение 2 дней.

3,5-Диаминофенол получают из флороглюцина и аммиака при 20 °С в течение 4 недель.

4-Оксидифениламин с выходом 79% получают из гидрохинона, избытка анилина и сульфаниловой кислоты при 240 °С.

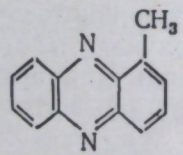
2-Фениламинонафталин с выходом 97% получают из β-нафтола, избытка анилина и 0,1 ч. серной кислоты при 170 °С.

Феноксазин



с выходом 70% получают из пирокатехина, *о*-аминофенола и кислого катализатора при 230 °С [63].

1-Метилфеназин



с выходом 76% получают из 2,3-диаминотолуола и пирокатехина нагреванием в запаянной ампуле при 230 °С в течение 24 ч в атмосфере азота с последующим окислением медленным током кислорода при 230 °С [64].

8-Гидразинохинолин с выходом 60—64% получают из 8-оксихинолина и гидразингидрата кипячением в течение 45 ч в атмосфере азота [65—67].

Если фенолы, имеющие менее выраженный ароматический характер, могут присоединять амины, вероятно, что и амины менее выраженного ароматического характера могут присоединять другие амины [68]

$$ArNH_2 + RNH_2 \longrightarrow ArNHR + NH_3$$

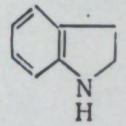
Приведем некоторые примеры:

α-Фениламинонафталин получают с выходом 90% из α-нафтиламина, избытка анилина и каталитических количеств *п*-толуолсульфокислоты при 165—170 °С.

Ди-(4-пиридил)амин с выходом 72% получают из 4-аминопиридина кипячением в пиридине, содержащем треххлористый фосфор.

N,N′-Диметилмеламин с выходом 65—71% получают из меламина и хлоргидрата метиламина нагреванием при 190—195 °С в течение 6 ч.

Индолин



с выходом 40% получают из дихлоргидрата *о*-аминофенилэтиламина нагреванием при 300 °С в течение 10 мин.

Многие другие гетероциклические и полициклические амины получают так же, как описано в приведенных выше примерах.

Реакцию Бухерера, которая известна уже более 70 лет, применяют в промышленности, однако механизм ее был выяснен совсем недавно (гл. 5 «Фенолы», разд. А.3). По этой реакции амины получают главным образом из нафтолов и резорцинов; эту реакцию можно также применять для превращения аминов в фенолы, поскольку она полностью обратима; выходы очень хорошие [69]. Из обсуждения, приведенного в начале этого раздела, следует, что реакцию Бухерера можно проводить и в отсутствие бисульфита. Пример б.4 не только наглядно иллюстрирует этот вопрос, но и показывает также, что положение 2 нафтола является менее пространственно-затрудненным, чем положение 1.

а) Получение β-нафтиламина (94—96% из β-нафтола и сульфита аммония нагреванием при 150 °С под давлением в течение 8 ч) [69].

б) Другие примеры. *1) 3-Окси-4-н-гексиланилин* (70—80% из *н*-гексилрезорцина, хлористого аммония, бисульфита натрия и концентрированной гидроокиси аммония нагреванием в стальной бомбе при 240—250 °С в течение 4 ч) [70].

2) 5-Аминоизохинолин (66% из 5-оксиизохинолина, концентрированной гидроокиси аммония, воды и двуокиси серы под давлением нагреванием в течение первых 13 ч при 150 °С, а затем в течение 4 ч при 160 °С) [66].

3) 3-Амино-2-нафтойная кислота (70% из 3-окси-2-нафтойной кислоты, 28%-ного водного раствора аммиака и хлористого цинка при постепенном нагревании в течение 3 ч до 195 °С и последующем выдерживании при постоянном давлении (около 28 атм) в течение 36 ч) [71].

4) 7-Метиламино-1-нафтол (71% из 0,25 моля 1,7-диоксинафталина, 0,5 моля 40%-ного водного раствора метиламина и 55 мл воды нагреванием в автоклаве при 140 °С в течение 8 ч; действие аммиака по отношению к положению 1 и 7 не так избирательно, как действие метиламина) [72].

5. ИЗ ГАЛОГЕНМЕТИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ГЕКСАМЕТИЛЕНТЕТРАМИНА (РЕАКЦИЯ ДЕЛЕПИНА)

$$ArCH_2X \xrightarrow{(CH_2)_6N_4} [ArCH_2(CH_2)_6^+N_4]\,\bar{X}$$

$$\downarrow C_2H_5OH,\ HCl$$

$$ArCH_2NH_2 \xleftarrow{NaOH} ArCH_2\overset{+}{N}H_3\bar{X}$$

Этот синтез представляет собой первую часть реакции Соммле (гл. 10 «Альдегиды», разд. А.9). Если гидролиз комплекса, образуемого галогенпроизводным и гексаметилентетрамином, проводить в смеси этилового спирта и концентрированной соляной кислоты [73], реакция останавливается на стадии образования первичного амина. Этот метод синтеза, таким образом, можно применять для получения первичных аминов вместо реакции Габриеля (разд. Б.2). Его с успехом применяют к первичным галогенпроизводным, и, поскольку иодиды реагируют лучше, чем хлориды или бромиды, при реакциях с последними добавляют иодистый натрий [74]. Этот метод с успехом использовался для получения простых алифатических аминов [74], некоторых бензиламинов [75], α-аминокетонов [76], аминоалкинов [77], метиловых эфиров *п*-аминобензойной кислоты [78], α-аминоэфиров [79] и β-аминокислот [80]. Выходы составляли 40—85%.

а) Получение β-аланина. 2,74 г бикарбоната натрия добавляют к раствору 5 г β-бромпропионовой кислоты в 15 мл воды и 10 мл этилового спирта. К нейтральному раствору добавляют 4,57 г гексаметилентетрамина в 10 мл воды, после чего смеси дают постоять в течение 15 ч. Затем добавляют 50 мл этилового спирта до появления легкого помутнения раствора; трение стеклянной палочки о стенку, произведенное в этот момент, приводит к выпадению объемистого осадка бетаинового комплекса. Двукратное охлаждение и фильтрование дает общий выход кристаллов 9,5 г.

Полученный комплекс обрабатывают 120 мл этилового спирта и 15 мл концентрированной соляной кислоты и кипятят в течение 15 ч. Затем полностью отгоняют растворитель в вакууме при 50 °С и экстрагируют сухой остаток несколькими порциями этилового спирта. После фильтрования и полной отгонки растворителя от фильтрата получают остаток, который кипятят с обратным холодильником с 50—75 мл воды в течение получаса. После удаления хлорид-иона избытком окиси серебра фильтрат насыщают сероводородом. Бесцветный фильтрат упаривают в вакууме до объема в несколько миллилитров, а затем разбавляют этиловым спиртом. Охлаждение дает 2,5 г (85%) β-аланина, т. пл. 199—200 °С (с разложением) [80].

б) Другие примеры. *1) 1-Аминогептин-2* (63% из четвертичной соли 1-иодгептина-2 и гексаметилентетрамина перемешиванием в течение 3 дней со спиртовым раствором хлористого водорода) [77].

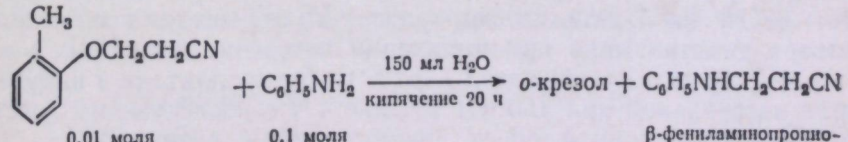
2) 2-Бромаллиламин (59—72% из гексаметилентетрамина в хлороформе, к которому медленно добавляют 2,3-дибромпропен, а затем кипятят; полученную сырую соль затем подвергают гидролизу) [81].

6. ИЗ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ, ТИОЭФИРОВ ИЛИ ЛАКТОНОВ И АМИНОВ

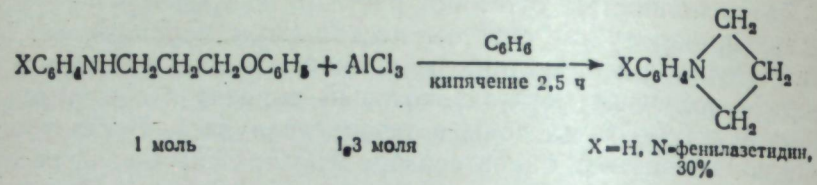
$$-OR(-SR) \xrightarrow{NH_3} -NH_2$$

Эта реакция уже упоминалась как промежуточная стадия при реакции 2- или 4-галогензамещенного пиридина или галогензамещенного хинолина с аминами в присутствии фенола (разд. В.1). Замещение было осуществлено с помощью фенил-4-пиридилового эфира (пример а) и его сернистого аналога, которые при кипячении с хлоргидратом анилина превращались в фенил-4-пиридиламин с выходами 89 и 70% соответственно [82]. Такое же замещение имеет место и для некоторых тиоэфиров ряда пиримидина [83, 84] и пурина [85]. В некоторых случаях [83, 85] реакцию проводят под давлением. Нитрозогруппа, находящаяся в положении 5 пиримидинов, облегчает вытеснение тиометильного заместителя [86]. Выходы не всегда получаются удовлетворительными.

β-Арокси- или алкоксипропионитрилы при нагревании превращаются в акрилонитрилы, которые в присутствии амина дают аминонитрилы [87]

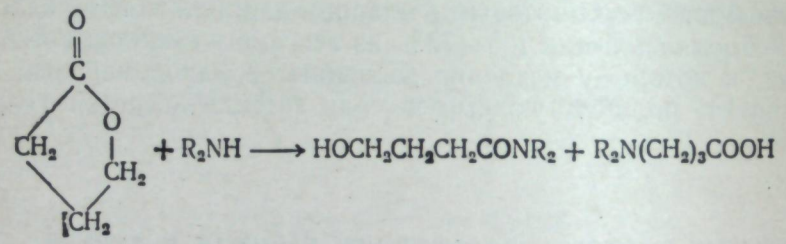


Но, вероятно, реакция замещения аминами простых эфиров наиболее важна при получении N-фенилзамещенных азетидинов [88]



Несмотря на низкие выходы, этот путь в настоящее время является самым лучшим способом получения N-арилазетидинов.

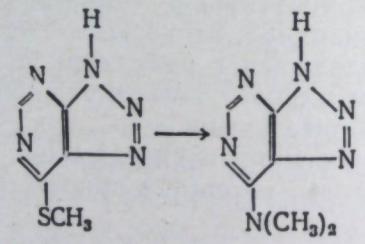
Лактоны и амины при нагревании образуют сиропообразную жидкость, которая, вероятно, представляет собой смесь оксамида и аминокислоты



Полученную смесь можно восстановить до аминоспирта алюмогидридом лития (пример б.2).

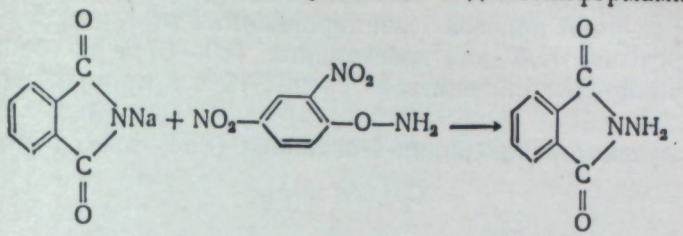
а) Получение фенил-4-пиридиламина. 1,71 г фенил-4-пиридилового эфира кипятят с 2,6 г хлоргидрата анилина в течение 3 ч при 180 °С. После подкисления образовавшийся фенол удаляют перегонкой с паром. При подщелачивании раствора отделяется амин (дополнительное количество которого можно выделить перегонкой с паром водного слоя). Общий выход 89%; т. пл. 172 °С (после перекристаллизации из смеси метилового спирта с водой) [82].

б) Другие примеры. *1) 7-Диметиламино-виц-триазол-[d]-пиримидин* (85% из 7-метилтио-*виц*-триазол-[*d*]-пиримидина и водного раствора диметиламина при кипячении в течение 3 ч) [84].



2) 4-Дибутиламинобутанол-1 (62% из бутиролактона и дибутиламина нагреванием при 150 °С в течение 4 ч с последующим восстановлением реакционной смеси алюмогидридом лития) [89].

3) N-Аминофталимид (88% из О-2,4-динитрофенилгидроксиламина и фталимида натрия нагреванием в диметилформамиде) [90].



7. ИЗ СПИРТОВ И АММИАКА ИЛИ АМИНОВ

$$ROH + NH_3 \xrightarrow{Al_2O_3} RNH_2 + H_2O$$

Этот метод синтеза, представляющий в основном промышленный интерес, рассмотрен в работе [91]. Знакомство с литературой (в основном с патентами), несколько разочаровывает, поскольку результаты не всегда совпадают друг с другом, возможно из-за существования очень большого числа вариантов метода. При пропускании аммиака и спирта над катализатором при высокой температуре или при взаимодействии компонентов и катализатора в автоклаве получаются первичные, вторичные и третичные амины. Избыток спирта приводит к более высокому содержанию третичного амина, а избыток аммиака — к более высокому содержанию первичного амина. Применяют в основном два типа катализаторов: окислы, например окись алюминия, тория, кремния, вольфрама, магния или хрома; и катализаторы гидрирования, например медь, никель, кобальт или платину. Из окисных катализаторов чаще всего применяется окись алюминия; часто применяют также катализаторы гидрирования в присутствии водорода. Метиламины с 1920 г. получают в промышленности из метилового спирта и аммиака под давлением на окиси алюминия в качестве катализатора [92].

В лабораторных условиях рассматриваемый метод синтеза имеет наибольшее значение для алкилирования жидких аминов типа анилина, поскольку при этом реакцию можно проводить при температуре кипения реакционной смеси и при нормальном давлении. Алкилирование анилина на никеле Ренея этим методом дает вторичные амины с выходами 41—83% [93] (пример а). Третичный амин, этилметилгептиламин, получен аналогичным методом из метилгептиламина [94].

По другому, специфически лабораторному способу бензилирование аминов осуществляют бензиловым спиртом, а иногда спиртом в присутствии основания; реакция, вероятно, идет через стадию образования основания Шиффа [95] (пример в)

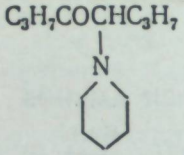
$$C_6H_5CH_2OH + OH^- \longrightarrow C_6H_5CHO + H_2O + [H:^-] \xrightarrow{ArNH_2}$$

$$\longrightarrow C_6H_5CH{=}NAr \xrightarrow{[H^-]} C_6H_5CH_2{-}\overline{N}Ar \xrightarrow{H_2O} C_6H_5CH_2NHAr + OH^-$$

Гидрид-ион переносится прямо к основанию Шиффа, на что указывает тот факт, что следы бензальдегида, образующего основание Шиффа, ускоряют процесс бензилирования.

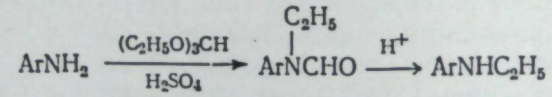
а) Получение N,N′-диэтилбензидина (60—67% из бензидина и этилового спирта кипячением в течение 15 ч в присутствии никеля Ренея) [96].

б) Получение 5-пиперидин-4-октанона (88% из 0,1 моля бутироина и 0,2 моля пиперидина кипячением в 50 мл бензола с удалением воды в виде азеотропной смеси; общая реакция ацилоинов и вторичных аминов) [97].



в) Получение 2-бензиламинопиридина (98—99% из 2-аминопиридина, бензилового спирта и 85%-ного раствора едкого кали нагреванием при 182—250 °С в течение 30 мин, а затем еще 3 мин при 250 °С) [98].

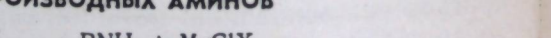
8. ИЗ ПЕРВИЧНЫХ АМИНОВ И ТРИАЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ ОРТОМУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ



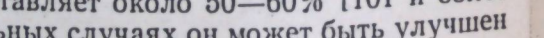
Первичные ароматические амины можно алкилировать действием триалкиловых эфиров ортомуравьиной кислоты в присутствии серной кислоты с последующим гидролизом [99]. Первичный продукт взаимодействия, N-алкилформанилид, образуется при температуре выше 140 °С. Этим методом был алкилирован ряд ароматических аминов с выходами 44—78%.

а) Получение N-этил-*п*-хлоранилина (80—86% N-этил-*п*-хлорформанилида из *п*-хлоранилина, триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты и концентрированной серной кислоты нагреванием сначала при 115—120 °С, а затем при 175—180 °С; выход амина при гидролизе N-этил-*п*-хлорформанилида кислотой 87—92%) [100].

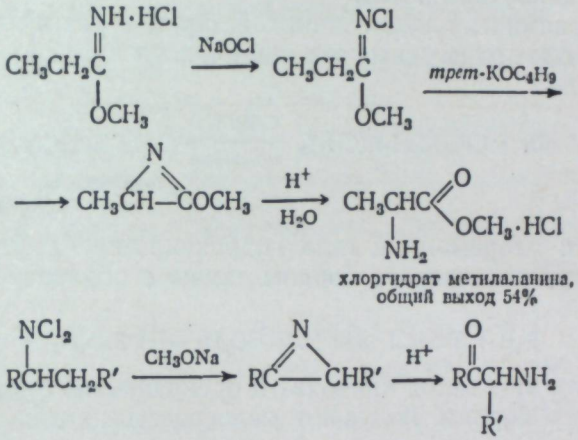
9. ИЗ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (ИЛИ ДРУГИХ СОЕДИНЕНИЙ, ОБРАЗУЮЩИХ КАРБАНИОНЫ) И ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОВ



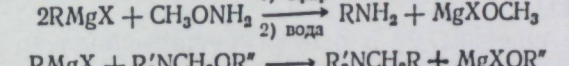
Средний выход реакции составляет около 50—60% [101 и более ранние работы], однако в отдельных случаях он может быть улучшен при использовании диалкилмагния при температуре —60 °С. Ароматические реактивы Гриньяра при взаимодействии с N-хлораминами могут разрываться по-иному [102]:



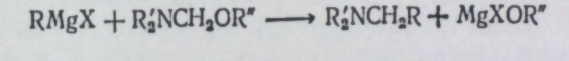
α-Аминокислоты и α-аминокетоны можно также получить из N-хлориминоэфиров [103] и N,N-дихлораминов [104], основываясь на принципе «анионного вытеснения»



Очевидно, что для этой цели можно использовать также и другие производные аминов

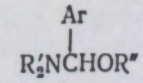


(пример а)

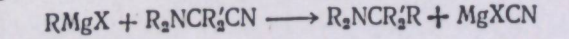


(пример *б.1*)

При получении простых аминоэфиров формальдегид можно заменить ароматическими альдегидами

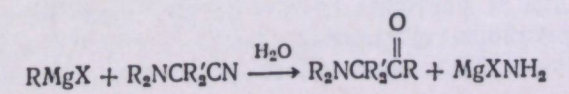


и использовать эти соединения вместе с реактивами Гриньяра [105]. Третичные амины с винильной группой получают из винильного реактива Гриньяра по приведенному выше уравнению реакции [106]. α-Аминоацетонитрил используется в качестве третьего аминопроизводного



(пример *б.2*)

Осложнения могут вызывать побочные реакции присоединения нитрила [107]



и реакции сочетания

$$RMgX + R_2NCR'_2CN \xrightarrow{H_2O} \underset{\displaystyle NR_2}{\overset{\displaystyle NR_2}{R'_2C}}\!\!-\!\!-\!\!\underset{\displaystyle NR_2}{\overset{\displaystyle NR_2}{CR'_2}} + MgXOH + HCN$$

Однако часто получают высокие выходы нормального продукта замещения, как, например, 83% 3-диэтиламиногексана или 90% 1-фенил-2-пиперидинбутана [108].

β-Хлорэтиламины также взаимодействуют с реактивами Гриньяра, давая ценные производные этиламина, хотя и с довольно низкими выходами [109]

$$C_6H_5MgBr + ClCH_2CH_2N(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{кипячение}]{C_6H_5CH_3} \underset{\text{β-диметиламиноэтилбензол, 13,4\%}}{C_6H_5CH_2CH_2N(CH_3)_2}$$

Кроме того, с хлораминами (или гидроксиламин-О-сульфокислотами) [110] могут реагировать бораны также с образованием аминов (пример **б.3**)

$$R_3B + 3NH_2Cl \text{ (или } NH_2OSO_3H) \longrightarrow 3RNH_2$$

В сущности этот метод приводит к превращению олефинов в амины, поскольку бораны получают непосредственно из олефинов и диборана.

а) Получение *трет*-бутиламина (70% из *трет*-бутилмагнийхлорида при медленном прибавлении к нему метоксиамина в эфире при температуре от —10 до —15 °С с последующим кипячением в течение 2 ч) [111].

б) Другие примеры. *1) α,β-Дифенилтриэтиламин* (92% из 0,15 моля бензилмагнийхлорида при медленном добавлении к нему 0,1 моля α-диэтиламинобензилбутилового эфира в атмосфере азота) [105].

2) Тридецилдиэтиламин (41% из 0,25 моля додецилмагнийхлорида при медленном добавлении к нему 0,25 моля диэтиламиноацетонитрила в эфире и выдерживании смеси в течение ночи при комнатной температуре; последующее разложение холодной разбавленной кислотой необходимо проводить под тягой, так как при этом выделяется цианистый водород) [112].

3) 2-Фенил-1-аминопропан (51,5% из 0,1 моля α-метилстирола и 33,3 мл 1,0 М раствора борана в тетрагидрофуране; после стояния в течение 1 ч добавляют 3 мл H_2O для разрушения избытка борана,

$$\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle C_6H_5}{C}}\!=\!CH_2 \xrightarrow{BH_3} (\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle C_6H_5}{C}}\!HCH_2)_3B \xrightarrow{ClNH_2} \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle C_6H_5}{C}}\!HCH_2NH_2$$

а затем 50 мл 3 М раствора едкого натра; после этого добавляют 0,067 моля раствора хлорамина, смесь перемешивают при 25 °С в течение 1 ч, осторожно подкисляют и сильно подщелачивают) [113].

1. *Houben-Weyl* in, «Methoden der Organischen Chemie», Vol. 11, 4th ed., G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, Pt. 1, Chapt. 2.
2. *Braun J.*, v., Chem. Ber., 70, 979 (1937).
3. *Hennion G. F., Hanzel R. S.*, J. Am. Chem. Soc., 82, 4908 (1960).
4. *Westphal O., Jerchel D.*, Chem. Ber., 73B, 1002 (1940).
5. *Braun J., v., Klar R.*, Chem. Ber., 73B, 1417 (1940).
6. *Lubs H. A.*, The Chemistry of Synthetic Dyes and Pigments, Reinhold Publishing Corp., New York, 1955, p. 38.
7. *Курдюмова Т. Н., Гордеева Л. Е.*, ЖОХ, 31, 1569 (1961).
8. *Уэллс Ф., Аллен К.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 223.
9. *Альберт А., Ритчи Б.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 36.
10. *Schickl O. V. et al.*, Chem. Ber., 69, 2593 (1936).
11. *Эльдерфилд Р.*, Химия хинолина, в кн. «Гетероциклические соединения», под ред. Р. Эльдерфилда, т. 4, ИЛ, М., 1955, стр. 88—89.
12. *Ортен Дж., Хилл Р. М.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 168.
13. *Тоби В., Айрес Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 23.
14. *Марвел К., Виньо В.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 31.
15. *Экк Дж., Марвел К.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 308.
16. *Марвел К.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 3, стр. 250.
17. [16], стр. 275.
18. *Сафанова Э. Н., Беликов В. М.*, Усп. хим., 36, 913 (1967).
19. *Cheronis N. D., Spitz-Mueller K. H.*, J. Org. Chem., 6, 349 (1941).
20. *Sisler H. H., Cheronis N. D.*, J. Org. Chem., 6, 467 (1941).
21. *Вильсон Ф. Г., Уилер Т. С.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 85.
22. *Hickinbottom W. J.*, J. Chem. Soc., 1930, 992.
23. *Hughes E. C. et al.*, Ind. Eng. Chem., 42, 787 (1950).
24. *Bortnick N. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 4039 (1956).
25. *Blicke F. F. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 61, 91, 93, 771, 774 (1939).
26. *Borrows E. T. et al.*, J. Chem. Soc., 1947, 197.
27. *Овербержер Ч., Коган Н., Минин Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 7, стр. 29.
28. *Хеджер Ф.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 420.
29. *Fuson R. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 69, 2961 (1947).
30. *Ross S. R.*, J. Am. Chem. Soc., 69, 2982 (1947).
31. *Reitsema R. H.*, J. Am. Chem. Soc., 71, 2041 (1949).
32. *Woodward R. B., Doering W. E.*, Org. Syn., Coll. Vol., 3, 50 (1955).
33. *Бек Дж., Ферри К.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 605.
34. *Аллен К., Мак-Ки Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 18.
35. *Shreve R. N. et al.*, Ind. Eng. Chem., 29, 1361 (1937); 33, 218 (1941).
36. *Hauser C. R., Weiss M. J.*, J. Org. Chem., 14, 310 (1949).
37. *Gilman H., Nobis J. F.*, J. Am. Chem. Soc., 67, 1479 (1945).
38. *Puterbaugh W. H., Hauser C. R.*, J. Org. Chem., 24, 416 (1959).
39. *Young W. G. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 82, 6163 (1960).
40. *Howard C. C., Marckwald W.*, Chem. Ber., 32, 2031 (1899).
41. *Heaney H.*, Chem. Rev., 62, 81 (1962); *Brunnett J. F.*, Quarterly Rev., 12, 1 (1958).
42. *Gilman H., Avakian S.*, J. Am. Chem. Soc., 67, 349 (1945).
4 *ett J. F., Brotherton T. K.*, J. Org. Chem., 22, 832 (1957).

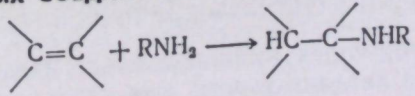
44. *Baker B. R., Querry M. V.*, J. Org. Chem., **15**, 413 (1950).
45. *Pierce J. H. et al.*, J. Chem. Soc., **1955**, 694.
46. *Pinkus J. L. et al.*, J. Org. Chem., **27**, 4356 (1962).
47. *Cramer F. et al.*, Chem. Ber., **92**, 384 (1959).
48. *Skinner G. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 3788 (1958).
49. *Suami T., Sano H.*, Tetrahedron Letters, **1968**, 2655.
50. *Edwards J. O., Pearson R. G.*, J. Am. Chem. Soc., **84**, 16 (1962).
51. *Smith H. E. et al.*, J. Org. Chem., **31**, 684 (1966).
52. *Hellmann H. et al.*, Chem. Ber., **89**, 2433 (1956).
53. *Sisler H. H. et al.*, J. Org. Chem., **24**, 859 (1959).
54. *Sisler H. H. et al.*, J. Org. Chem., **26**, 1819 (1961).
55. *White E. H., Elliger C. A.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 5261 (1965).
56. *Billman J. H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **64**, 2977 (1942).
57. *Gerrard W., Jeacocke G. S.*, Chem. Ind. (London), **1954**, 1538.
58. *Anderson A. G., Jr., Wills M. T.*, J. Org. Chem., **33**, 2123 (1968).
59. *Chambers R. A.*, Ph. D. Thesis, Vanderbilt University, 1962.
60. *Аллен Ч., Спэнглер Ф., Уебстер Э.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 571.
61. [1], p. 160.
62. [1], p. 164—165.
63. *Пирсон Д. и др.*, в кн. «Гетероциклические соединения», под ред. Р. Эльдерфилда, т. 6, ИЛ, М., 1960, стр. 552.
64. *Hollstein U.*, J. Heterocycl. Chem., **5**, 299 (1968).
65. *Красавин И. А., Парусников Б. В., Дзисько В. М.*, Методы получения химических реактивов и препаратов, сборник, вып. 7, М., 1967, стр. 5.
66. *Robinson R. A.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 1942 (1947).
67. *Woroshtzow N. N., Kogan J. M.*, Chem. Ber., **65**, 142 (1932).
68. [1], p. 250.
69. *Дрейк Н. Л.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 151.
70. *Hartung W. H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **63**, 507 (1941).
71. *Аллен Ч., Белл А.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 51.
72. *Ross D. L., Chang J. J.*, J. Org. Chem., **29**, 1180 (1964).
73. *Анжиал С. Дж.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 263.
74. *Galat A., Elion G. B.*, J. Am. Chem. Soc., **61**, 3585 (1939).
75. *Graymore J.*, J. Chem. Soc., **1947**, 1116.
76. *Rebstock M. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 24 (1955).
77. *Marszak I., Koulkes M.*, Bull. Soc. Chim. France, **1956**, 93.
78. *Blicke F. F., Lilienfeld W. M.*, J. Am. Chem. Soc., **65**, 2281 (1943).
79. *Baniel A. et al.*, J. Org. Chem., **13**, 791 (1948).
80. *Wendler N. L.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 375 (1949).
81. *Bottini A. T. et al.*, Org. Syn., **43**, 6 (1963).
82. *Jerchel D., Jakob L.*, Chem. Ber., **91**, 1266 (1958).
83. *Elion G. B. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 217 (1956).
84. *Weiss R. et al.*, J. Org. Chem., **25**, 765 (1960).
85. *Elion G. B. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 411 (1952).
86. *Cresswell R. M., Strauss T.*, J. Org. Chem., **28**, 2563 (1963).
87. *Буцкус П. Ф., Денис Г. И.*, ЖОХ, **30**, 1321 (1960).
88. *Deady L. W., Hutchinson R. E. et al.*, Tetrahedron Letters, **1968**, 1773.
89. *Lunsford C. D. et al.*, J. Org. Chem., **22**, 1225 (1957).
90. *Sheradsky T.*, Tetrahedron Letters, **1968**, 1909.
91. *Spialter L., Pappalardo J. A.*, The Acyclic Aliphatic Tertiary Amines, The Macmillan Company, New York, 1965, p. 29; *Некрасова В. А., Шуйкин Н. И.*, Усп. хим., **34**, 1945 (1965).
92. *Williams R., Jr. et al.*, Chem. Eng. News, **33**, 3982 (1955).
93. *Rice R. G., Kohn E. J.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4052 (1955).
94. *Leonard N. J., Musker W. K.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 5631 (1959).
95. *Sprinzak Y.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 3207 (1956).

96. *Райс Р., Кон Э.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 20.
97. *Klemmensen P. et al.*, Ark. Kemi, **28**, 405 (1968).
98. *Спринзак Я.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1960, сб. 10, стр. 10.
99. *Roberts R. M., Vogt P. J.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 4778 (1956).
100. *Робертс Р., Вогт П.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1960, сб. 10, стр. 80.
101. *Coleman G. H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **63**, 1692 (1941).
102. *LeFévre R. J. W.*, J. Chem. Soc., **1932**, 1745.
103. *Baumgarten H. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 4422 (1960); **82**, 459 (1960).
104. *Баумгартен Г. Э., Петерсон Д. М.*, Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», М., 1964, сб. 12, стр. 171.
105. *Stewart A. T., Jr., Hauser C. R.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 1098 (1955).
106. *Ficini J., Normant H.*, Bull. Soc. Chim. France, **1957**, 1454.
107. *Goodson L. H., Christopher H.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 358 (1950).
108. *Bruylants P.*, Bull. Soc. Chim. Belg., **33**, 467 (1924).
109. *Bavin P. M. G. et al.*, J. Med. Chem., **9**, 790 (1966).
110. *Brown H. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **88**, 2870 (1966).
111. *Brown R., Jones W. E.*, J. Chem. Soc., **1946**, 781.
112. *Westphal O.*, Chem. Ber., **74B**, 1365 (1941).
113. *Brown H. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 3565 (1964).

Г. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ

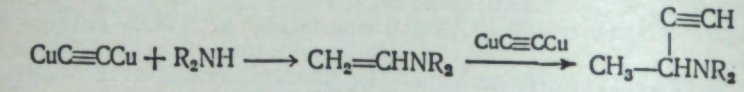
В разделе рассмотрены главным образом нуклеофильные реакции присоединения аминов к ненасыщенным (разд. Г.1) и карбонильным соединениям (разд. Г.2) и образование самых разнообразных аддуктов формальдегида и амина, получаемых по реакциям типа реакции Манниха (разд. Г.3 и Г.4), а затем присоединение аминов к сопряженным соединениям (разд. Г.6 и Г.7). Обсуждаются также реакции присоединения к эпоксисам и этилениминам (разд. Г.5). Заметным достижением является применение *тетракис*-(диметиламино)титана для получения геминальных диаминов или енаминов (разд. Г.2) и использование обратимости реакций присоединения акрилонитрила к аминам для получения чистых вторичных аминов (разд. Г.7, пример **6**.*1*). В разд. Д и Е также рассматриваются реакции присоединения: первый из них посвящен реакциям металлоорганических соединений, а второй — электрофильным и свободнорадикальным реакциям.

1. ИЗ НЕНАСЫЩЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ И АМИНОВ



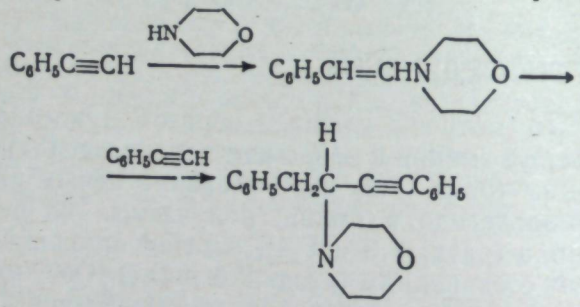
Присоединение аминов к ненасыщенным соединениям происходит с трудом, за исключением тех случаев, когда олефин имеет электроотрицательный заместитель. Тем не менее при высокой температуре и в присутствии различных катализаторов простые олефины при-

соединяют амины [1] (пример **б.2**). Стиролы присоединяют амины при каталитическом действии металлического натрия, образующего амид натрия (пример **а**). Более легко идет присоединение аминов к ацетиленам, катализируемое обычно производными ацетилида меди. Если присоединение останавливается на первой стадии, этот процесс называется винилированием, однако можно присоединить и вторую молекулу ацетилена (пример **б.1**).



а) Получение N-(β-фенилэтил)анилина (65—75% кипячением 3 г металлического натрия и 2 молей анилина (следы сульфата двухвалентного железа ускоряют реакцию) с последующим добавлением 1,5 моля стирола и выдерживанием в течение 2 ч при температуре 186—196 °С) [2].

б) Другие примеры. *1) 3-Морфолино-1,4-дифенилбутин-1* (выход 12% после отделения изомеров и других побочных продуктов; из 40 г фенилацетилена, 16 г морфолина и 2 г хлористой меди при



медленном нагревании до начала экзотермической реакции (98 °С); затем смесь выдерживают в течение 30 мин при этой температуре) [3].

2) N-Этилпиперидин (77—83% из 4 молей пиперидина, 5 г пиридина и 4,4 г натрия кратковременным нагреванием с быстрым перемешиванием в атмосфере азота; затем реакционную смесь переносят в автоклав, в который под давлением подают этилен, и перемешивают при температуре 100 °С) [4].

2. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЛИ ПРОИЗВОДНЫХ КИСЛОТ И АМИНОВ

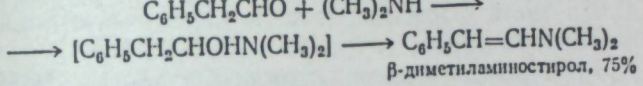
$$2R_2NH + CH_2O \longrightarrow R_2NCH_2NR_2 + H_2O$$

Конденсация вторичных аминов с альдегидами легко идет сама по себе или с таким катализатором, как карбонат калия, давая хорошие выходы метилендиаминов [5—8]. Если брать более высокомолекулярные алифатические альдегиды, содержащие α-водородные атомы, вместо метилендиаминов обычно получают енамины. Поскольку некоторые метилендиамины при перегонке разлагаются, образуя

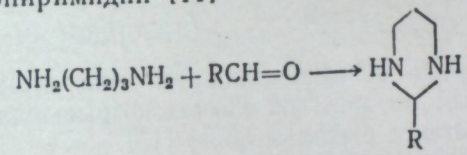
енамины, был сделан вывод, что они являются промежуточными соединениями при получении енаминов [9]

$$(R_2N)_2CHCH_2R' \longrightarrow R_2NCH{=}CHR' + R_2NH$$

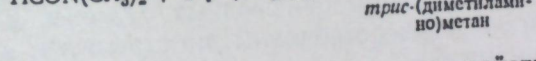
Однако по недавним данным [10] при отношении амина к альдегиду 1 : 1 выход енамина составил более 50%; это дает основания полагать, что промежуточным соединением может быть также аминоспирт



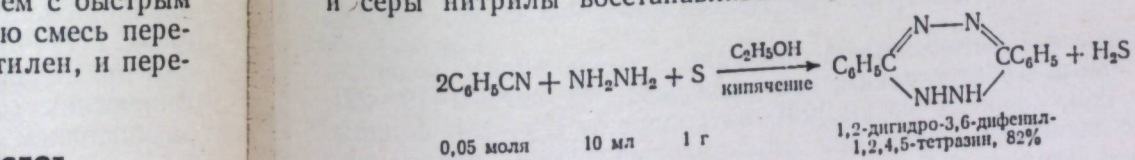
Между первичными 1,3-диаминами и альдегидами происходит аналогичная реакция, в результате которой образуется циклический амин гексагидропиримидин [11]



Область применения приведенного выше метода в последнее время расширилась за счет употребления такого реагента, как *тетракис*-(диметиламино)титан. С образованием енаминов реагируют не только дикетоны [12, 13], но также и производные кислот любого типа, преимущественно диалкиламиды, образующие *трис*-(диалкиламино)метаны (пример **б.3**)



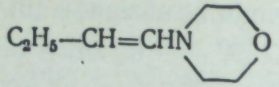
Недавно было показано, что при совместном действии гидразина и серы нитрилы восстанавливаются до дигидротетразинов [14]



Другие нитрилы дают выходы от 76 до 94%.

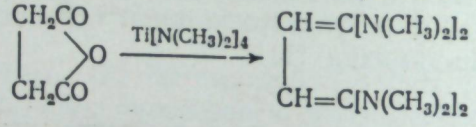
а) Получение бензилиден-*бис*-диметиламина. Смесь 106 г бензальдегида и 400 г 25%-ного водного раствора диметиламина нагревают на паровой бане в течение 10 мин и время от времени перемешивают. После охлаждения водный слой насыщают карбонатом калия, а затем верхний слой растворяют в 100 мл бензола. При высушивании и перегонке бензольного слоя получают 143 г (80%) метилендиамина, т. кип. 57—60 °С/0,9 мм [6].

б) Другие примеры. *1) 1-Морфолинобутен-1.* 0,5 моля морфолина и 0,25 моля масляного альдегида смешивают в присутствии безводного карбоната калия при температуре 5—50 °С. При перегоне масла указанное соединение образуется с выходом 95% [7].



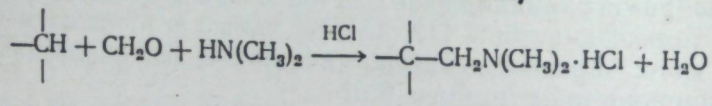
2) N,N,N′,N′-*Тетрабензилметилендиамин* (количественный выход при добавлении 0,05 моля дибензиламина к холодному водному раствору 0,025 моля формальдегида и перекристаллизации осадка из изопропилового спирта, т. пл. 99—100 °С) [15].

3) 1,1,4,4-тетракис-(Диметиламино)бутадиен (58% добавлением к 0,03 моля *тетракис*-(диметиламино)титана в эфире 0,02 моля

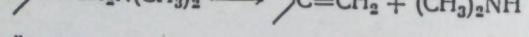


янтарного ангидрида и выдерживанием смеси при 25 °С в течение 60 ч; аналогичным образом из диметилформамида получают *трис*-(диметиламино)метан с выходом 83%) [13].

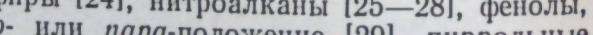
3. ИЗ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ АКТИВНЫЙ ВОДОРОД, ФОРМАЛЬДЕГИДА И АМИНОВ (РЕАКЦИЯ МАННИХА)



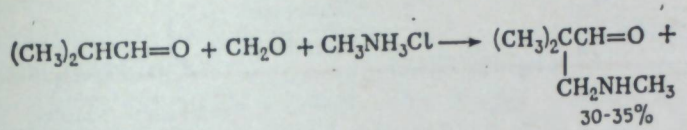
Этот метод синтеза [16, 17] широко применяют для получения разнообразных β-аминоэтилпроизводных. Амины в виде свободных оснований не очень стабильны и стремятся к образованию олефинов и полимеров

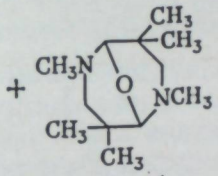


Описываемый метод синтеза применим к соединениям, содержащим активный водород, таким, как альдегиды [18], кетоны [19—22], кислоты [23], сложные эфиры [24], нитроалканы [25—28], фенолы, имеющие свободное *орто-* или *пара*-положение [29], пиррольные соединения (пример **б.2**), некоторые гетероциклические соединения с α- или γ-метильными группами [30—32] и ацетиленовые соединения [33] (пример **б.5**).



При этом методе синтеза активный водород замещается аминометильной или замещенной аминометильной группой. В реакцию может вступать аммиак, первичные и вторичные амины (но не третичные) и альдегиды (кроме формальдегида). Более чистые продукты получают из вторичных аминов, потому что у них имеется только один атом водорода, способный к замещению. Для осуществления реакции компоненты подвергают простому кипячению в органическом растворителе типа метилового или изоамилового спирта [34], нитробензола [35] и нитрометана [21] особенно в тех случаях, когда альдегид не является жидкостью. Поскольку реагирующие соединения содержат реакционноспособные группы, иногда образуются побочные продукты, представляющие собой циклические соединения с ценной и интересной структурой [36]

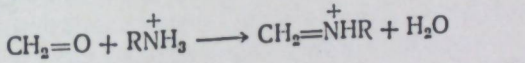




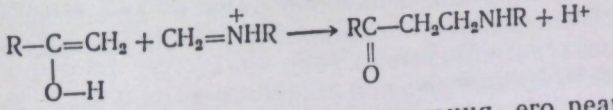
2,4,4,6,8,8-*гексаметил*-9-*окса*-2,6-*диазабицикло*-[3,3,1]-*нонан*, 40%

Последнее соединение можно восстановить алюмогидридом лития до диазациклооктана. Сильно разветвленные соединения не вступают в реакцию Манниха; выходы самые различные.

Механизм реакции Манниха точно не установлен. Вероятно, следует отдать предпочтение такому направлению реакции, при котором сначала образуется ион иммония [37]

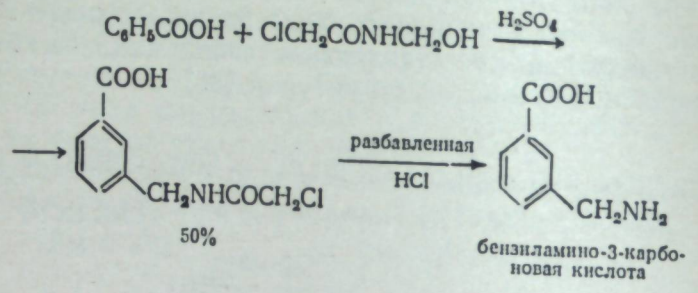


который затем реагирует с соединением, содержащим активный водород (енольная форма альдегидов или кетонов), образуя аминопроизводное

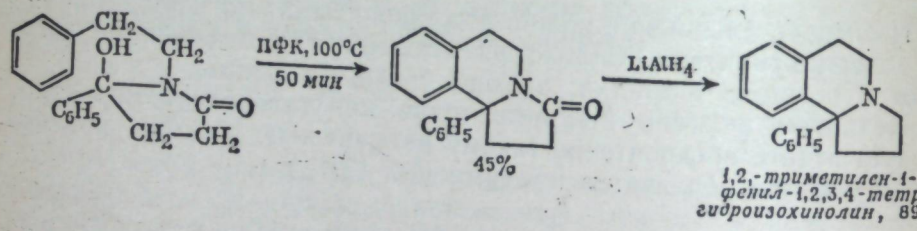


Что касается промежуточного иона иммония, его реакции с фенолами и другими соединениями, содержащими ароматическое кольцо, можно классифицировать как электрофильное замещение (разд. Е), однако они рассматриваются в данном разделе из-за их явной связи с реакциями конденсации. Дальнейшая модификация этой реакции, известная как реакция Черняка — Айнгорна [38], является конденсацией по Манниху оксиметилпроизводных амидов или имидов и приводит к замещению в ароматическом кольце фенолов и анилинов или даже углеводородов и бензойных кислот. По-

скольку необходимо, чтобы положительный заряд иона иммония был как можно больше, для реакции с наименее реакционноспособным ароматическим кольцом необходимо брать N-оксиметиламиды сильных кислот, из которых чаще всего используют хлоруксусную кислоту [39] (пример б.6)



Однако для N-алкилоламидов применяют более сильные кислоты, такие, как серная кислота, полифосфорная кислота или хлористый водород. При этом реакция может протекать по-разному, с образованием разнообразных сложных структур, как, например [40]:



а) Получение 2,4,6-три-(диметиламинометил)фенола (86% из фенола, диметиламина и водного раствора формальдегида) [41].

б) Другие примеры. *1) N-(2-Нитроизобутил)диметиламин* (74% из формальдегида, 2-нитропропана и диметиламина) [26].

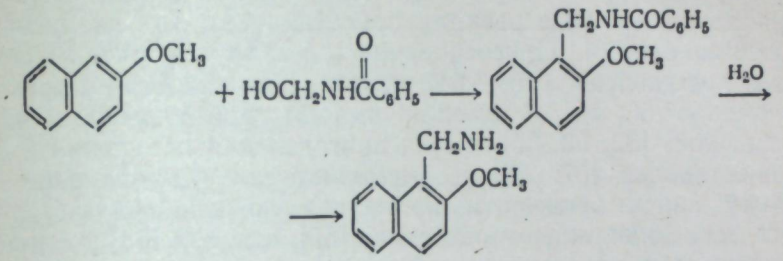
2) 2-Диметиламинометилпиррол (77% из формалина, пиррола и хлоргидрата диметиламина) [42].

3) 1-Диэтиламино-бутанон-3 (62—70% из хлоргидрата диэтиламина, параформальдегида, ацетона, метилового спирта и следов концентрированной соляной кислоты) [43].

4) Диэтиламиноацетонитрил (88—90% из диэтиламина, цианистого натрия, бисульфата натрия и 37—40%-ного формальдегида) [44].

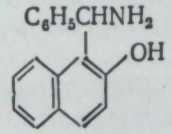
5) Этил-бис-(3-фенилпропин-2-ил)амин, $(C_6H_5C{\equiv}CCH_2)_2NC_2H_5$ (48% из 15 г фенилацетилена, 4,8 г параформальдегида, 6,5 г 49%-ного этиламина и 2 г хлористой меди в диоксане нагреванием при 50—60 °С в течение 8 ч) [45].

6) 1-Аминометил-2-метоксинафталин. 31,6 г 2-метоксинафталина и 30,2 г N-метилолбензамида в 100 мл метилового спирта насыщают



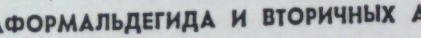
током хлористого водорода при 35—40 °С в течение 6 ч. По охлаждении осаждается бензамид с выходом 97%; при омылении 50 г этого соединения кипячением в смеси с 45 г NaOH в 50 мл воды и 250 мл этилового спирта в течение 24 ч получают 96% амина [46].

7) 1-(α-Аминобензил)нафтол-2 (51—62% из нафтола-2, 2 экв



бензальдегида и спирта, насыщенного аммиаком, с последующим гидролизом кислотой и затем нейтрализацией N-бензилиденового производного 1-(α-аминобензил)-нафтола-2) [47].]

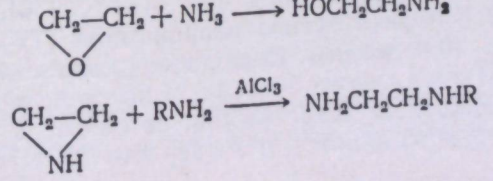
4. ИЗ СПИРТОВ, ПАРАФОРМАЛЬДЕГИДА И ВТОРИЧНЫХ АМИНОВ



Этот метод синтеза аналогичен реакции Манниха (разд. Г.3) с той разницей, что в нем в качестве соединения, содержащего активный водород, применяют спирт. Описываемый метод был использован для получения ряда аминоэфиров [48] с выходами от 40 до 82%.

а) Получение диэтиламинометилэтилового эфира (73 г диэтиламина, 80 г 95%-ного этилового спирта и 30 г параформальдегида кипятят до прекращения реакции (держа наготове ледяную баню для охлаждения в случае надобности); затем добавляют безводный карбонат калия и оставляют смесь на ночь; при фракционировании фильтрата получают постоянно кипящую смесь, которую сушат над натрием и повторно фракционируют, получая 90 г (69%) указанного аминоэфира, т. кип. 132—134 °С/756 мм) [48].

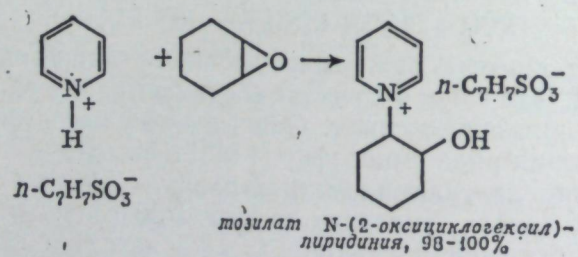
5. ИЗ ЭПОКСИСОЕДИНЕНИЙ ИЛИ ЭТИЛЕНИМИНОВ И АММИАКА



Небольшие гетероциклы, содержащие кислород или азот, могут быть раскрыты при присоединении аммиака или амина. В литературе рассмотрены такие реакции присоединения для эпокисей [49] и этилениминов [50]. Присоединение аммиака к эпокисям обычно проводят под давлением [51—64], что не столь важно при присоединении аминов [55, 56]. С аминами выходы гораздо выше и иногда достигают 90% [52, 53, 55]. Метод пригоден для получения 2-диалкиламиноэтанолов [57, 58] и 1-диалкиламино-2-пропанолов [55], поскольку окиси этилена и пропилена легкодоступны. Другие эпокиси, такие, как окиси изобутилена [59], стирола [53] и стильбена [54], ведут себя аналогичным образом.

В случае иминов образование диаминов происходит в присутствии хлористого алюминия [60]. При реакции вторичных аминов, проводимой при 90 °С, растворителем служит бензол, а для первичных аминов, взаимодействующих при температуре 180 °С, — тетралин или бифенил. Выходы продуктов присоединения ряда аминов к этилениминам, получаемые по этому методу, составляют 77—89%. Аналогичные реакции были осуществлены с аммиаком и аминами под давлением при температурах 25—120 °С в присутствии хлористого аммония [61]. Амины дают выходы около 85%, а с аммиаком максимальный выход составлял 68%.

Третичные соли аминов также присоединяются к окиси этилена, образуя интересный ряд четвертичных солей [62]



тозилат N-(2-оксициклогексил)-пиридиния, 98-100%

а) Получение β-изопропиламиноэтанола. 76,8 г (1,74 моля) окиси этилена добавляют к смеси 307 г (5,20 моля) изопропиламина, 18,0 г (1,0 моля) воды и 8,6 г (около 0,1 моля) концентрированной соляной кислоты в течение 3,5 ч. При этом температура постепенно повышается до 51 °С. После кипячения еще в течение 12 ч получают 137 г (76%) аминоспирта, т. кип. 169—171 °С [56].

б) Получение N,N-ди-*н*-бутилэтилендиамина (77—89% из смеси ди-*н*-бутиламина (0,9 моля), безводного хлористого алюминия (0,675 моля) и 100 мл сухого бензола, в которую в течение 30 мин вводят 19,3 г (0,45 моля) этиленимина; затем после перемешивания в течение 30 мин добавляют 300 г твердого KOH) [60].

6. ИЗ α,β-НЕНАСЫЩЕННЫХ АЛЬДЕГИДОВ И ВТОРИЧНЫХ АМИНОВ

$$R'CH_2CH{=}CHCHO + R_2NH \xrightarrow{K_2CO_3}$$

$$\longrightarrow R'CH_2{-}\underset{\displaystyle NR_2}{\overset{\displaystyle H}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}{-}CH{=}CHNR_2 \rightleftharpoons R'CH{=}CHCH{=}CHNR_2$$

Конденсация α,β-ненасыщенных альдегидов и вторичных аминов в присутствии дегидратирующих агентов, таких, как безводный карбонат калия [63] или еще лучше безводный сульфат магния [64], приводит к образованию третичных диаминов этилена и(или) третичных диенилмоноаминов [65]. Для получения диаминов требуются низкие температуры (от —10 до 20 °С). В некоторых случаях конденсацию с участием карбоната калия видоизменяют, проводя окончательную разгонку в присутствии хинонов [66, 67] или поликарбоновых кислот [68]. При хранении диенилмоноамины полимеризуются [69], а ненасыщенные диамины темнеют [63]. Выходы, как правило, лишь посредственные.

а) Получение 1,3-*бис*-(диметиламино)бутена-1. К 120 г (1 моль) безводного сульфата магния и 115,6 г (2,56 моля) диметиламина в 52 г метилциклопентана при —10 °С медленно добавляют при перемешивании 60 г (0,82 моля) кротонового альдегида в 67 г метилциклогексана. Дают температуре подняться до 20—30 °С, после чего продолжают перемешивание в течение 24 ч. После удаления сульфата магния раствор перегоняют, получая 1,3-*бис*-(диметиламино)бутен-1 т. кип. 45—48 °С/5 мм, с выходом 92% [64].

б) Получение 1-диэтиламинобутадиена-1,3, $CH_2{=}CH{-}CH{=}{=}CHN(C_2H_5)_2$. 105 г свежеперегнанного кротонового альдегида в 150 мл бензола добавляют в течение 20 мин к смеси 225 г диэтиламина и 60 г безводного карбоната калия, поддерживая температуру от —10 до —5 °С. В течение 1 ч смесь выдерживают при 0 °С, часто помешивая, а затем дают ей нагреться до комнатной температуры и постоять 4 ч. После декантации жидкости с карбоната калия добавляют 0,9 г фенантрахинона. Перегонка этой смеси под вакуумом дает 123 г желтого масла, т. кип. 60—70 °С/12 мм. При повторной перегонке получают 114 г (61%) 1-диэтиламинобутадиена-1,3, т. кип. 64—66 °С/10 мм [66].

7. ИЗ α,β-НЕНАСЫЩЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

$$CH_2{=}CHY + RNH_2 \longrightarrow RNHCH_2CH_2Y$$

$$Y = CN,\ \overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}R',\ COOR' \text{ или } COOH$$

Присоединение аминов к ненасыщенным сопряженным соединениям происходит легко, за исключением, пожалуй, ароматических

аминов, для присоединения которых требуется применение катализаторов (пример а). При взаимодействии с одним из лучших акцепторов — акрилонитрилом — трудность состоит в том, чтобы остановить реакцию на стадии образования моноаддукта [70]

$$RNHCH_2CH_2CN + CH_2{=}CHCN \longrightarrow RN(CH_2CH_2CN)_2$$

Образование диаддукта можно свести к минимуму, применяя избыток амина. Одна из интересных особенностей реакции присоединения акрилонитрила заключается в ее обратимости, что позволяет использовать β-цианэтильную группу для защиты при получении смешанных вторичных аминов (пример **б.1**)

$$RNHCH_2CH_2CN + R'X \longrightarrow \underset{\displaystyle R'}{\overset{|}{R}}NCH_2CH_2CN \xrightarrow{250\text{—}275\ ^\circ C} RNHR' + CH_2{=}CHCN$$

Имеется обзор, посвященный присоединению к ненасыщенным кетонам [71]. В этом случае присоединение часто происходит при комнатной температуре в отсутствие давления или катализатора. Так, например, окись мезитила присоединяет аммиак без нагревания, давая диацетонамин [72]:

$$CH_3COCH{=}C(CH_3)_2 + NH_3 \longrightarrow \underset{\text{диацетонамин}}{CH_3COCH_2C(CH_3)_2NH_2}$$

α,β-Ненасыщенные альдегиды ведут себя аналогичным образом (разд. Г.6). α,β-Ненасыщенные эфиры, такие, как акриловые, используются для получения N-замещенных β-аминопропионовых эфиров [73—76]

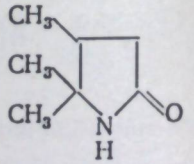
$$CH_2{=}CHCOOR + R'NH_2 \longrightarrow R'NHCH_2CH_2COOR$$

Необходимо избегать избытка сложного эфира с целью предотвращения образования алкил(дикарбалкоксиэтил)амина [77]

$$2CH_2{=}CHCOOC_2H_5 + CH_3NH_2 \longrightarrow \underset{\text{Ди-β-карбэтоксиэтилметиламин}}{CH_3N(CH_2CH_2COOC_2H_5)_2}$$

Фотохимическое присоединение аминов, содержащих вторичные алкильные группы, к ненасыщенным сложным эфирам приводит к образованию другого продукта [78]

$$\underset{\text{(реагент и растворитель)}}{(CH_3)_2CHNH_2} + CH_3CH{=}CHCOOC_2H_5 \xrightarrow[h\nu,\ 24\ ч]{(C_6H_5)_2C{=}O}$$



2,2,3-триметилпирролидон, 52%

Присоединение к ненасыщенным кислотам происходит более медленно, но вполне удовлетворительно. При использовании основного растворителя, такого, как пиридин или α-пиколин, наиболее реакционноспособные амины взаимодействуют с кротоновой кислотой, образуя N-алкилпроизводные β-аминомасляной кислоты с выходами 65—95% [79]. Нуклеофильное присоединение к полуэфирам ненасыщенных дикарбоновых кислот также происходит легко [80]; сложноэфирная группа не подвергается атаке

$$CH_3OOCCH{=}CHCOOH \xrightarrow{RNH_2} CH_3OOCCH_2\underset{\displaystyle NHR}{\overset{|}{C}}HCOOH$$

Выходы β-метиловых эфиров N-алкиласпарагиновой кислоты, получаемых из монометилового эфира малеиновой кислоты, составляют 55—85%. Ранее применявшиеся методы присоединения аминов к α,β-ненасыщенным нитрилам требовали применения давления [81], однако применение таких катализаторов, как моногидрат ацетата меди(II) [82], позволило проводить эту реакцию при обычном давлении.

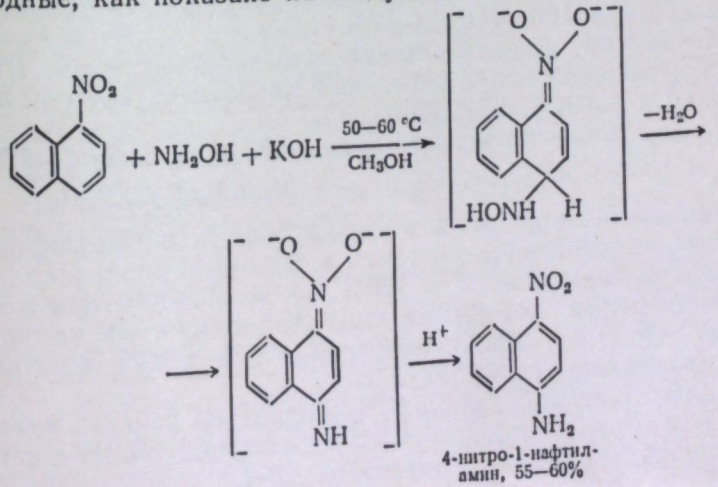
Взаимодействие с двумя эквивалентами гидроксиламина, из которых один идет на присоединение, а второй на восстановление, приводит к образованию из ненасыщенных кислот β-аминокислот [83]

$$C_6H_5CH{=}CHCOOH \xrightarrow{NH_2OH} C_6H_5\underset{\displaystyle NHOH}{\overset{|}{C}}HCH_2COOH \xrightarrow{NH_2OH}$$

$$\longrightarrow \underset{\displaystyle NH_2}{\overset{|}{C_6H_5C}}HCH_2COOH + C_6H_5\overset{\displaystyle NOH}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

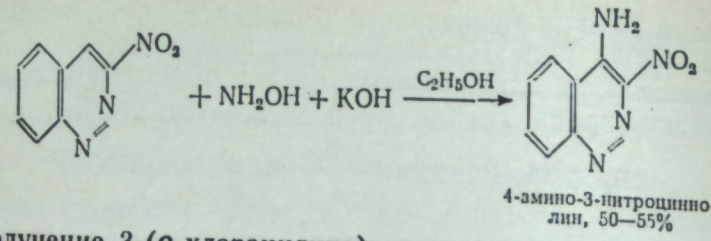
β-амино-β-фенилпропионовая кислота, 34% — оксим ацетофенона (побочный продукт), 14%

Анион гидроксиламина является мощным нуклеофилом, способным атаковывать некоторые ароматические системы, давая аминопроизводные, как показано на следующих примерах:



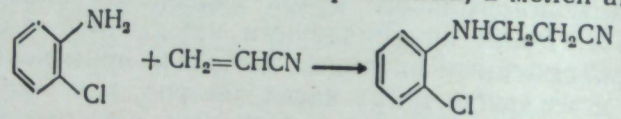
4-нитро-1-нафтиламин, 55—60%

[84]

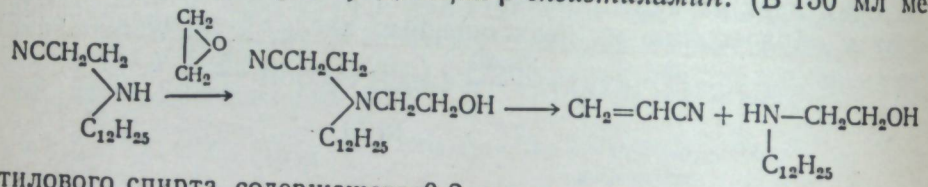


4-амино-3-нитроцинно-лин, 50—55% [85]

а) Получение 3-(*о*-хлоранилино)пропионитрила (выход 90—95% в расчете на амин, из 2 молей *о*-хлоранилина, 2 молей акрилонитрила и моногидрата ацетата меди(II) кипячением в течение 3 ч при температуре 95—130 °С) [82].



б) Другие примеры. *1) Додецил-β-оксиэтиламин.* (В 150 мл метилового спирта, содержащего 0,2 экв воды, смешивают по 0,2 экв додецил-β-цианэтиламина и окиси этилена и выдерживают смесь при температуре 40—45 °С в течение 4 ч и при 50 °С еще в течение 2,5 ч; додецил-β-оксиэтил-β-цианэтиламин выделяют с выходом 90%; его нагревают до 250—275 °С при немного пониженном давлении и получают акрилонитрил и додецил-β-оксиэтиламин с выходом 80%) [86].



2) N-*Бензил-β-аминомасляная кислота* (77—86% из кротоновой кислоты и бензиламина нагреванием в пиридине в течение 1,5 ч при температуре 120—130 °С) [79].

3) Метиловый эфир β-анилинпропионовой кислоты (75% из анилина, метилового эфира акриловой кислоты и уксусной кислоты кипячением в течение 8 ч) [76].

4) Ди-β-карбэтоксиэтилметиламин (83—86% из 2,71—2,77 моля метиламина и 5,4—5,5 моля этилового эфира акриловой кислоты в этиловом спирте взаимодействием в течение 6 дней) [77].

$$CH_3NH_2 + 2CH_2{=}CHCOOC_2H_5 \longrightarrow CH_3N(CH_2CH_2COOC_2H_5)_2$$

5) Этил-β-аминокротонат (70% из этилацетоацетата в безводном эфире, через который пропускают ток аммиака при температуре 0—5 °С и выдерживают смесь при 25 °С в течение 24 ч с Na_2SO_4 в качестве осушителя) [87].

6) 3-Диметиламинопропанол-1 (59—65% из 2 молей аллилового спирта, 1 моля диметиламина и 1 моля твердого NaOH в автоклаве при температуре 115 °С в течение 20 ч) [88].

1. *Houben-Weyl*, in «Methoden der Organischen Chemie», Vol. 11, 4th ed., G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, Pt. 1, p. 267.
2. [1], p. 269.
3. *Rose J. D., Gale R. A.*, J. Chem. Soc., 1949, 792.
4. *Wollensak J., Closson R. D.*, Org. Syn., 43, 45 (1963).
5. *Butler G. B.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 482 (1956).
6. *Leiberman S. V.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 1114 (1955).
7. *DeBenneville P. L., Macartney J. H.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 3073 (1950).
8. *Spialter L., Pappalardo J. A.*, The Acyclic Aliphatic Tertiary Amines, The Macmillan Co., New York, 1965, p. 52.
9. *Mannich C., Davidsen H.*, Chem. Ber., 69B, 2106 (1936).
10. *Geigy J. R.*, Akt. Ges., англ. пат. 832078, 6/IV 1960 [C.A., 54, 20877 (1960)].
11. *Billman J. H., Dorman L. C.*, J. Pharm. Sci., 51, 1071 (1962).
12. *Weingarten H., Miles M. G.*, J. Org. Chem., 33, 1506 (1968).
13. *Weingarten H., Miles M. G.*, J. Org. Chem., 31, 2874 (1966).
14. *Abdel-Rahman M. O. et al.*, Tetrahedron Letters, 1968, 3871.
15. *Breder C. V.*, Master's Thesis, Vanderbilt University, 1964, p. 16; after the method of *v. Braun J., Röver E.*, Chem. Ber., 36, 1196 (1903).
16. *Блик Ф. Ф.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 399.
17. *Thompson B. B.*, J. Pharm. Sci., 57, 715 (1968).
18. *Mannich C. et al.*, Chem. Ber., 65, 378 (1932).
19. *Wilds A. L., Shunk C. H.*, J. Am. Chem. Soc., 65, 469 (1943).
20. *Fry E. M.*, J. Org. Chem., 10, 259 (1945).
21. *Winstein S. et al.*, J. Org. Chem., 11, 215 (1946).
22. *Plati J. T. et al.*, J. Org. Chem., 14, 543, 873 (1949).
23. *Mannich C., Ganz E.*, Chem. Ber., 55, 3486 (1922).
24. *Mannich C., Schumann P.*, Chem. Ber., 69B, 2299 (1936).
25. *Senkus M.*, J. Am. Chem. Soc., 68, 10 (1946).
26. *Johnson H. G.*, J. Am. Chem. Soc., 68, 12, 14 (1946).
27. *Blomquist A. T., Shelley T. H., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 147 (1948).
28. *Butler G. B., McMillan F. N.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 2978 (1950).
29. *Grillot G. F., Gormley W. T., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., 67, 1968 (1945).
30. *Bachman G. B., Heisey L. V.*, J. Am. Chem. Soc., 68, 2496 (1946).
31. *Holdren R. F., Hixon R. M.*, J. Am. Chem. Soc., 68, 1198 (1946).
32. *Hartough H. D. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 4013, 4018 (1948).
33. [8], p. 6.
34. *Van de Kamp J., Mosettig E.*, J. Am. Chem. Soc., 58, 1568 (1936).
35. *Fry E. M.*, J. Org. Chem., 10, 259 (1945).
36. *Williams M. W.*, J. Org. Chem., 33, 3946 (1968).
37. *Potier P. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 90, 5622 (1968).
38. *Цауге Г., Мартин В.*, Органические реакции, изд-во «Мир», М., 1967, сб. 14, стр. 72.
39. *Einhorn A. et al.*, Ann. Chem., 343, 207 (1905).
40. *Winn M., Zaugg H. E.*, J. Org. Chem., 33, 3779 (1968).
41. [16], стр. 432.
42. *Herz W. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 69, 1698 (1947).
43. *Уайльдс А., Новак Р., Мак-Калеб К.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 26.
44. *Аллен Ч., Ван Аллан Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 249.
45. *Калинина Г. Р., Кругликова Р. И., Васильев С. В.*, Проблемы получения полупродуктов промышленности органического синтеза, сб. статей, изд-во «Наука», Л., 1967, стр. 43.
46. *Snyder H. R., Brewster J. H.*, J. Am. Chem. Soc., 71, 1058 (1949).
47. *Бетти М.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 29.
48. *Stewart T. D., Bradley W. E.*, J. Am. Chem. Soc., 54, 4172 (1932).
49. Гетероциклические соединения, под ред. Р. Эльдерфилда, т. 1. ИЛ, М., 1953, стр. 1.

50. [49], стр. 51.
51. *McCasland G. E., Smith D. A.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 2190 (1950).
52. *Leffler M. T., Adams R.*, J. Am. Chem. Soc., 59, 2252 (1937).
53. *Emerson W. S.*, J. Am. Chem. Soc., 67, 516 (1945).
54. *Lutz R. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 2015 (1948).
55. *Goldfarb A. R.*, J. Am. Chem. Soc., 63, 2280 (1941).
56. *Biel J. H.*, J. Am. Chem. Soc., 71, 1306 (1949).
57. *Headlee A. J. W. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 55, 1066 (1933).
58. *Horne W. H., Shriner R. L.*, J. Am. Chem. Soc., 54, 2925 (1932).
59. *Cairns T. L., Fletcher J. H.*, J. Am. Chem. Soc., 63, 1034 (1941).
60. *Coleman G. H., Callen J. E.*, J. Am. Chem. Soc., 68, 2006 (1946).
61. *Clapp L. B.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 184 (1948).
62. *King L. C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 2527 (1956).
63. *Mannich C. et al.*, Chem. Ber., 69B, 2113 (1936).
64. *Doss R. C., Schnitzer A. M.*, пат. США 2800509, 23/VII 1957 [C.A., 51, 17979 (1957)].
65. [8], p. 54.
66. *Hünig S., Kahanek H.*, Chem. Ber., 90, 238 (1957).
67. *Langenbeck W. et al.*, Chem. Ber., 75B, 1483 (1942).
68. *Langenbeck W. et al.*, нем. пат. 713747, 23/X 1941 [C.A., 38, 1532 (1944)].
69. *Bowden K. et al.*, J. Chem. Soc., 1946, 45.
70. *Bruson H. A.*, Org. Reactions, 5, 79 (1949).
71. *Cromwell N. H.*, Chem. Rev., 38, 83 (1946).
72. *Хэзелер П.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 182.
73. *Stork G., McElvain S. M.*, J. Am. Chem. Soc., 69, 971 (1947).
74. *Southwick P. L., Seivard L. L.*, J. Am. Chem. Soc., 71, 2532 (1949).
75. *Johnson W. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 71, 1901 (1949).
76. *Braunholtz J. T., Mann F. G.*, J. Chem. Soc., 1957, 4166.
77. *Мозинго Р., Мак-Крекен Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 178.
78. *Pfau M., Dulou R.*, Bull. Soc. Chim. France, 1967, 3336.
79. *Zilkha A., Rivlin J.*, J. Org. Chem., 23, 94 (1958).
80. *Zilkha A., Bachi M. D.*, J. Org. Chem., 24, 1096 (1959).
81. *Cook A. H., Reed K. J.*, J. Chem. Soc., 1945, 399.
82. *Хейнингер С.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1960, сб. 10, стр. 74.
83. *Штейгер Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 61.
84. *Прайс Ч., Воонг Синг-му*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 376.
85. *Baumgarten H. E.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 5109 (1955).
86. *DuBrow P. L., Harwood H. J.*, J. Org. Chem., 17, 1043 (1952).
87. *Mentzer M. C. et al.*, Bull. Soc. Chim. France, 12, 161 (1945).
88. *Kyrides L. P. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 745 (1950).

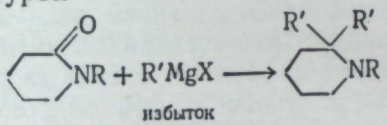
Д. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ (ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ МЕТОДЫ, ОСНОВАННЫЕ НА РЕАКЦИЯХ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ)

Обменные реакции металлоорганических соединений, приводящие к получению аминов, рассмотрены в разд. В.9, а в данном разделе приведены реакции присоединения этих соединений. В число таких реакций включены методы, основанные на явном присоединении, из которых наибольший интерес представляет присоединение металлоорганических соединений к азометинам (разд. Д.3).

1. ИЗ N, N-ДИАЛКИЛАМИДОВ (РЕАКЦИЯ БУВО) И ДРУГИХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

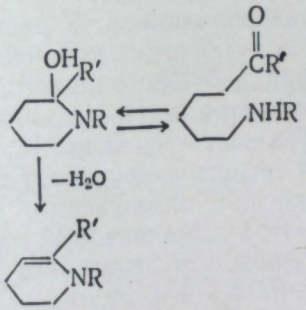
$$R_2NCHO \xrightarrow{R'MgX} R'CHO + R_2NCH(R')_2$$

Применение этого метода синтеза для получения альдегидов рассматривается в гл. 10, посвященной альдегидам (разд. Ж). Если брать большой избыток реактива Гриньяра (3 или более моля на 1 моль амида), в некоторых случаях удается получить удовлетворительный выход третичного амина [1, 2]. Механизм реакции не вполне выяснен [3, 4], но он включает как присоединение, так и замещение. Максимальный выход, полученный в этой реакции, составляет, по-видимому, 80% [5]; метод имеет некоторое значение для получения третичных аминов с объемистыми алкильными группами и необычной структурой

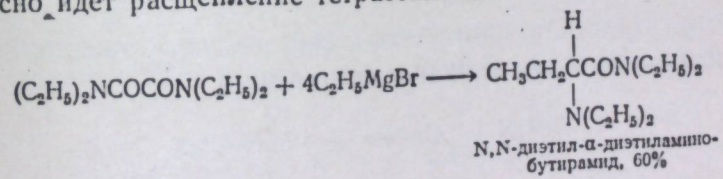


[6]

При взаимодействии с меньшими количествами реактива Гриньяра можно выделить промежуточные соединения, например:



Интересно идет расщепление тетраэтилоксамида [7]



В результате присоединения реактивов Гриньяра к третичным аминокетонам образуются аминоспирты, представляющие значительный интерес для фармакологии. Однако присоединение к β-аминокетонам, или основаниям Манниха, дает довольно низкие выходы вследствие енолизации и последующего образования соли [8].

а) Получение 5-диизопропиламинононана. Раствор 10,3 г (0,08 моля) диизопропилформамида в 40 мл безводного эфира добавляют по каплям к реактиву Гриньяра, полученному из 54,8 г (0,4 моля)

бромистого бутила, 10 г (0,42 г-атома) магния и 80 мл безводного эфира. После выдерживания в течение ночи при температуре 18 °С смесь разлагают на ледяной бане 4 н. серной кислотой. После малоэффективной экстракции для удаления альдегида и диизопропиламина отгоняют свободное основание; при этом получают 67% жидкости, т. кип. 234 °С/760 мм [9].

2. ИЗ НИТРИЛОВ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ВОССТАНОВЛЕНИЕМ

$$RMgX + R'CN \longrightarrow R{-}\overset{\overset{NMgX}{\|}}{C}{-}R' \xrightarrow{LiAlH_4} R{-}\overset{\overset{NH_2}{|}}{CH}{-}R'$$

Аддукт, получаемый присоединением реактива Гриньяра к нитрилу, можно восстановить алюмогидридом лития до дизамещенного карбинамина [10]. Этот способ исключает выделение и последующее превращение кетона, получаемого при гидролизе аддукта. Оптимальные выходы были получены при использовании 1,2 моля алюмогидрида лития на моль комплекса. Для пяти дизамещенных карбинаминов выходы составляли 23—80%.

а) Получение 1-фенилпропиламина. К реактиву Гриньяра, полученному из 47,3 г (0,30 моля) бромбензола и 7,2 г (0,30 моля) магния в 300 мл безводного эфира, добавляют по каплям при перемешивании 13,8 г (0,25 моля) пропионитрила. После кипячения смеси в течение 2 ч к ней медленно добавляют суспензию 11,4 г (0,30 моля) алюмогидрида лития в 100 мл тетрагидрофурана. Смесь кипятят в течение 18 ч, а затем разлагают при охлаждении, добавляя 12 мл воды, 9 мл 20%-ного едкого натра и, наконец, 42 мл воды. После экстракции твердого осадка эфиром с последующим высушиванием и перегонкой получают 27,1г (80%) 1-фенилпропиламина, т. кип. 78—80 °С/7 мм [10].

3. ИЗ АЗОМЕТИНОВ И АНАЛОГИЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

$$RMgX + \diagdown C{=}N{-} \longrightarrow R\overset{|}{C}N{-}MgX$$

Эта реакция присоединения имеет много разновидностей, приводимых ниже:

Основания Шиффа. Выходы составляют 25—75% для разных R- и R′-групп [11], хотя в примере а приведен еще более высокий выход.

$$RMgX + C_6H_5CH{=}NR' \longrightarrow C_6H_5\overset{\overset{R}{|}}{C}HNHR'$$

Ароматические альдоксимы. Реакция идет через перегруппировку Бекмана и в некоторых случаях дает хорошие выходы [12, 13]

$$ArCH{=}NOH + 2RMgX \longrightarrow (ArNHCH{=}O) \longrightarrow ArNHCHR_2$$

Ароматические кетоксимы. Образующиеся в качестве промежуточных соединений азиридины можно выделить, несмотря на их высокую реакционноспособность [14—16]. После гидролиза были выделены аминоспирты с выходами 40—75% [17]. Конечно, азиридины можно получить и просто путем одновременного восстановления и конденсации с алюмогидридом лития [18]

$$\underset{\text{1 г}}{C_6H_5CH_2CH{=}NOH} + \underset{\text{1,1 г}}{LiAlH_4} \xrightarrow[\text{кипячение 3 ч}]{\text{ТГФ}} \underset{\substack{\text{2-фенилазиридин,}\\ \text{17\%}}}{C_6H_5\overset{\overset{NH}{\diagup\diagdown}}{CH}{-}CH_2}$$

Две вышеприведенные реакции связаны с перегруппировкой Небера [19]:

$$ArCH_2\overset{\overset{NOSO_2Ar'}{\|}}{C}CH_3 \xrightarrow{{}^-OR} ArCH\overset{\diagup\diagdown N}{-}CCH_3 \longrightarrow ArCH(NH_2)COCH_3$$

С другой стороны, простые эфиры кетоксимов присоединяются ожидаемым образом [20]:

$$R_2C{=}NOC_4H_9 + R'Li \longrightarrow R_2\overset{\overset{R'}{|}}{C}NHOC_4H_9$$

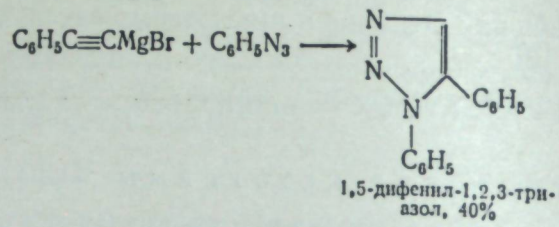
$(R' = C_4H_9 \text{ или } C_6H_5)$

Гидразоны [20].

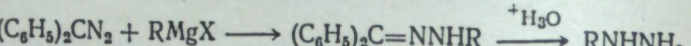
$$\underset{\text{N-(4-пиридилалкилметил)-N′,N′-диметилгидразины}}{\text{N}\diagup\diagdown\text{—}\overset{\overset{H}{|}}{C}{=}NN(CH_3)_2} + R'Li \longrightarrow \text{N}\diagup\diagdown\text{—}CHR'NHN(CH_3)_2$$

$(R' = C_4H_9 \text{ или } C_6H_5)$

Азиды и диазоалканы.

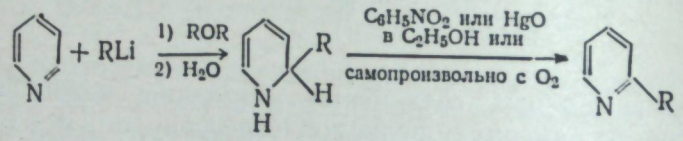


[21]



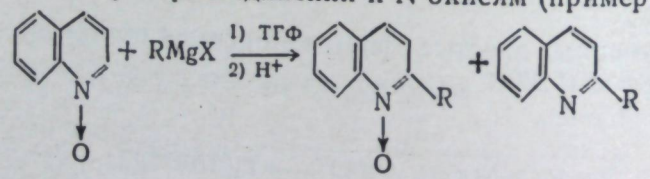
[22]

Пиридины и хинолины [23].



I

Алкил- или ариллитиевые соединения быстро и с высокими выходами присоединяются к азотсодержащим ароматическим гетероциклам в тех случаях, когда нет стерических препятствий со стороны групп, присоединенных к азоту. Чем выше степень ароматичности гетероцикла, тем труднее идет присоединение и тем легче происходит реароматизация с образованием I. Легкость присоединения убывает в ряду хиноксалин > акридин ≃ N-бензилидинанилин ≃ фенантридин > изохинолин ≃ хинолин > пиридин [24]. Производные дигидропиридина редко удается выделить, поскольку они самопроизвольно окисляются в производные пиридина. Реактивы Гриньяра присоединяются к приведенным выше гетероциклам более медленно, однако их можно применять в тех случаях, когда не удается провести реакцию с алкил- или ариллитиевыми соединениями, а именно при присоединении к N-окисям (пример б.*1* и [25]):

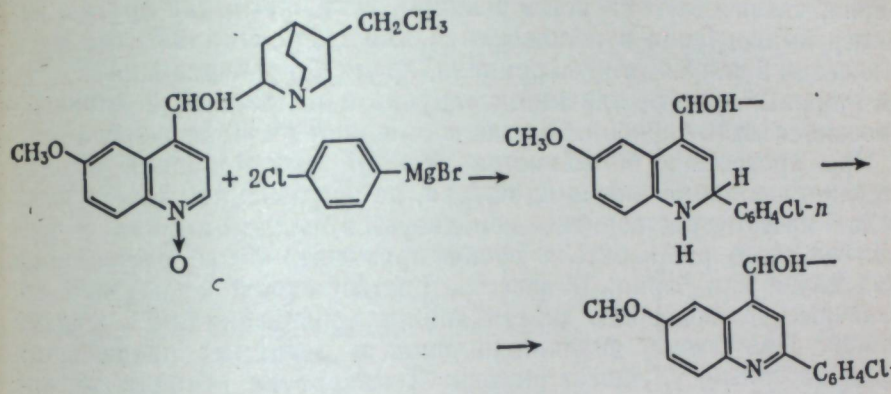


В присутствии избытка реактива Гриньяра в кипящем тетрагидрофуране количество N-окиси 2-арил-(или 2-алкил)хинолина снижается.

а) Получение N-метил-1,2-дифенилэтиламина (91—96% из бензилмагнийхлорида и N-бензилиденметиламина) [26].

б) Другие примеры. *1) 2-п-Хлорфенилдигидрохинин.* Ди-N-окись дигидрохинина, полученную по методу Кобаяши [27], избирательно восстанавливают до N-окиси хинолина двуокисью серы в этиловом спирте. Эту N-окись добавляют к восьмикратному избытку

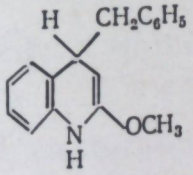
п-хлорфенилмагнийбромида в тетрагидрофуране, нагревают до начала реакции (появление осадка) и кипятят с перемешиванием в течение 4 ч. Смесь выливают в водный раствор хлористого аммония и экстрагируют этилацетатом. Полученный экстракт обрабатывают



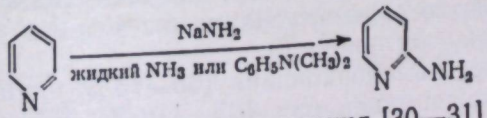
10%-ным водным раствором соляной кислоты, после чего образовавшуюся соль упаривают досуха, перекристаллизовывают из смеси метиловый спирт — этилацетат и подщелачивают холодным водным раствором едкого кали. Свободное основание экстрагируют хлористым метиленом и перекристаллизовывают из ацетонитрила, получая 29% белого мелкокристаллического порошка, т. пл. 189—191 °С [28].

2) Фенилхинолин (90% из 0,02 моля N-окиси хинолина и 0,1 моля фенилмагнийбромида кипячением в тетрагидрофуране) [25].

3) 4-Бензил-1,4-дигидро-2-метоксихинолин (71% из бензилмагнийхлорида и 2-метоксихинолина) [29].



4. ИЗ АЗОМЕТИНОВ И АМИДА НАТРИЯ



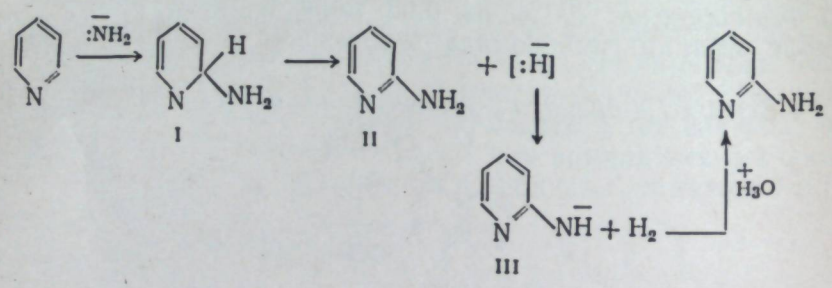
Эта реакция нуклеофильного замещения [30—31] ограничивается почти исключительно соединениями гетероциклического ряда. В самом деле, наиболее удовлетворительные результаты получены для пиридина, хинолина и их производных. Описываемый метод

синтеза имеет особенно большое значение для введения аминогруппы в положение 2 гетероцикла. Если положение 2 занято, заместитель направляется в положение 4. Некоторые группы, например карбоксильная, будучи присоединены в положение 2 или 4 хинолина, увеличивают скорость реакции, в то время как другие, например аминогруппа в положении 2 или гидроксильная группа в положении 2 или 8 этого гетероцикла, препятствуют реакции. С другой стороны, сульфо- или метоксигруппа в положении 2 хинолина замещается аминогруппой. Выходы составляют от 50 до почти 100%.

При проведении большинства реакций аминирования в ряду гетероциклов применяют амид натрия, за исключением тех случаев, когда в качестве растворителя используется жидкий аммиак. В присутствии этого растворителя лучше применять более растворимые амид калия или бария. В качестве растворителей использовались различные углеводороды, диметиланилин, диэтиланилин и жидкий аммиак. Применение диалкиланилинов в реакциях производных пиридина сильно улучшает выходы. Температура реакции должна быть по возможности низкой.

Как уже указывалось, аминирование ароматического кольца происходит редко. К одному из таких случаев относится реакция с 1-нитронафталином, при которой в результате взаимодействия с гидроксиламином и едким кали образуется 1-нитро-4-аминонафталин с выходом 55—60% [32].

Первой стадией при аминировании пиридина, вероятно, является образование аниона I, который теряет гидрид-ион с образованием



аминопиридина II. В присутствии гидрид-иона II может образовывать анион III и водород.

Такой механизм предполагает, что удаление гидрид-иона, связанное с большой затратой энергии, должно облегчаться в присутствии окислителей, которые отщепляли бы водород в виде воды; это и было подтверждено (пример б).

а) Получение 2-аминопиридина (66—76% из пиридина, амида натрия и диметиланилина при 105—110 °С) [33].

б) Получение 4-амино-2-фенилхинолина (93—98% из 8,9 ммоля 2-фенилхинолина, 26,9 ммоля амида калия и 1,61 г нитрата калия при 25 °С в течение 4 ч; в отсутствие нитрата калия не образуется сколько-нибудь заметных количеств желаемого продукта) [34].

1. *Spialter L., Pappalardo J. A.*, The Acyclic Aliphatic Tertiary Amines, The Macmillan Company, New York, 1965, p. 59.
2. *Houben-Weyl*, in «Methoden der Organischen Chemie», Vol. 11, 4th ed., G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, Pt. 1, p. 820.
3. *Montagne M.*, Ann. Chim. (Paris), **13**, 40 (1930).
4. *Pappalardo J. A., O'Brien P.*, Master's Thesis, University of Dayton, 1963.
5. *Ficini J., Normant H.*, Compt. Rend., **247**, 1627 (1958).
6. [2], p. 822.
7. *Barré R.*, Compt. Rend., **185**, 1051 (1927); Ann. Chim. (Paris), **9**, 250 (1928).
8. *Baltzly R., Billinghurst J. W.*, J. Org. Chem., **30**, 4330 (1965).
9. *Kuffner F., Polke E.*, Monatsh. Chem., **82**, 330 (1951).
10. *Pohland A., Sullivan H. R.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 5898 (1953).
11. *Campbell K. N. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **70**, 3868 (1948).
12. *Busch M., Hobein R.*, Chem. Ber., **40**, 2096 (1907).
13. *Grammaticakis P.*, Compt. Rend., **210**, 716 (1940).
14. *Eguchi S., Ishii Y.*, Bull. Chem. Soc. Japan, **36**, 1434 (1963).
15. *Parcell R. F.*, Chem. Ind. (London), **1963**, 1396.
16. *Tarbell D. S., et al.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2959 (1953).
17. *Campbell K. N. et al.*, J. Org. Chem., **8**, 99 (1943).
18. *Kotera K. et al.*, Tetrahedron, **24**, 3681 (1968).
19. *O'Brien C.*, Chem. Rev., **64**, 81 (1964).
20. *Marxer A., Horvath M.*, Helv. Chim. Acta, **47**, 1101 (1964).
21. *Акимова Г. С., Чистоклетов В. Н., Петров А. А.*, ЖОХ, **3**, 968 (1967).
22. *Smith P. A. S. et al.*, J. Org. Chem., **23**, 1595 (1958).
23. *Kharasch M. S., Reinmuth O.*, Grignard Reactions of Nonmetallic Substances, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1954, p. 1251—1259.
24. *Gilman H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 1245 (1957).
25. *Kato T., Yamanaka H.*, J. Org. Chem., **30**, 910 (1965).
26. *Моффетт Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. [illegible].
27. *Kobayashi G.*, J. Pharm. Soc. Japan, **70**, 381 (1950) [C.A., **45**, 2491 (1951); **67**, 101 (1947); **45** 9553 (1951)].
28. *Thoennes D. J. Pearson D. E.*, unpublished results.
29. *Fuson R. C. et al.*, J. Org. Chem., **16**, 1529 (1951).
30. *Леффлер М.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 115.
31. [2], p. 9.
32. *Прайс Ч., Воонг Синг-Ту*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 376.
33. [30], стр. 115.
34. *Bergstrom F. W.*, J. Org. Chem., **3**, 424 (1938).

Е. ДРУГИЕ РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ И ЗАМЕЩЕНИЯ

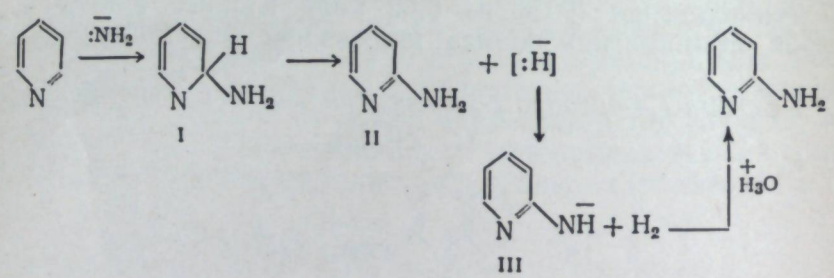
В разд. Г и Д частично рассмотрено присоединение аминов или анионов аминов ($R\bar{N}H$) к ненасыщенным системам как в присутствии кислотных катализаторов, так и без них. Разд. Е посвящен в первую очередь присоединению электронодефицитных (или групп-дефицитных) атомов азота, $R_2\overset{+}{\ddot{N}}$, $R_2\overset{+}{N}H$ или $R{:}\ddot{N}{:}$, а также других электронодефицитных частиц. Принятое предположение о существовании таких промежуточных частиц является упрощением, поскольку реакция может пройти до образования частиц или же с каким-нибудь комплексом такой частицы. В отличие от аминов и

синтеза имеет особенно большое значение для введения аминогруппы в положение 2 гетероцикла. Если положение 2 занято, заместитель направляется в положение 4. Некоторые группы, например карбоксильная, будучи присоединены в положение 2 или 4 хинолина, увеличивают скорость реакции, в то время как другие, например аминогруппа в положении 2 или гидроксильная группа в положении 2 или 8 этого гетероцикла, препятствуют реакции. С другой стороны, сульфо- или метоксигруппа в положении 2 хинолина замещается аминогруппой. Выходы составляют от 50 до почти 100%.

При проведении большинства реакций аминирования в ряду гетероциклов применяют амид натрия, за исключением тех случаев, когда в качестве растворителя используется жидкий аммиак. В присутствии этого растворителя лучше применять более растворимые амид калия или бария. В качестве растворителей использовались различные углеводороды, диметиланилин, диэтиланилин и жидкий аммиак. Применение диалкиланилинов в реакциях производных пиридина сильно улучшает выходы. Температура реакции должна быть по возможности низкой.

Как уже указывалось, аминирование ароматического кольца происходит редко. К одному из таких случаев относится реакция с 1-нитронафталином, при которой в результате взаимодействия с гидроксиламином и едким кали образуется 1-нитро-4-аминонафталин с выходом 55—60% [32].

Первой стадией при аминировании пиридина, вероятно, является образование аниона I, который теряет гидрид-ион с образованием



аминопиридина II. В присутствии гидрид-иона II может образовывать анион III и водород.

Такой механизм предполагает, что удаление гидрид-иона, связанное с большой затратой энергии, должно облегчаться в присутствии окислителей, которые отщепляли бы водород в виде воды; это и было подтверждено (пример **б**).

а) Получение 2-аминопиридина (66—76% из пиридина, амида натрия и диметиланилина при 105—110 °С) [33].

б) Получение 4-амино-2-фенилхинолина (93—98% из 8,9 ммоля 2-фенилхинолина, 26,9 ммоля амида калия и 1,61 г нитрата калия при 25 °С в течение 4 ч; в отсутствие нитрата калия не образуется сколько-нибудь заметных количеств желаемого продукта) [34].

1. *Spialter L., Pappalardo J. A.*, The Acyclic Aliphatic Tertiary Amines, The Macmillan Company, New York, 1965, p. 59.
2. *Houben-Weyl*, in «Methoden der Organischen Chemie», Vol. 11, 4th ed., G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, Pt. 1, p. 820.
3. *Montagne M.*, Ann. Chim. (Paris), **13**, 40 (1930).
4. *Pappalardo J. A., O'Brien P.*, Master's Thesis, University of Dayton, 1963.
5. *Ficini J., Normant H.*, Compt. Rend., **247**, 1627 (1958).
6. [2], p. 822.
7. *Barré R.*, Compt. Rend., **185**, 1051 (1927); Ann. Chim. (Paris), **9**, 250 (1928).
8. *Baltzly R., Billinghurst J. W.*, J. Org. Chem., **30**, 4330 (1965).
9. *Kuffner F., Polke E.*, Monatsh. Chem., **82**, 330 (1951).
10. *Pohland A., Sullivan H. R.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 5898 (1953).
11. *Campbell K. N. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **70**, 3868 (1948).
12. *Busch M., Hobein R.*, Chem. Ber., **40**, 2096 (1907).
13. *Grammaticakis P.*, Compt. Rend., **210**, 716 (1940).
14. *Eguchi S., Ishii Y.*, Bull. Chem. Soc. Japan, **36**, 1434 (1963).
15. *Parcell R. F.*, Chem. Ind. (London), **1963**, 1396.
16. *Tarbell D. S., et al.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2959 (1953).
17. *Campbell K. N. et al.*, J. Org. Chem., **8**, 99 (1943).
18. *Kotera K. et al.*, Tetrahedron, **24**, 3681 (1968).
19. *O'Brien C.*, Chem. Rev., **64**, 81 (1964).
20. *Marxer A., Horvath M.*, Helv. Chim. Acta, **47**, 1101 (1964).
21. *Акимова Г. С., Чистоклетов В. Н., Петров А. А.*, ЖОХ, **3**, 968 (1967).
22. *Smith P. A. S. et al.*, J. Org. Chem., **23**, 1595 (1958).
23. *Kharasch M. S., Reinmuth O.*, Grignard Reactions of Nonmetallic Substances, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1954, p. 1251—1259.
24. *Gilman H. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 1245 (1957).
25. *Kato T., Yamanaka H.*, J. Org. Chem., **30**, 910 (1965).
26. *Моффетт Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 1[illegible].
27. *Kobayashi G.*, J. Pharm. Soc. Japan, **70**, 381 (1950) [C.A., **45**, 2491 (1951); **67**, 101 (1947); **45** 9553 (1951)].
28. *Thoennes D. J. Pearson D. E.*, unpublished results.
29. *Fuson R. C. et al.*, J. Org. Chem., **16**, 1529 (1951).
30. *Леффлер М.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 115.
31. [2], p. 9.
32. *Прайс Ч., Воонг Синг-Ту*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 376.
33. [30], стр. 1[illegible]5.
34. *Bergstrom F. W.*, J. Org. Chem., **3**, 424 (1938).

Е. ДРУГИЕ РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ И ЗАМЕЩЕНИЯ

В разд. Г и Д частично рассмотрено присоединение аминов или анионов аминов ($R\bar{N}H$) к ненасыщенным системам как в присутствии кислотных катализаторов, так и без них. Разд. Е посвящен в первую очередь присоединению электронодефицитных (или групп дефицитных) атомов азота, $R_2\overset{+}{\ddot{N}}$, $R_2\overset{+}{N}H$ или $R{:}\ddot{N}{:}$, а также других электронодефицитных частиц. Принятое предположение о существовании таких промежуточных частиц является упрощением, поскольку реакция может пройти до образования частиц или же с каким-нибудь комплексом такой частицы. В отличие от аминов и

анионов аминов, которые легче всего присоединяются к поляризованным системам, как, например

$$\rangle C{=}C{-}C{\equiv}N \longleftrightarrow \rangle \overset{+}{C}{-}C{=}C{=}\overset{-}{N}$$

электроно- или групп-дефицитные атомы азота более легко присоединяются к системам, обладающим повышенной электронной плотностью, и, действительно, в некоторых случаях они настолько реакционноспособны, что могут внедряться по связи C—H. Эта область активно исследуется в настоящее время. Кроме того, этот раздел служит введением к следующему разделу Ж, посвященному молекулярным перегруппировкам, в котором описаны классические перегруппировки с участием подобных же промежуточных соединений, как, например, в реакции разложения Гофмана. В разд. Е входит также описание присоединения диполярных соединений к ненасыщенным системам и реакций Дильса — Альдера, приводящих к образованию гетероциклических азотсодержащих соединений. Необычные структуры в большинстве синтезируют этими методами.

1. ИЗ ОЛЕФИНОВ И НИТРИЛОВ (РЕАКЦИЯ РИТТЕРА)

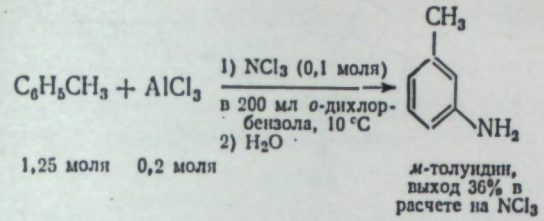
$$R_3COH \xrightarrow{H_2SO_4} [R_3C^+] \xrightarrow{R'CN} [R'C^+{=}NCR_3] \xrightarrow[-H^+]{H_2O} R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCR_3 \xrightarrow{H_2O} R_3CNH_2$$

Реакция Риттера подробно рассмотрена в гл. 18, разд. Г.4, посвященной амидам карбоновых кислот. Это отличный метод получения аминов с третичными или вторичными алкильными группами.

2. ИЗ УГЛЕВОДОРОДОВ И ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОВ И ДРУГИХ ПОДОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

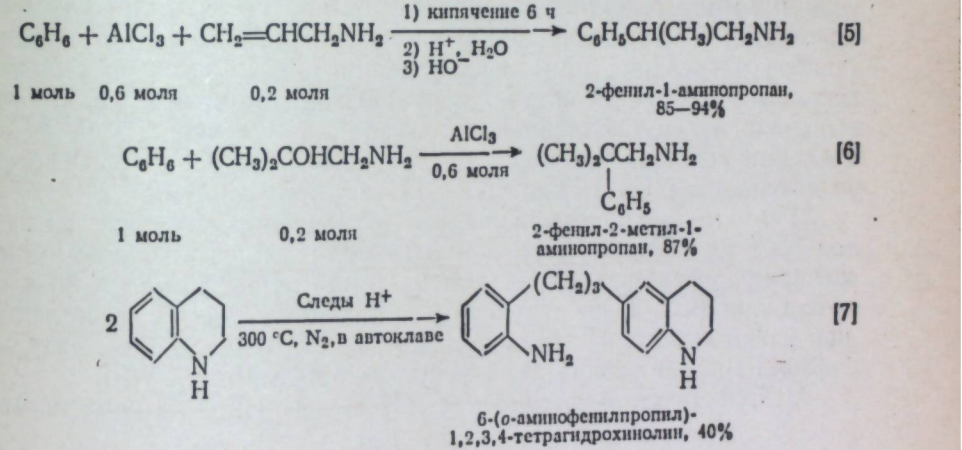
$$ArH + R_2NX \xrightarrow[H_2SO_4]{AlCl_3 \text{ или}} ArNR_2 + HX$$

Эта общая реакция, рассмотренная в работе [1], имеет, однако, лишь ограниченное применение для синтеза, что объясняется образованием значительных количеств *орто-*, *мета-* и *пара*-замещенных анилинов при реакции с монозамещенными производными бензола, умеренными выходами, получающимися в большинстве случаев, и довольно большой трудоемкостью процесса. Образование *орто-*, *мета-* и *пара*-изомеров дает основание предполагать участие реакционноспособного промежуточного соединения $\overset{+}{N}R_2$ или какого-то его комплекса. Тем не менее иногда этот метод синтеза вполне заслуживает внимания (примеры а и в.*1*). Среди других применявшихся азотсодержащих реагентов находится гидроксиламин-О-сульфокислота и соли гидроксиламина [2] и азотистоводородная кислота [3]. Для этих реагентов наблюдается нормальная ориентация замещения, однако при взаимодействии с трех- или двухлористым азотом ориентация аномальная [4]



Ориентация определяется реакцией σ-комплекса толуола и NCl_3.

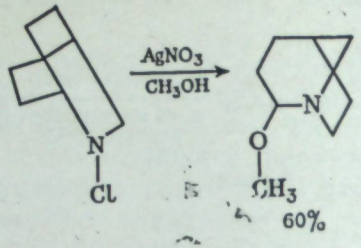
Несомненно, аминогруппы, которые не принимают участия в реакции замещения, могут быть вовлечены в реакцию Фриделя — Крафтса с образованием аминосоединений самого разнообразного вида. Для получения комплекса с аминогруппой необходимо ввести достаточное количество хлористого алюминия (см. примеры в.*2* и *3*, а также приведенные ниже реакции)



Алкилирование ароматических аминов рассмотрено в книге Ола [8], галогенирование — в разделе о галогенпроизводных (гл. 7, разд. Г.3), нитрование — в разделе о нитросоединениях (гл. 20, разд. А.2), а ацилирование — в разделе о кетонах (гл. 11, разд. В.1, а также пример в.*4*). Некоторые типичные синтезы азотсодержащих гетероциклов, имеющих электрофильный характер, рассматриваются в разных разделах: реакция Скраупа в разд. Е.3, бензидиновая перегруппировка в разд. Ж.6 и индольный синтез Фишера в разд. Ж.7.

а) Получение *п*-нитро-*п'*-диметиламинодифенила (99% из 0,025 моля *п*-нитродифенила и 0,025 моля N-хлордиметиламина в 45 мл серной кислоты при 0 °C добавлением 7 г гептагидрата сульфата железа(II) и последующим нагреванием смеси до 33 °C в течение 30 мин; по характеру реакция может быть ион-радикальной) [9].

б) Получение 2-метокси-1-азабицикло-[3,2,1]-октана [10].



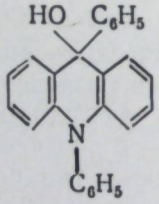
в) Другие примеры. *1)* N-*Фенилпиперидин* (60—70% из бензола, N-хлорпиперидина и хлористого алюминия нагреванием в течение 1—4 ч при 80—100 °С) [11].

2) *п*-β-*Диметиламиноэтилбензофенон* (60% добавлением по каплям 0,2 моля N,N-диметилфенилэтиламина к 0,86 моля хлористого алюминия; к комплексу, находящемуся в расплавленном состоянии (слабое нагревание при перемешивании), добавляют по каплям 0,3 моля хлористого бензоила в течение 30 мин; темно-зеленый комплекс выдерживают в расплавленном состоянии в течение 2 ч, а затем медленно выливают в смесь льда с раствором 200 г NaOH в воде; перегоняют масло, т. кип. 171—177 °С/0,35 мм) [12].

$$C_6H_5CH_2CH_2N(CH_3)_2 + C_6H_5COCl \xrightarrow[2)\ H_2O,\ OH^-]{1)\ AlCl_3} C_6H_5COC_6H_4CH_2CH_2N(CH_3)_2$$

3) *о- и п*-(β-*Аминоэтил*)*толуол* (отношение изомеров 1 : 1, выход 55% из 120 мл толуола и 0,38 моля хлористого алюминия, к которому добавляют по каплям 0,2 моля этиленимина в 80 мл толуола при 0 °С с последующим кипячением смеси; пропиленимин при взаимодействии с бензолом и хлористым алюминием дает смесь 2-фенил-1-пропиламина и 1-фенил-2-пропиламина) [13].

4) *9,10-Дифенил-9-акриданол* (47% из 1,2 г трифениламина,



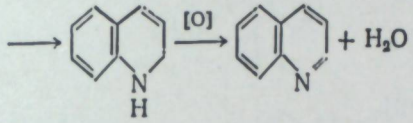
0,5 экв бензойной кислоты и 10 г полифосфорной кислоты нагреванием при 190—195 °С в течение 30 мин; при взаимодействии с *о*-бензоилтрифениламином должна происходить циклизация. Поскольку ацилирование идет преимущественно в *пара*-положение, а выход продукта циклизации относительно высокий, остается предположить, что при деацилировании *пара*-изомера идет преимущественное образование *орто*-изомера, который затем и циклизуется) [14].

5) *1-Амино-1-метилциклогексан* (83% из метилциклогексана, трихлорамина и хлористого алюминия) [15].

6) *1-Аминоадамантан* (100% из 1 экв трихлорамина, 2 экв $AlCl_3$ и 1,5 экв адамантана; можно использовать и другие углеводороды, которые при перегруппировке дают адамантан) [16].

3. ИЗ АНИЛИНОВ И НЕНАСЫЩЕННЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (РЕАКЦИЯ СКРАУПА И РОДСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ)

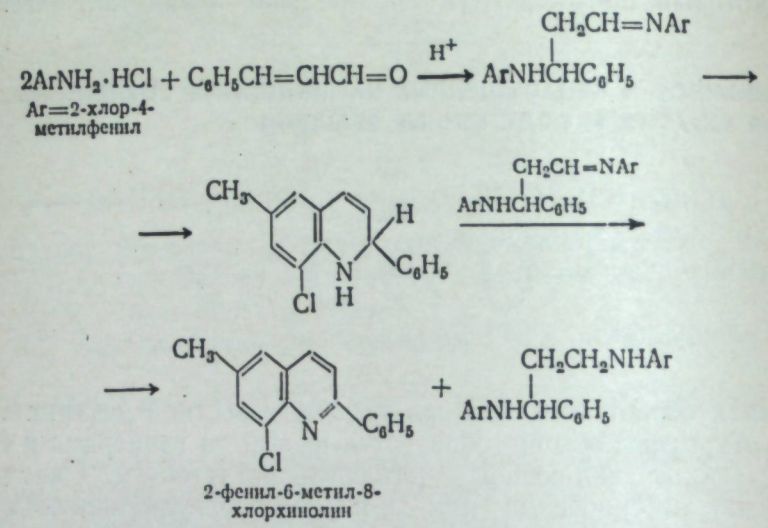
$$C_6H_5NH_2 + CH_2{=}CHCH{=}O \xrightarrow[130\ ^\circ C]{H^+} C_6H_5NHCH_2CH_2CH{=}O \longrightarrow$$



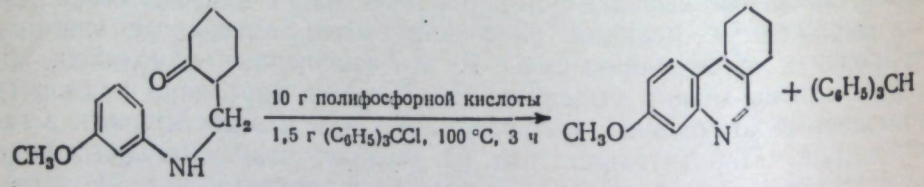
Имеется обзор, посвященный хорошо известной реакции Скраупа [17]. Акролеин обычно образуется in situ из глицерина и серной кислоты, также являющейся циклизующим агентом. Окислителями служат нитробензол или *м*-нитробензолсульфокислота (при получении замещенного хинолина) или пятиокись мышьяка. При использовании последнего окислителя реакция идет более спокойно без частых подъемов температуры, приводящих к вспениванию и разбрызгиванию. Этим путем можно получить любой замещенный хинолин с той лишь оговоркой, что заместитель в анилине не должен разрушаться под действием горячей серной кислоты, а анилин не должен ни слишком дезактивироваться, ни слишком активироваться по отношению к электрофильной атаке протонированной альдегидной группы. К заместителям, которые не выдерживают этих условий, относятся ацетил-, цианогруппа и в некоторых случаях фтор; полиокси- и полиаминогруппы являются примерами заместителей, способных вызвать сульфирование кольца или еще более резко выраженные реакции окисления. *мета*-Замещенные анилины приводят к образованию смеси 5- и 7-замещенных хинолинов, которые иногда можно выделить. Если вместо акролеина применять замещенные акроленны, получают хинолины с заместителями в гетероцикле. Поразительно, что из темных, отвратительного вида реакционных смесей, получаемых при этой реакции, удается выделить хинолины с хорошим либо удовлетворительным выходом.

Реакция Дебнера — Миллера — это разновидность реакции Скраупа, отличающаяся более мягкими условиями циклизации. Хотя в некоторых случаях в качестве циклизующего агента применяют хлористый цинк, для осуществления циклизации достаточно применения молекулярного эквивалента хлористого водорода (или соли анилина). Ниже приведены два примера: первый (в.*1*) иллюстрирует мягкие условия проведения реакции, второй (в.*2*) демонстрирует тот факт, что реакцию Дебнера — Миллера можно проводить вообще без добавления какого-либо окислителя; выход при

этом даже лучше. По-видимому, окислителем для этой реакции служит какое-то промежуточное соединение (пример в.2)



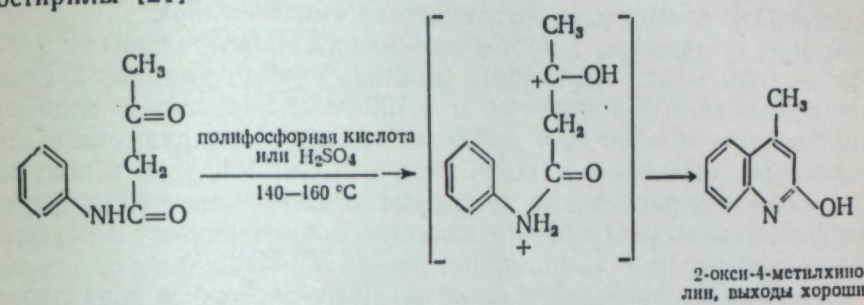
Согласно этому предположению, выход должен был бы составлять 33% в расчете на анилин. Фактически выходы имеют примерно эту же величину, что, однако, нельзя рассматривать как доказательство, подтверждающее высказанное предположение. Если окислителем является основание Шиффа ($ArCH=CHCH=NAr'$), выход должен достигать 50% и должны получаться продукты, образующиеся, как сообщалось [18], в результате восстановления. Попытки применения более эффективных окислителей, чем пятиокись мышьяка или основания Шиффа, имели некоторый успех, о чем свидетельствует следующий пример [19]:



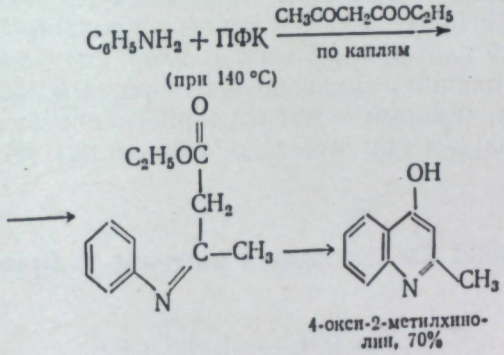
Однако в других реакциях Дебнера — Миллера хлористый тритил, по-видимому, не участвует в качестве окислителя.

Для получения замещенных хинолинов применяют многочисленные реакции циклизации, аналогичные приведенным и перечисленные в недавно опубликованной монографии [20]. Здесь будет рассмотрен лишь еще один пример, который показывает, что получается с ненасыщенными соединениями, находящимися в состоянии окисления более высоком, чем ненасыщенные карбонильные соединения.

Ацетоуксусный эфир конденсируется с анилином с образованием анилида, который с избытком сильной кислоты циклизуется в карбостирилы [21]



Однако, если можно избежать образования анилида, карбонильная группа конденсируется с амином и циклизация дает 4-окси-2-метилхинолин. Этого можно добиться, добавляя ацетоуксусный эфир последним, когда анилин находится в форме соли [22]



а) Получение хинолина (84—91% из сульфата железа(II), применяемого для менее бурного течения реакции, глицерина, анилина, нитробензола и серной кислоты нагреванием до начала контролируемой экзотермической реакции) [23].

б) Получение 6-метокси-8-нитрохинолина. К перемешиваемой смеси 0,3 моля 2-нитро-4-метоксиацетанилида, 1,45 моля глицерина и 0,155 моля пятиокиси мышьяка добавляют 50 мл серной кислоты и после саморазогревания смеси до 75 °С ее нагревают до 110 °С в течение 1 ч, а затем медленно до 125 °С, отгоняя при этом воду в течение 8—9 ч. Капля этой смеси, разбавленная водой до объема 10 мл, не должна вызывать покраснения фильтровальной бумаги. Смесь охлаждают, разбавляют, подщелачивают и образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают. Перекристаллизацией из толуола получают 67% желаемого хинолина, т. пл. 159—160,5 °С. Полученное соединение не годится для каталитического восстановления. Для удаления следов ядов, отравляющих катализатор, 40 г этого соединения кипятят с 200 мл метилового спирта и после охлаж-

дения декантируют спирт. Операцию повторяют, после фильтрования получают 34—36 г кристаллов, т. пл. 159,5—160,5 °С [24]. Описанный метод имеет гораздо меньше ограничений, чем метод, приведенный в «Методах органического синтеза» [25].

в) Другие примеры. *1) 6-Бром-4-метил-8-фенилхинолин* (40—45% из 0,46 моля хлоргидрата 2-амино-5-бромдифенила, 2 молей продажного метилвинилкетона и 0,152 моля пятиокиси мышьяка кипячением в течение 22 ч в 350 мл этилового спирта; смесь концентрируют, выливают в воду, экстрагируют бензолом и полученное тяжелое черное масло элюируют с окиси алюминия фирмы «Мерк» бензолом; растворенное вещество концентрируют и перекристаллизовывают из гексана, т. пл. 63—64 °С) [26].

2) 8-Хлор-6-метил-2-фенилхинолин (20% из 1 моля хлоргидрата 2-хлор-4-метиланилина кипячением при перемешивании в 1 л этилового спирта в течение 24 ч с одновременным добавлением по каплям 1,5 моля коричного альдегида; затем смесь кипятят еще в течение 24 ч, после чего ее выливают в воду, экстрагируют бензолом и бензольный экстракт упаривают; полученное тяжелое черное масло тщательно экстрагируют 500 мл концентрированной соляной кислоты; кислотный слой встряхивают с хлористым метиленом, а затем вливают по каплям в сильнощелочной водный раствор для осаждения хинолина, который затем перекристаллизовывают из этилового спирта, получая при этом чуть желтоватые иглы, т. пл. 95—95,5 °С) [27].

4. ИЗ ПРОМЕЖУТОЧНО ОБРАЗУЮЩИХСЯ НИТРЕНОВ И АНАЛОГИЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

$$\underset{\text{ион нитрения}}{R_2\overset{\cdot\cdot}{N}^+} + R'H \longrightarrow R_2\overset{\cdot\cdot}{N}R' + H^+$$

$$\underset{\text{ион-радикал нитрения}}{R_2\overset{+}{\dot{N}}H} + R'H \longrightarrow R_2^+NHR' + H\cdot$$

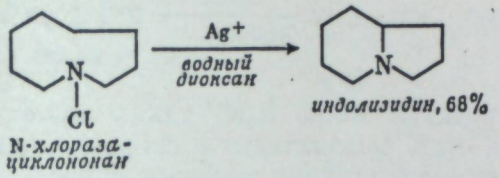
$$\underset{\text{радикал амина}}{R_2\overset{\cdot\cdot}{N}\cdot} + ArH \longrightarrow R_2NAr + H\cdot$$

$$\underset{\text{нитрен}}{R{:}\overset{\cdot\cdot}{N}{:}} + R'H \longrightarrow RNHR'$$

(Общее рассмотрение этих частиц см. во вводной части данной главы.)

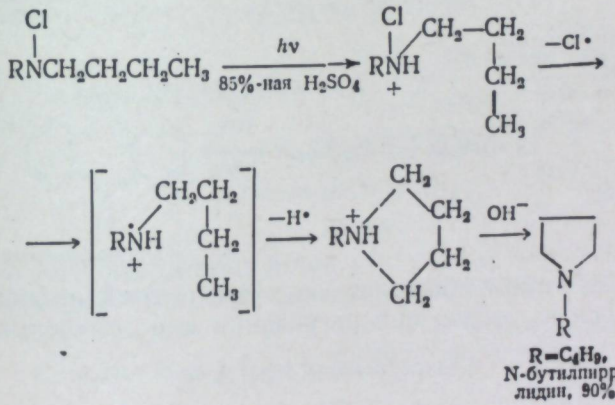
В первом уравнении приведено идеализированное промежуточное соединение, ион нитрения, аналогичное рассмотренному в разд. Е.2, посвященном ароматическому замещению. Использование такого промежуточного соединения в синтетической работе

ограничено, главным образом из-за внутримолекулярной атаки на углерод, удобно расположенный по отношению к атому азота [28].

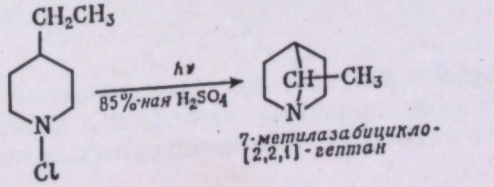


Если атака на углерод невозможна или не происходит, имеет место межмолекулярный отрыв гидрид-иона, приводящий к образованию вторичного амина, из которого получается N-хлорамин.

С другой стороны, некоторые N-хлорамины под действием облучения в сильнокислых растворах вступают в реакцию совершенно другого типа, которая является достаточно общей, чтобы ее можно было назвать превращением Гофмана — Леффлера [29]. Она приводит к образованию ион-радикала нитрения, способного отрывать водород от δ-углеродного атома



Атака на δ-углеродный атом приводит к линейному отрыву, но можно предполагать, что если доступен ε-углеродный атом, он также подвергается атаке, хотя и в меньшей степени, давая производные пиперидина. Для проведения такой реакции вместо облучения можно использовать железоаммонийные квасцы или персульфат калия. Ее используют для получения пирролидинов и азабицикло-[2,2,1]-гептанов

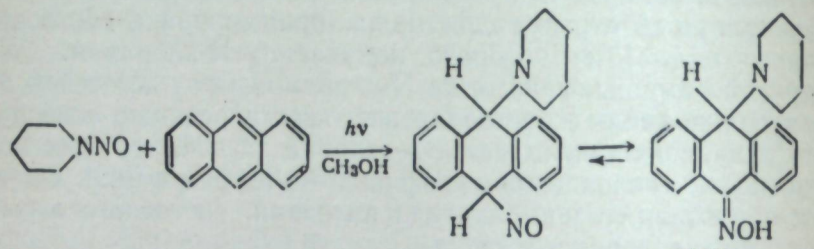


Реакцию Гофмана — Леффлера проводили с N-хлорсульфамидами [30]. Ион-радикал присоединяется также к олефинам [31]

$$RNHCl + CH_2{=}CHX \xrightarrow[CH_3COOH,\ h\nu]{H_2SO_4} RNHCH_2CHXCl$$

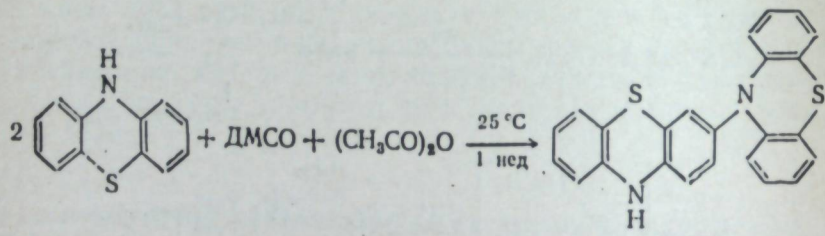
50—70%

Свободный радикал амина $R_2\ddot{N}\cdot$ также может присоединиться к олефинам или стать заместителем в сопряженных ненасыщенных системах; пример такой реакции приведен ниже:



оксим 10-N-пиперидин-антрона, 52%

[32]



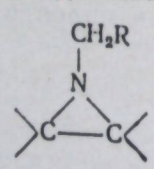
3,10′-дифенотиазин, 42%

[33]

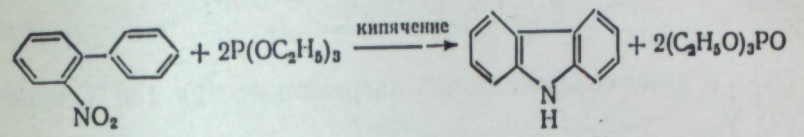
Четвертым типом промежуточных соединений является нитрен, образующийся из азидов при нагревании или облучении

$$RCH_2N_3 \longrightarrow RCH_2\ddot{N}: + N_2$$

Это промежуточное соединение может претерпевать ряд превращений: изомеризоваться с образованием имина $RCH{=}NH$; в результате межмолекулярной реакции с отрывом H образовывать амин RCH_2NH_2; в результате внутримолекулярного присоединения образовывать пирролидин (пример а) или при межмолекулярном присоединении — азепин (пример б. 2), или же присоединяться к олефину с образованием

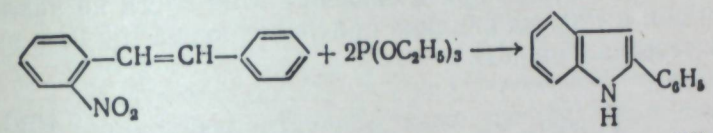


азиридина (пример б.1) [34, 35]. Ароматические нитрены образуют главным образом продукты сочетания, азобензолы $ArN{=}NAr$. Однако, если нитренная группа находится в выгодном для циклизации положении, может произойти замыкание кольца. По сравнительно новому и простому способу нитрены получают in situ, как показано ниже [36]:



карбазол, 83%

или

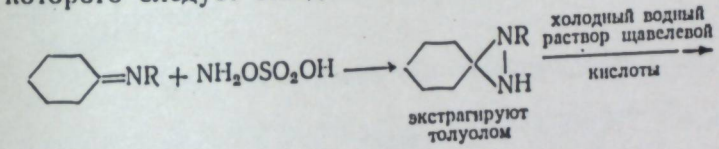


цис

2-фенилиндол, 85%

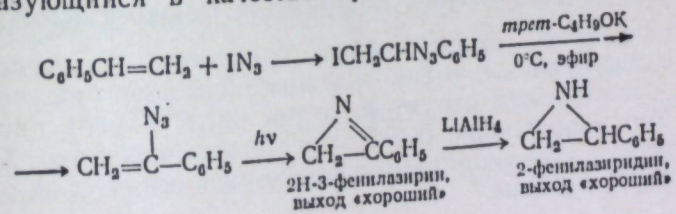
Из *о*-нитродифенилсульфида получают фенотиазин.

Независимо от того, образуется ли нитрен или нет, гидроксиламин-О-сульфокислота, как было показано, дает продукт, образования которого следует ожидать из нитрена [37]:

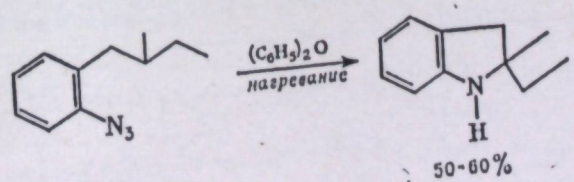


53—70%

Недавно был разработан метод синтеза 2Н-азиринов через нитрен, образующийся в качестве промежуточного соединения [38]



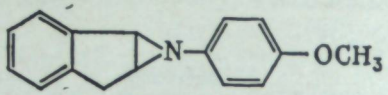
а) Получение 2-этил-2-метилиндолина (соединение сохраняет



50-60%

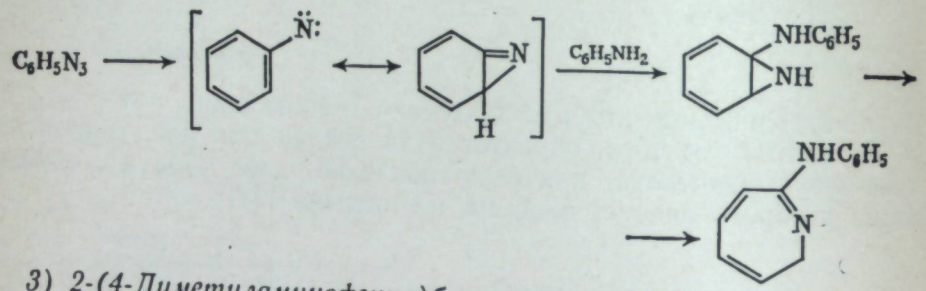
свою оптическую конфигурацию) [39].

б) Другие примеры. *1) 1,2-п-Метоксифенилиминоиндан* (45%

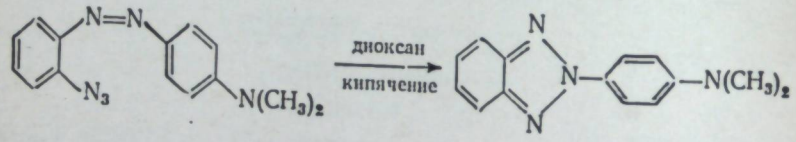


из индена и *п*-метоксифенилазида нагреванием при 130 °С в течение 2 ч) [40].

2) 2-Анилино-7Н-азепин (41% в расчете на азид из 20 г фенилазида в 300 мл анилина при добавлении этой смеси по каплям в течение 90 мин к 1200 мл анилина при температуре 165 °С и выдерживании в течение 2 ч) [41]



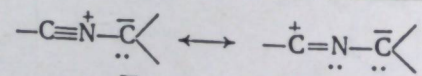
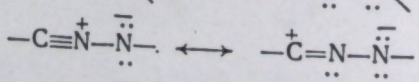
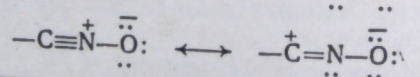
3) 2-(4-Диметиламинофенил)бензтриазол [42].



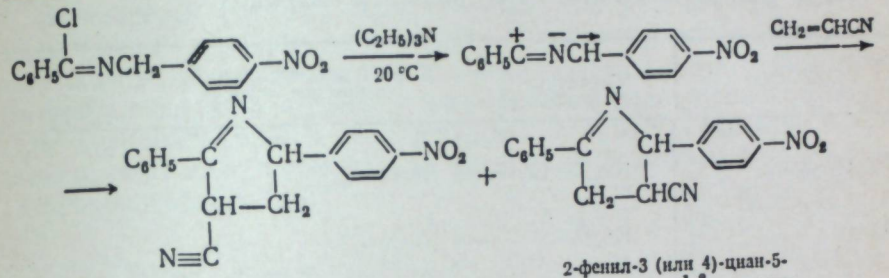
100%

5. ИЗ 1,3- ИЛИ 1,4-ДИПОЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (РЕАКЦИЯ ХЬЮСГЕНА)

Присоединение 1,3-диполярных соединений к ненасыщенным связям самых разных типов — мощное средство получения уникальных циклических структур, в том числе многих циклических аминов. Это направление было открыто и разработано Хьюсгеном [43]. Типичные 1,3-диполярные функциональные группы приведены в следующей таблице.

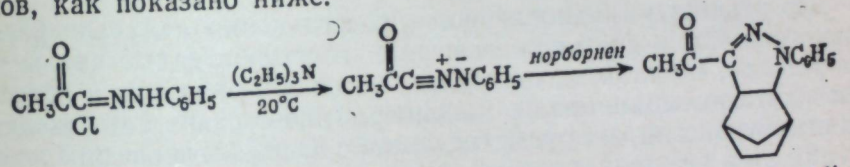
Название	Структура	Структура, участвующая в присоединении
Нитрилийбетаин		
Нитрилимины		
Окиси нитрилов или нитроны		

Нитрилийбетаин получается из имидохлоридов по следующей реакции:



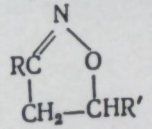
2-фенил-3 (или 4)-циан-5-(*п*-нитрофенил)-$\Delta^{1,2}$-пирролин

Нитрилимины можно получать также из тетразолов, α-хлорбензилидинфенилгидразонов или α-хлор-β-кетопропилиденфенилгидразонов, как показано ниже:

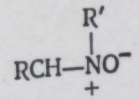


пиразолин, 84%

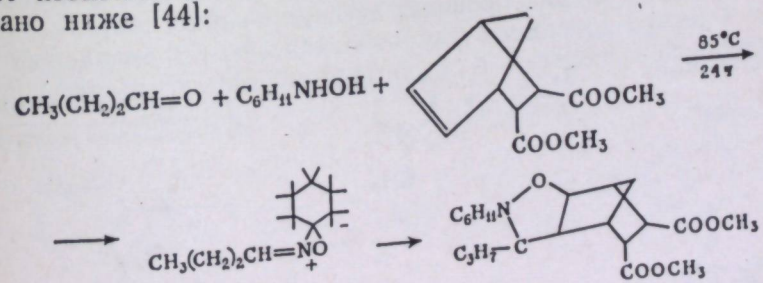
Окиси нитрилов (RC≡NO) образуют изоксазолины



при взаимодействии с различными диполярными реагентами, тогда как нитроны

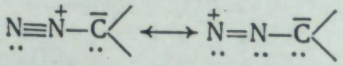
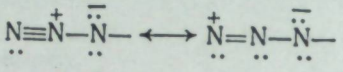
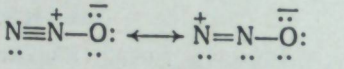


дают изоксазолидины. Нитроны можно получить in situ, как показано ниже [44]:



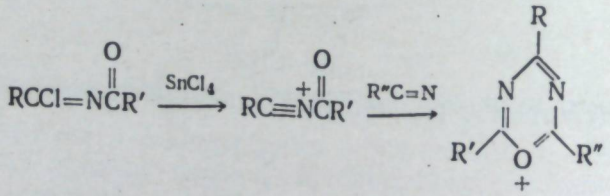
8,9-дикарбометокси-4-циклогексил-5-пропил-3-окса-4-азатрицикло-[5,2,1,$0^{2,6}$]-декан

Бетаины диазония также могут служить 1,3-диполярными реагентами (см. таблицу). Применимость этой реакции ограничивают только пространственные затруднения в аддендах.

Соединение	Структура	Структура, участвующая в присоединении
Диазоалканы		
Азиды		
Закись азота		

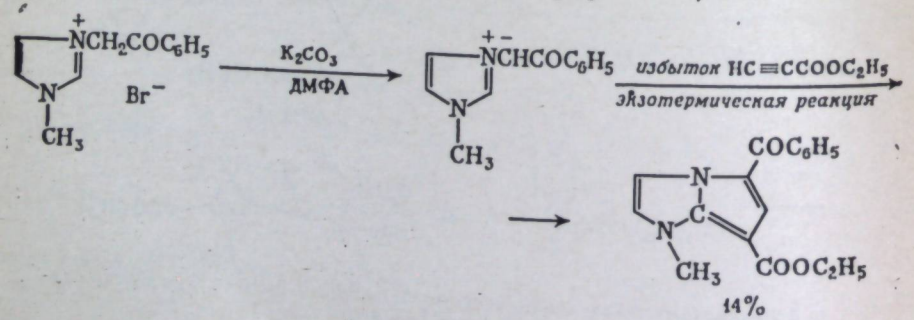
По реакциям 1,3-диполярного присоединения получали различные триазолы и другие аналогичные восстановленные циклы типа тетразолов, пентазолов, оксазолов, а также изоксазолы и подобные им восстановленные циклы, например, 1,2,4-оксадиазолы, тиодиазолины, фуроксаны, и другие соединения. Одно из последних применений этой реакции приведено в примере а.

Те же принципы, что лежат в основе реакции Хьюсгена, можно применить к 1,4-диполярным соединениям, у которых кислород карбонила выступает в качестве отрицательного конца диполя [45]



соли 3,5-диазапирилия

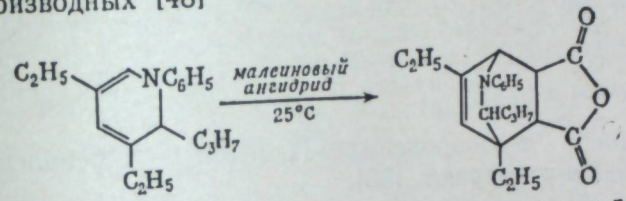
а) Получение 1-метил-4-бензоил-6-карбэтокси-1,3а-диазапенталена (в последней стадии проводят дегидрирование) [46].



14%

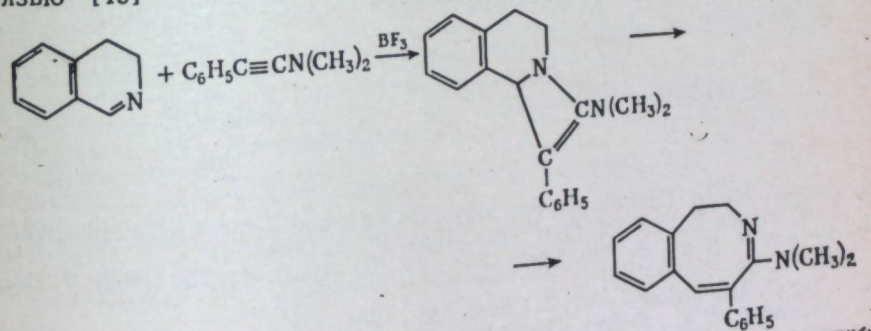
6. ИЗ АЗО,-АЗОМЕТИН- ИЛИ НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЙ (РЕАКЦИЯ ДИЛЬСА — АЛЬДЕРА)

В основном реакция Дильса — Альдера рассмотрена в гл. 2, посвященной алкенам, однако здесь кратко рассматриваются возможности этой реакции для соединений, содержащих атомы азота. Нитрилы относятся к плохим диенофилам и дают лишь низкие выходы дигидропиридинов при реакциях с бутадиенами [47]. Пиридины и хинолины также плохие диенофилы в отличие от их 1,2-дигидропроизводных [48]



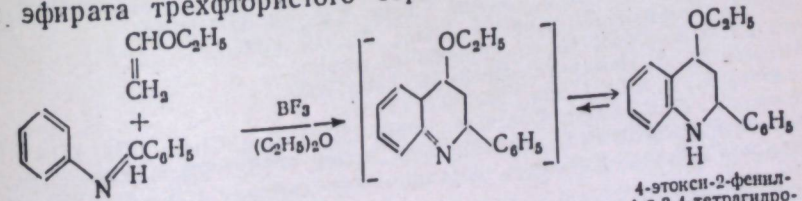
ангидрид 2,4-диэтил-7-фенил-8-пропил-7-азабицикло-[2,2,2]-октен-2-дикарбоновой-5,6 кислоты; 78%

Чрезвычайно реакционноспособные этиниламины (методы их получения см. в разд. 3.3) реагируют непосредственно с азометиновой связью [49]



1-аза-5,6-бензо-2-диметиламино-3-фенилциклооктатриен-1,3,5 (выход не указан)

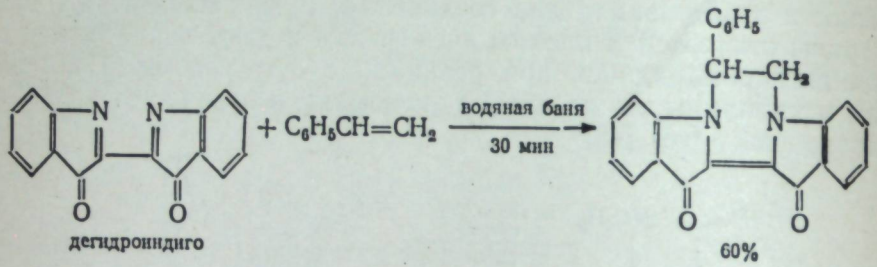
Основания Шиффа присоединяют виниловые эфиры в присутствии эфирата трехфтористого бора в качестве катализатора [50]



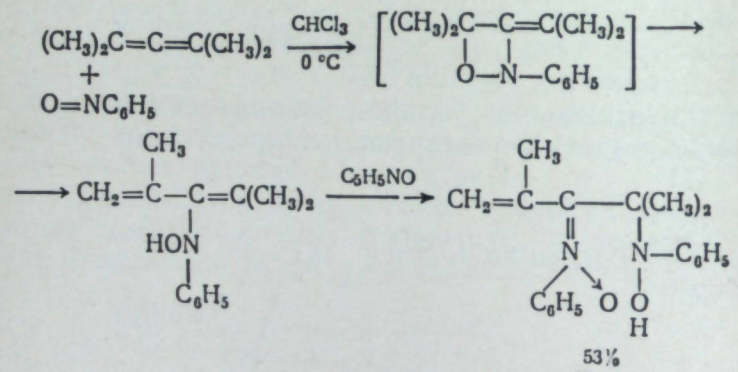
4-этокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин

Великолепными диенофилами являются, конечно, сложные эфиры азодикарбоновых кислот, приводящие к образованию тетрагидропиридазинов [51].

а) Получение N,N′-фенилэтилениндиго [52].



б) Получение α-изопропенил-α-[1-метил-1-(N-фенилгидроксиламино)этил]-N-фенилнитрона [53].

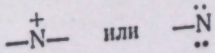


1. *Kovacic P.*, in Olah G. A., ed., «Friedel-Crafts and Related Reactions», Vol. 3, Interscience Publishers, New York, 1964, Pt. 2, Chapt. 44.
2. *Kovacic P. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 221 (1961); **84**, 759 (1962); J. Org. Chem., **26**, 3013 (1961).
3. *Hoop G. M., Tedder J. M.*, J. Chem. Soc., **1961**, 4685.
4. *Kovacic P. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **88**, 100 (1966).
5. *Suter C. M. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **65**, 674 (1943).
6. *Suter C. M. et al., Ruddy A. W.*, J. Am. Chem. Soc., **65**, 762 (1943).
7. *Hausigk R.*, Tetrahedron Letters, **1968**, 2801.
8. *Patinkin S. H., Friedman B. S.*, [1], vol. 2, 1964, Pt. 1, Chapt. 14.
9. *Minisci F., Cecere M.*, Chim. Ind. (Milan), **49**, 1333 (1967). [C.A., **68**, 9186 (1968)]; нидерл. пат. 6614947 [C.A., **68**, 6614 (1968)].
10. *Gassman P. G., Fox B. L.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 338 (1967).
11. *Bock H., Kompa K.-L.*, Angew. Chem., **77**, 807 (1965).
12. *Pearson D. E., Moss M. Y.*, unpublished results.
13. *Milstein N.*, J. Heterocycl. Chem., **5**, 339 (1968).
14. *Staskun B.*, J. Org. Chem., **33**, 3031 (1968).
15. *Kovacic P. et al.*, Chem. Commun., **1966**, 232; J. Org. Chem., **33**, 4514 (1968).
16. *Kovacic P., Roskos P. D.*, Tetrahedron Letters, **1968**, 5833.
17. *Манске Р. Х. Ф., Кулка М.*, Органические еакции, ИЛ, М. 1956, сб. 7, стр. 100.
18. *Mills W. H. et al.*, J. Chem. Soc., **119**, 1294 (1921).
19. *Tilak B. D. et al.*, Tetrahedron Letters, **1966**, 1959.

20. *Albert A.*, Heterocyclic Chemistry, Second Ed., Oxford University Press, New York, 1968, p. 160.
21. *Staskun B.*, J. Org. Chem., **29**, 1153 (1964); *Knorr L.*, Chem. Ann., **236**, 69 (1886).
22. *Desai K., Desai C. M.*, Indian J. Chem., **5**, 170 (1967).
23. *Кларк Х., Дэвис А.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 460.
24. *Cole W. E.*, Master's Thesis, Vanderbilt University, Nashwill, Tenn., 1949.
25. *Мошер Г., Янко У., Уиттмор Ф.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 336.
26. *Pearson D. E. et al.*, unpublished work.
27. *Davis L. H.*, Master's Thesis, Vanderbilt University, Nashwille, Tenn., 1969.
28. *Edwards O. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 678 (1965).
29. *Corey E. J., Hertler W. R.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 1657 (1960).
30. *Okahara M. et al.*, J. Org. Chem., **33**, 3066 (1968).
31. *Neale R. S., Marcus N. L.*, J. Org. Chem., **33**, 3457 (1968).
32. *Chow Y. L.*, Chem. Commun., **1967**, 330.
33. *Tsujino Y.*, Tetrahedron Letters, **1968**, 4111.
34. *Horner L., Christmann A.*, Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., **2**, 599 (1963).
35. *Abramovitch R. A., Davis B. A.*, Chem. Rev., **64**, 149 (1964).
36. *Cadogan J. I. G.*, Quart. Rev., **22**, 222 (1968).
37. *Ohme R. et al.*, J. Prakt. Chem., **37**, 257 (1968).
38. *Hassner A., Fowler F. W.*, Tetrahedron Letters, **1967**, 1545; J. Org. Chem., **33**, 2686 (1968).
39. *Smolinsky G., Feuer B. I.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 3085 (1964).
40. *Walker P., Waters W. A.*, J. Chem. Soc., **1962**, 1632.
41. *Huisgen R. et al.*, Chem. Ber., **91**, 1 (1958).
42. *Hall J. H.*, J. Org. Chem., **33**, 2954 (1968).
43. *Huisgen R.*, Proc. Chem. Soc., **1961**, 357; J. Org. Chem., **33**, 2291 (1968).
44. *Huisgen R. et al.*, Chem. Ber., **101**, 2043 (1968).
45. *Schmidt R. R.*, Tetrahedron Letters, **1968**, 3443.
46. *Boekelheide V., Fedoruk N. A.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 3830 (1968).
47. *Онищенко А. С.*, Диеновый синтез, Изд-во АН СССР, М., 1963, стр. 123.
48. [47], стр. 557.
49. *Viehe H. G.*, Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., **6**, 767 (1967).
50. [47], стр. 531.
51. [47], стр. 124.
52. [47], стр. 528.
53. *Howe R. K.*, J. Org. Chem., **33**, 2848 (1968).

Ж. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ

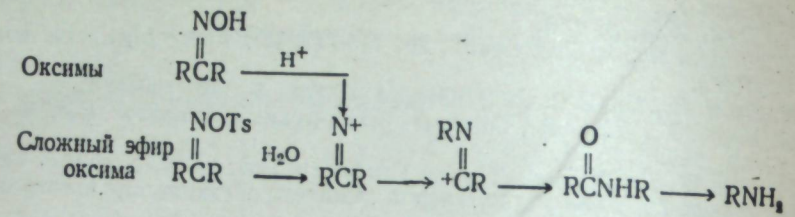
Первые пять частей этого раздела посвящены перегруппировкам, осуществляемым электроно- или групп-дефицитными атомами азота



Систематизация всех этих перегруппировок приведена ниже. Наиболее благоприятной степенью окисления, на которой устанавливается электронный дефицит, является степень окисления, соответствующая карбонилу.

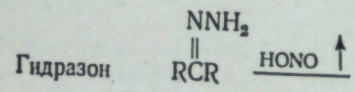
Перегруппировка

Бекмана — Оксимы

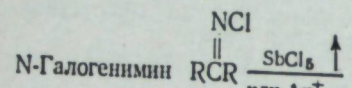


Сложный эфир оксима

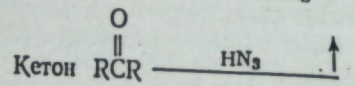
Пирсона — Гидразон



Тэйлэкера — N-Галогенимин



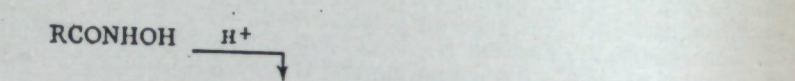
Шмидта — Кетон



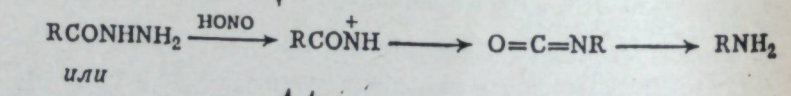
Все эти перегруппировки, кроме последней и специального типа перегруппировки Бекмана (разд. Ж.1), рассмотрены в гл. 18, посвященной амидам и имидам. Большинство перегруппировок, рассматриваемых в данном разделе, происходит на стадии окисления, соответствующей кислоте.

Перегруппировка

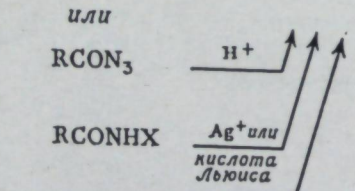
Лоссена



Курциуса

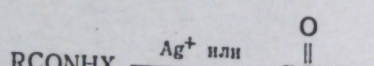


Гофмана

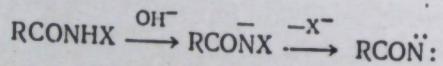


Шмидта

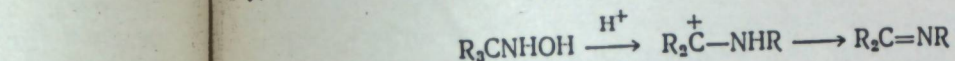
Перегруппировки Гофмана и Лоссена удобнее проводить через соответствующий нитрен, чем через электронодефицитный атом азота, т. е. не через



а через



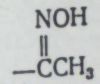
Можно осуществить ряд перегруппировок, происходящих на уровне окисления, соответствующем спирту, например:



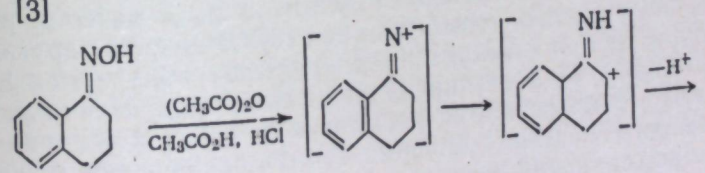
однако эти перегруппировки не имеют большого значения для получения аминов, а поэтому и не рассматриваются подробно [1]. Разд. Ж.6 и Ж.7 посвящены перегруппировкам (соответственно бензидиновая и индольная перегруппировки Фишера) разных типов, которые тем не менее идут под влиянием кислотных катализаторов. В разд. Ж.8 рассмотрена анионная перегруппировка (реакция Стивенса), а в разд. Ж.9 — самые различные перегруппировки.

1. ИЗ НЕКОТОРЫХ ОКСИМОВ (РЕАКЦИЯ АРОМАТИЗАЦИИ СОММЛЕРА — ВОЛЬФА)

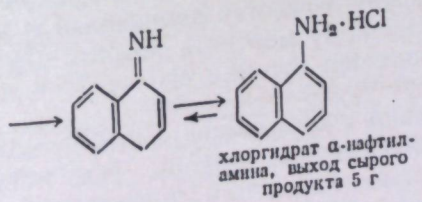
Для того чтобы ароматический оксим легко перестроился в ацетанилид, этилоксиминогруппа



должна повернуться на 90° в положение, перпендикулярное плоскости бензольного кольца, чтобы стало возможным перекрывание электронодефицитного азота с π-электронным облаком кольца [2]. В оксиме тетралона такого поворота произойти не может, потому что циклическая оксиминоалкильная группа является частью кольца. Поэтому различного типа превращения, требующие меньшей затраты энергии, возможны лишь при переносе гидрида и потере протона [3]



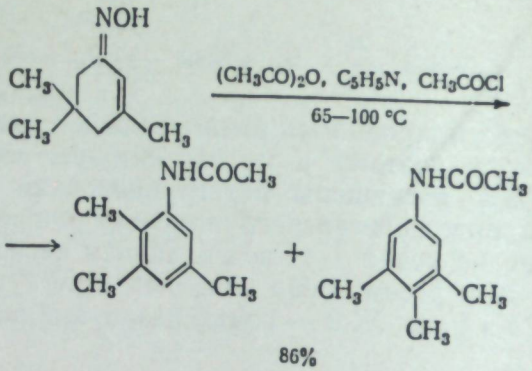
8 г



хлоргидрат α-нафтиламина, выход сырого продукта 5 г

α,β-Ненасыщенные кетоксимы также могут претерпевать превращение с меньшей затратой энергии (чем перегруппировка Бекма-

на), давая ароматические продукты при таком же переносе гидрида или алкила и потере протона [4]



86%

После гидролиза амидов и перекристаллизации из гексана получают 50%-ный выход 3,4,5-триметиланилина, а из маточного раствора при перекристаллизации хлоргидрата 20% 2,3,5-триметиланилина.

2. ИЗ АМИДОВ ЧЕРЕЗ БРОМАМИД (РЕАКЦИЯ ГОФМАНА)

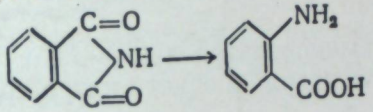
$$RCONH_2 \xrightarrow{NaOX} RCONX \xrightarrow{-X^-} [RCON\ddot{:}] \longrightarrow RNCO \xrightarrow{H_2O} RNH_2$$

Реакции Гофмана посвящен обзор [5]. Обычно амид растворяют в небольшом избытке холодного водного раствора гипогалогенита, после чего смесь нагревают. Для получения аминов из более высокомолекулярных алифатических амидов, которые в основном дают нитрилы, методику изменяют, применяя бром, метанольный раствор амида и метилат натрия. В этом случае сначала образуется уретан

$$[RCONH_2 + Br_2 + 2NaOCH_3 \longrightarrow RNHCOOCH_3 + 2NaBr + CH_3OH]$$

из которого омылением можно получить амин. В качестве растворителя можно применять также диоксан [6]. В качестве других побочных продуктов при разложении по Гофману получаются мочевины и ацилмочевины, но образование обоих этих продуктов можно свести к минимуму, гомогенизируя реакционную среду и ускоряя превращение амида [7]. Для ускорения этого превращения можно выделять соответствующий N-галогензамещенный амид и добавлять его к метанольному раствору метилата натрия. Другим способом омыления уретана является отгонка его от 3—4 ч. гидроокиси кальция [7].

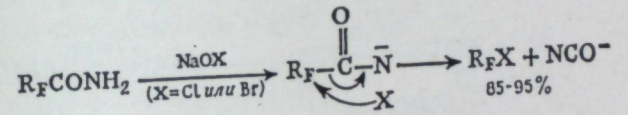
Иногда возникают и другие трудности, кроме уже упоминавшихся для высокомолекулярных амидов. Так, например, присутствие в бензольном кольце гидроксила или других аналогичных функциональных групп содействует галогензамещению кольца. Кроме того, α-оксамиды дают альдегиды, α,β-ацетиленамиды — нитрилы, а из высокофторированных алифатических амидов получаются главным образом галогенпроизводные [8]. Обычно реакцию проводят с гипобромитом натрия или калия, но иногда следует предпочесть гипохлорит натрия. Этот реагент дает лучшие выходы аминов в тех случаях, когда амид обладает защищенной или незащищенной ароматической гидроксильной группой. Он также больше подходит для превращения фталимида в антраниловую кислоту



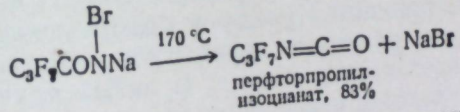
Как правило, эти синтезы дают удовлетворительные выходы.

Изоцианаты, которые иногда удается выделить, являются промежуточными соединениями не только при перегруппировке Гофмана, но и при перегруппировках Курциуса (разд. Ж.3) и Лоссена (разд. Ж.4).

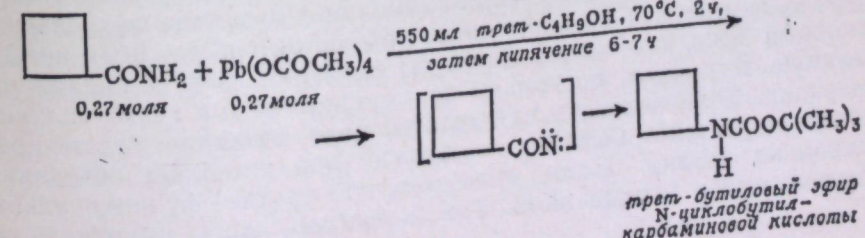
По поведению перфторамидов при перегруппировке Гофмана можно составить некоторое представление о происходящих при этом химических реакциях. В сильнощелочной водной среде из галогензамещенных амидов обычными методами получают не амины, а бромиды или хлориды с высокими выходами [9]



Однако безводную натриевую соль N-бромпроизводного можно превратить в нужный изоцианат простым нагреванием



Дополнительные сведения о химизме протекающих реакций можно извлечь также из рассмотрения вопроса о том, какое промежуточное соединение — нитрен или соединение нитреноидного типа — реализуется при использовании вместо гипогалогенитов других реагентов. Одним из таких реагентов оказался тетраацетат свинца [10]



Карбамат легко расщепляется под действием этанольного раствора хлористого водорода. Выходы карбаматов из других амидов составляют 30—76%. Ненасыщенные связи в амиде не выдерживают действия тетраацетата свинца, но диацетат иодозобензола их не атакует

$$C_6H_5CH{=}CHCONH_2 \xrightarrow[трет\text{-бутиловый спирт}]{C_6H_5I(OOCCH_3)_2} C_6H_5CH{=}CHNHCOOC_4H_9\text{-}трет$$

трет-бутил-N-стирилкарбамат

а) Получение 4-аминовератрола (80—82% из амида вератровой кислоты, гипохлорита натрия и едкого натра при умеренной температуре) [11].

б) Другие примеры. *1) 3-Аминопиридин* (65—71% из амида никотиновой кислоты, брома и едкого натра взаимодействием сначала при 0 °С в течение 4 ч, а затем при 70—75 °С в течение 45 мин) [12].

2) Три-н-бутилкарбинамин (72% из трибутилацетамида, брома и едкого натра при 0 °С в течение 4 ч с последующим гидролизом выделенного изоцианата соляной кислотой) [13].

3. ИЗ ГИДРАЗИДОВ ИЛИ ХЛОРАНГИДРИДОВ ЧЕРЕЗ АЗИД (РЕАКЦИЯ КУРЦИУСА)

$$RCONHNH_2 \xrightarrow{HONO} RCON_3 \longrightarrow RNCO \xrightarrow{H_2O} RNH_2$$

$$RCOCl \xrightarrow[NaN_3]{} RCON_3$$

Реакции Курциуса посвящен обзор [14], в котором эта реакция сравнивается с реакциями Гофмана (разд. Ж.2) и Шмидта (разд. Ж.5). При реакции Курциуса можно исходить или из сложного эфира и вести реакцию через гидразид, или из кислоты и вести реакцию через хлорангидрид. В любом случае образующийся азид в инертном растворителе типа бензола или хлороформа выделяет азот, давая при этом изоцианат, после чего ход реакции совпадает с реакцией Гофмана. На азид можно действовать также водой или спиртом, получая мочевину или уретан соответственно, которые можно превратить в амин гидролизом (пример в). Как правило, получают удовлетворительные выходы.

Разложение по Курциусу успешно осуществляют для алифатических, алициклических, ароматических и гетероциклических кислот. Дает ли такой способ получения аминов преимущества по сравнению с разложением по Гофману, зависит от обстоятельств. Если имеется сложный эфир карбоновой кислоты, вероятно, следует предпочесть реакцию Курциуса, поскольку из сложного эфира легко получить гидразид. Если исходить из кислоты, надо, очевидно, отдать предпочтение реакции Гофмана, поскольку она позволяет объединить несколько стадий. Если присутствуют другие функциональные группы, выбор метода иной. Так, например, чтобы разложить обе

карбоксильные группы малоновой кислоты, следует выбрать метод Курциуса. Кроме того, реакцию Курциуса следует предпочесть для ненасыщенных и ароматических кислот, содержащих активный водород (в обоих случаях применяется метод взаимодействия с азидом натрия), а также для ацилированных аминокислот, а реакцию Гофмана лучше использовать для неацилированных аминокислот и кетокислот.

Во многих случаях реакцию можно проводить как через гидразид, так и через азид натрия, но иногда следует отдавать предпочтение одному из этих методов. Так, например, при взаимодействии в неводной среде второй из этих методов имеет преимущества при получении аминов низкого молекулярного веса, азиды и гидразиды которых трудно экстрагировать из воды. Поскольку более высокомолекулярные алифатические и ароматические сложные эфиры с трудом реагируют с гидразином, в этих случаях преимущества находятся на стороне реакции с азидом натрия. Методику, основанную на применении азида натрия, следует предпочесть и при реакции с ненасыщенными кислотами, поскольку при реакции с гидразидом происходит больше побочных реакций.

Иногда побочные реакции мешают успешному проведению реакции Курциуса. Так, например, монозамещенные азиды малоновой кислоты образуют альдегиды через уретан:

$$RCH(CON_3)_2 \xrightarrow{C_2H_5OH} RCH(NHCOOC_2H_5)_2 \xrightarrow{H^+} RCHO$$

Образование азидов из оксикислот не всегда идет гладко, иногда образовавшиеся азиды или изоцианаты ведут себя аномально. Так, например, азид α-оксикислоты может образовать изоцианат, который, разлагаясь, дает альдегид или кетон:

$$R_2C(OH)CON_3 \longrightarrow R_2C(OH)NCO \longrightarrow R_2CO + HNCO$$

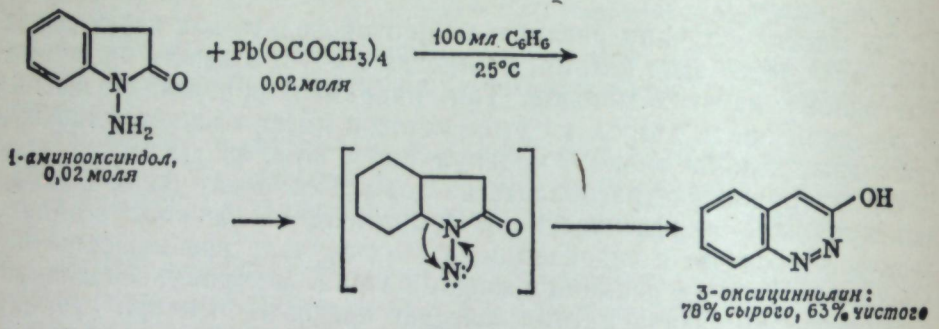
Аналогично из α-галогензамещенных азидов получаются изоцианаты, гидролизующиеся с образованием альдегидов и кетонов.

В случае *цис*-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты вести реакцию через хлорангидрид нельзя, поскольку *цис*-хлорангидрид очень легко превращается в *транс*-хлорангидрид. Чтобы преодолеть эту трудность, кислоту превращают в соль триэтиламина, которая с этиловым эфиром хлормуравьиной кислоты образует смешанный ангидрид, легко превращающийся в свою очередь в азид при взаимодействии с азидом натрия [15]

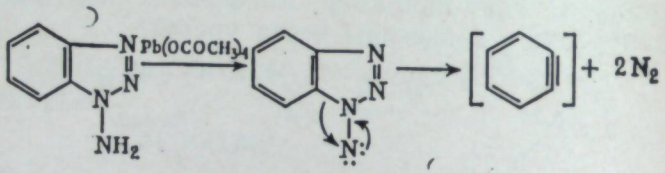
$$-COOH \xrightarrow[0\ ^\circ C]{N(C_2H_5)_3} -CO_2^-\overset{+}{N}H(C_2H_5)_3 \xrightarrow{ClCOOC_2H_5} \longrightarrow -C(=O)-O-COC_2H_5 \xrightarrow{NaN_3} -C(=O)-N_3$$

Этим способом из соответствующей *цис*-кислоты получен *цис*-2-фенилциклопропиламин с выходом 77%.

Интересное превращение, которое можно рассматривать как одну из разновидностей перегруппировки Курциуса, происходит при синтезе 3-оксициннолина [16]



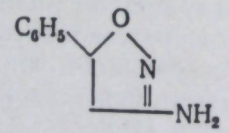
Аналогичным образом получают дегидробензол [17]



Механизм реакции Курциуса сходен с механизмом реакции Гофмана (разд. Ж.2). Азид также образует ацилнитрен, который перегруппировывается в изоцианат, гидролизующийся в свою очередь с образованием амина.

а) Получение дихлоргидрата путресцина, $(CH_2)_4(NH_2 \cdot HCl)_2$ (73—77% из дигидразида адипиновой кислоты, к которому при температуре ниже 10 °С добавляют нитрит натрия, а затем соляную кислоту с последующим нагреванием смеси) [18].

б) Получение 3-амино-5-фенил-2-изоксазолина (84% в расчете



на азид из гидразида 5-фенил-2-изоксазолин-3-карбоновой кислоты действием сначала 10%-ной соляной кислотой и водным раствором нитрита натрия со льдом с последующим нагреванием на паровой бане с водным раствором трифторуксусной кислоты) [19].

в) Получение хлоргидрата несимметричного дифенилгидразина

$$(C_6H_5)_2NCN_3 \xrightarrow[\text{кипячение 5 дней}]{(CH_3)_3COH} (C_6H_5)_2NNHCOC(CH_3)_3 \xrightarrow[\text{кипячение 3 ч}]{HCl} (C_6H_5)_2NNH_2 \cdot HCl$$

78%

[20] (реакция демонстрирует образование легко гидролизующегося карбамата).

4. ИЗ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ (РЕАКЦИЯ ЛОССЕНА)

$$ArCONHOH \xrightarrow{\text{нагревание}} ArNCO \xrightarrow{H_2O} ArNH_2$$

Имеется обзор, посвященный перегруппировке Лоссена [21]. Реакция происходит при нагревании гидроксамовых кислот или их ацилпроизводных в инертных растворителях или в присутствии таких веществ, как хлористый тионил, уксусный ангидрид или пятиокись фосфора. Выбор производного и условий проведения реакции определяет характер промежуточно образующихся соединений, однако конечный продукт во всех случаях один и тот же

$$RCONHOSO_2Ar \xrightarrow{OH^-} RCONOSO_2Ar \longrightarrow \underset{\text{нитрен}}{[RCO\ddot{N}:]} \longrightarrow O{=}C{=}NR$$

$$\text{или } RCONHOH + H^+ \longrightarrow [RCONH]^+ \longrightarrow O{=}C{=}\overset{H}{\underset{+}{N}}R \xrightarrow{-H^+}$$

Наибольший интерес эта перегруппировка представляет с препаративной точки зрения, поскольку она позволяет проводить прямое превращение кислот в амины. При нагревании ароматических карбоновых кислот с гидроксиламином и полифосфорной кислотой (обычно при температуре 150—170 °С) через 5—10 мин после начала выделения углекислого газа in situ образуется гидроксамовая кислота, которая затем перегруппировывается [22]. Этот метод синтеза проще, чем реакция Шмидта (разд. Ж.5), хотя он и не находит столь общего применения, как реакции разложения Курциуса (разд. Ж.3) или Гофмана (разд. Ж.2). Выходы составляют около 82%, но в некоторых случаях, особенно для алифатических соединений, при взаимодействии с полифосфорной кислотой удается получить лишь следы амина.

Источником получения гидроксиламина является взаимодействие нитрометана с полифосфорной кислотой [23]

$$CH_3NO_2 \xrightarrow[\text{кислота}]{\text{полифосфорная}} NH_2OH + CO$$

поэтому кислоты при нагревании с нитрометаном в полифосфорной кислоте, вообще говоря, могут превращаться в амины. Выходы толуидинов или хлоранилинов обычно составляют 70—80% (пример б). Однако алифатические и ароматические амины с электроноакцепторными заместителями лучше получать из сложных эфиров или хлорангидридов и гидроксиламина.

а) Получение β-нафтиламина (с применением гидроксиламина). Смесь 0,024 моля хлоргидрата гидроксиламина, 0,023 моля β-нафтойной кислоты и 50 г полифосфорной кислоты перемешивают, постепенно поднимая температуру. Выделение углекислого газа прекращается при 160 °С; образовавшуюся коричневую смесь выливают в 250 г толченого льда. Смесь фильтруют, фильтрат нейтрализуют едким кали и получают амин, вес которого после высушивания составляет 2,7 г (82%), т. пл. 107—109 °С [22].

б) Получение *п*-хлоранилина (с применением нитрометана). Смесь 100 г полифосфорной кислоты, 0,08 моля *п*-хлорбензойной кислоты и 0,16 моля нитрометана нагревают при перемешивании до 115 °С в течение 90 мин. Реакционную массу выливают в 200 г толченого льда, перемешивают и фильтруют, в результате чего выделяют 3,1 г хлорбензойной кислоты. Из фильтрата при сильном подщелачивании едким кали и охлаждении в течение 2 ч до 0 °С выделяют 6,1 г (конверсия 60%, выход 80%) *п*-хлоранилина, т. пл. 69 °С [23].

5. ИЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И АЗОТИСТОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЫ (РЕАКЦИЯ ШМИДТА)

$$RCOOH \xrightarrow{HN_3} RNH_2$$

$$\begin{matrix} R \\ R \end{matrix}\!\!>\!CO \xrightarrow{HN_3} RCONHR$$

Карбоновые кислоты и кетоны реагируют с азотистоводородной кислотой, образуя соответственно первичные амины и амиды. Амиды, рассматриваемые в разделе, посвященном амидам и имидам карбоновых кислот (гл. 18, разд. Г.5), могут служить источником получения аминов. Основное внимание, однако, при этом уделяется получению первичных аминов из карбоновых кислот, чему посвящен и обзор [24]. Экспериментальные условия этой реакции сходны с условиями, применяемыми при синтезе из кетонов.

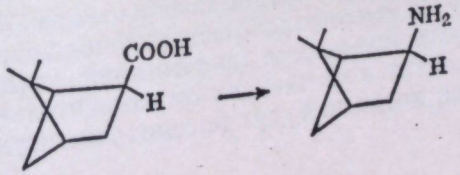
Иногда, особенно в тех случаях, когда карбоновая кислота является легкодоступным соединением, для получения амина лучше применять реакцию Шмидта. Она обладает тем преимуществом перед реакцией Гофмана (разд. Ж.2) и Курциуса (разд. Ж.3), что проводится в одну стадию. Эту реакцию нельзя применять для кислот, неустойчивых к действию серной кислоты (обычно присутствующей в реакционной смеси для получения азотистоводородной кислоты из азида натрия), или для соединений, содержащих легко сульфирующиеся ароматические кольца. Кроме того, пиридины или хинолины, замещенные в положении 2 циано- и оксиминогруппами и хлором, при взаимодействии с азотистоводородной кислотой или в присутствии серной кислоты превращаются в тетразолы. Иногда такие реакции происходят и при использовании азотистоводородной кислоты в количестве, достаточном лишь для ее взаимодействия с карбоксильной группой. Интересно также отметить, что карбоксильная группа α-аминокислот не реагирует с азотистоводородной кислотой. Превращение ароматических карбоновых кислот, содержащих электроположительные заместители в кольце, можно успешно осуществить в полифосфорной кислоте с избытком азида натрия при комнатной температуре [25]. В некоторых случаях более успешным оказывается применение азида натрия со смесью равных объемов трифторуксусного ангидрида и трифторуксусной кислоты [26] (пример б.3).

При этой реакции получаются самые различные выходы, иногда достигающие 80—90%. Из ряда дикарбоновых кислот с длинными цепями (за одним исключением) получены диамины с выходами 50—87% [27].

При перегруппировке Шмидта, наблюдаемой для кислот, образуются промежуточные соединения, идентичные соединениям, рассмотренным для перегруппировок Курциуса (разд. Ж.3) и Лоссена (разд. Ж.4), а при перегруппировке Шмидта, наблюдаемой для кетонов, образуются промежуточные соединения, которые рассмотрены в разделе, посвященном амидам и имидам карбоновых кислот (гл. 18, разд. Г.5).

а) Получение 2-(*м*-хлорфенил)этиламина. Раствор 80 г *м*-хлоргидрокоричной кислоты в очищенном от тиофена абсолютном бензоле нагревают с 300 мл концентрированной серной кислоты до 50 °С. В этот раствор вводят в течение 4 ч при перемешивании 40 г азида натрия и выдерживают реакционную смесь примерно при 50 °С еще в течение часа (на бане). После этого смесь охлаждают и выливают в лед. Суспензию сульфата амина затем подщелачивают при охлаждении и экстрагируют эфиром. При перегонке (111—113 °С/12 мм) получают 57,2 г (85%) указанного первичного амина [28].

б) Другие примеры. 1) 2β-Амино-5,5-диметилбицикло-[2,1,1]-гексан (61% из 5,5-диметилбицикло-[2,1,1]-гексан-2β-карбоновой кис-

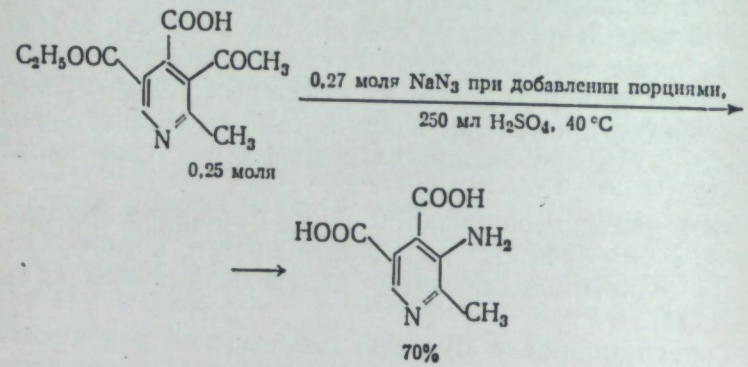


лоты, серной кислоты, хлороформа и азида натрия нагреванием при 45—55 °С в течение 2 ч) [29].

2) 4,8-Диамино-2,10-диметилундекан (75% в виде хлоргидрата из соответствующей дикарбоновой кислоты в концентрированной серной кислоте и бензола взаимодействием с азидом натрия при температуре около 30 °С) [27].

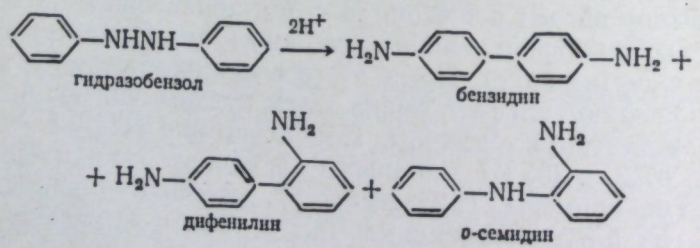
3) 4-Аминофенантрен [84% в расчете на изоцианат из 5 г фенантрен-4-карбоновой кислоты в 100 мл раствора, содержащего равные объемы ангидрида трифторуксусной кислоты и трифторуксусной кислоты и избыток азида натрия при 0—5 °С с последующей обработкой выделенного изоцианата (выход 95,5%) KOH] [26].

4) 5-Амино-6-метил-3,4-пиридиндикарбоновая кислота (этот пример показывает, что реакция происходит предпочтительно по карбонильной, а не по карбоксильной группе) [30].



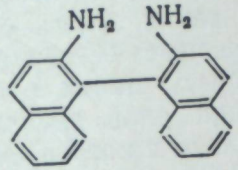
6. ИЗ ГИДРАЗОБЕНЗОЛОВ (БЕНЗИДИНОВАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА)

Эта перегруппировка, имеющая некоторое промышленное значение, приводит к образованию разнообразных продуктов [31]



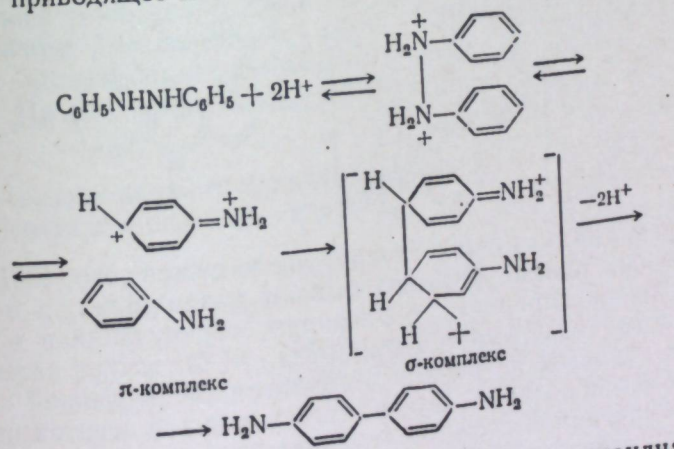
Сам гидразобензол, например, образует около 70% бензидина и 30% дифенилина. Из замещенных гидразобензолов образуются главным образом соответствующие дифенилины, причем ориентация групп в некоторой степени зависит от относительной стабильности π- и σ-комплексов, которые будут рассмотрены ниже. При наличии

электроноакцепторных заместителей основным продуктом, получаемым при перегруппировке, может быть семидин, а для гидразонафталинов — *о*-бензидин



Однако перегруппировка гидразобензолов, кроме самого гидразобензола, не всегда протекает вполне гладко. Гидразобензолы легко образуют азобензолы, что обнаруживается по появлению краснова-того окрашивания; образование азобензолов можно свести к минимуму добавлением порошкообразного железа. С другой стороны, при введении в реакционную среду железа увеличивается содержание другого побочного продукта — анилина. В качестве примера трудностей, возникающих при проведении этой реакции, укажем, что *п,п'*-диметилгидразобензол при взаимодействии с кислотой в спиртовой среде дает лишь несколько процентов соответствующего дифенилина, 23% азобензола и значительные количества *п*-толуидина [32].

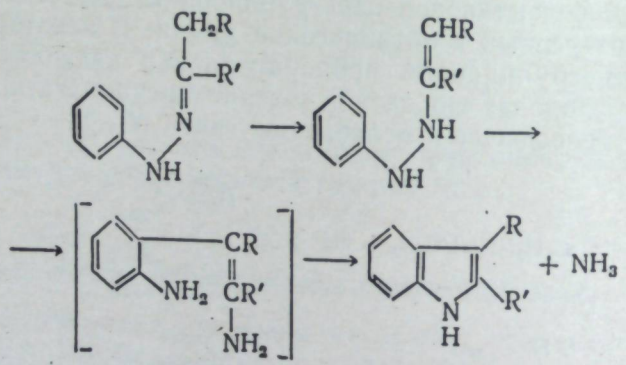
Механизм бензидиновой перегруппировки представляется одним из самых интересных в органической химии. В некоторых случаях скорость перегруппировки пропорциональна квадрату концентрации ионов водорода, что дает основание предполагать образование дикатиона, приводящее к ослаблению связи N—N



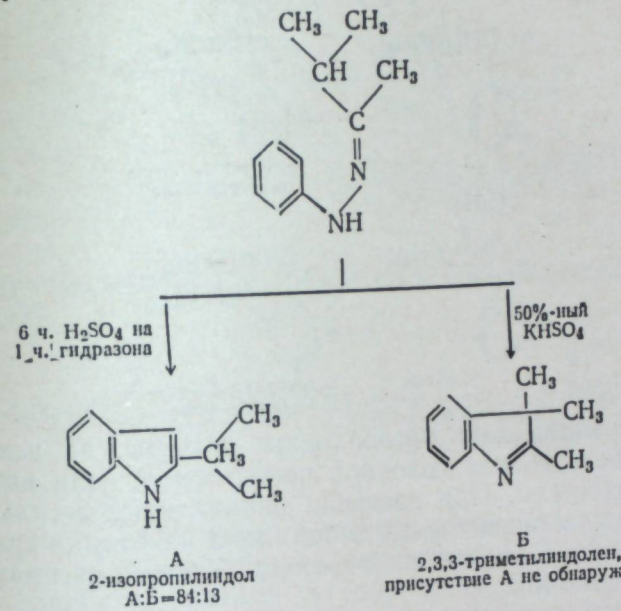
В образовании дифенилина должна участвовать *о*-хиноидная форма π-комплекса, а в образовании семидина — форма, получаемая при повороте π-комплекса на 180°. Этот механизм ограничен в том смысле, что более легко замещаемые циклы, например нафталиновое кольцо, не требуют полного образования дикатиона, прежде чем начнется взаимодействие орбитальных электронов *пара*-положения [33].

а) Получение бензидина. 125 г нитробензола в 250 мл *о*-дихлорбензола восстанавливают при 115—125 °С 260 г цинковой пыли и 250 г 50%-ного едкого натра, добавляемых попеременно порциями по 5—10 г при перемешивании. Смесь становится красной, затем обесцвечивается и, наконец, через 4—10 ч белеет. После разбавления водой отфильтровывают смесь цинка и окиси цинка (может воспламениться!). Органический слой смешивают с равным объемом льда и 300 мл соляной кислоты и нагревают до 80 °С и затем разбавляют еще 500 мл воды. Слой *о*-дихлорбензола отделяют, а водный слой обрабатывают 100 г безводного сульфата натрия. Сульфат бензидина отфильтровывают, суспендируют в 5 ч. теплой воды и обрабатывают карбонатом натрия. Образующийся осадок бензидина отфильтровывают, промывают, сушат; выход составляет 75%. В некоторых промышленных способах восстановление до гидразобензола, являющегося промежуточным соединением, проводят электролитически [34].

7. ИЗ АРИЛГИДРАЗОНОВ (ИНДОЛЬНЫЙ СИНТЕЗ ФИШЕРА)



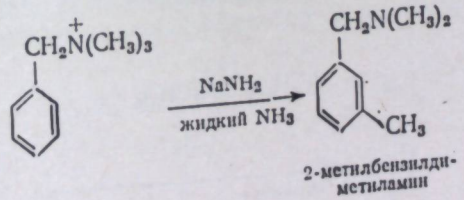
Эта реакция, которой в литературе посвящен обзор [35], осуществляется очень просто. Выходы бывают различными, а в некоторых случаях очень хорошими. *о*-Бензидин, образующийся в результате бензидиновой перегруппировки (разд. Ж.6), может затем циклизоваться в карбазол по реакции, аналогичной последней стадии приведенной выше реакции. Среди применявшихся агентов циклизации: концентрированной соляной кислоты, сухого хлористого водорода, трехфтористого бора, полифосфорной кислоты, однохлористой меди и хлористого цинка — наиболее эффективным оказался хлористый цинк [36]. Часто хорошие выходы можно получить простым нагреванием фенилгидразона в нейтральном высококипящем растворителе, например этиленгликоле [37]. Механизм этой реакции не выяснен, но одной из стадий должно быть окисление. Для несимметричных кетонов фенилгидразонов направление циклизации определяется количеством и силой применяемого кислотного катализатора [38]



а) Получение 1,2,3,4-тетрагидрокарбазола (выход сырого продукта 88% при добавлении фенилгидразина к кипящему раствору циклогексанона в уксусной кислоте) [39].

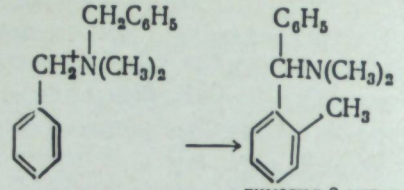
б) Получение 2-метилиндола (85% нагреванием равных весовых частей ацетонфенилгидразона и хлористого цинка в кумоле в течение 1 ч в атмосфере азота) [36].

8. ИЗ ГАЛОГЕНИДОВ БЕНЗИЛТРИАЛКИЛАММОНИЯ (РЕАКЦИИ СТИВЕНСА И СОММЛЕ — ХАУЗЕРА)

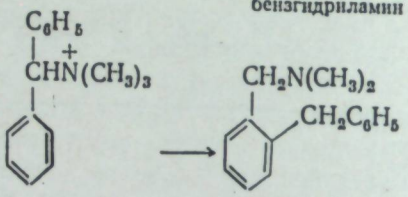


Такая перегруппировка в кольце наблюдается для бензильных и других аналогичных четвертичных галогенидов аммония [40] под влиянием амида натрия и растворителя, которым служит жидкий аммиак. Реакция ускоряется в присутствии небольшого количества нитрата железа(III) при температуре жидкого аммиака.

К таким же перегруппировкам относятся приведенные ниже реакции:



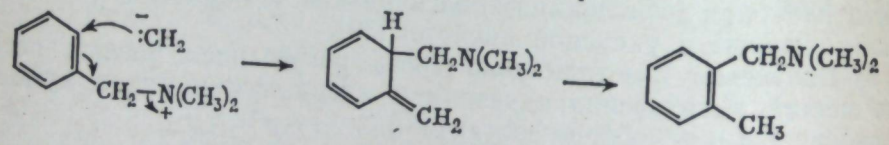
диметил-2-метилбензгидриламин



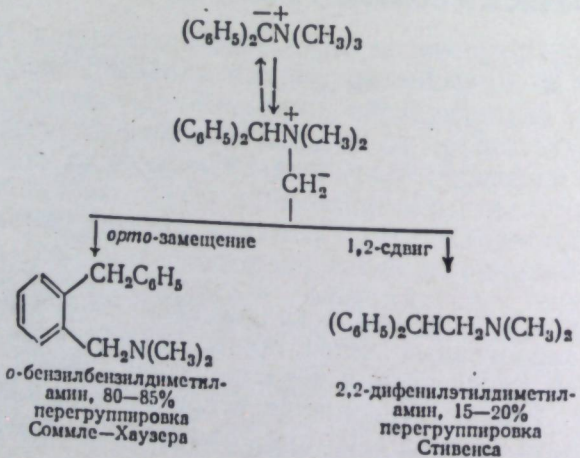
диметил-2-бензилбензиламин

Обычно этот метод дает превосходные выходы, за исключением случаев, когда в кольце исходной четвертичной соли имеются метильные заместители. При введении вицинальных метильных заместителей в кольцо описываемый метод имеет некоторые преимущества по сравнению с «аномальной» реакцией бензилмагнийхлорида с формальдегидом [40].

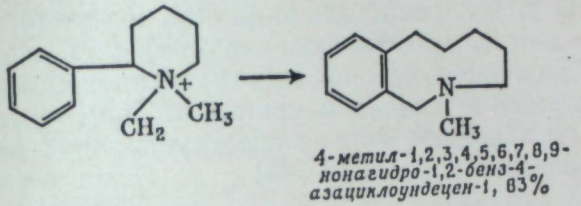
Было высказано предположение, что в ходе этой реакции бензольное кольцо служит акцептором электронов



Однако недавно было обнаружено, что для некоторых четвертичных солей существует конкуренция между *орто*-замещением и 1,2-сдвигом [41]

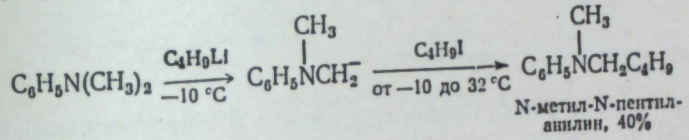


Другим типом перегруппировки Соммле — Хаузера является расширение кольца [42]



4-метил-1,2,3,4,5,6,7,8,9-нонагидро-1,2-бенз-4-азациклоундецен-1, 83%

Даже третичные амины, а не только их четвертичные соли, образуют анионы [43]



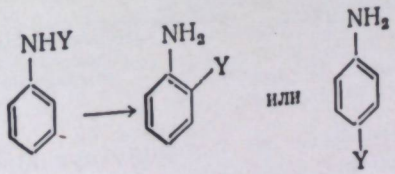
N-метил-N-пентиланилин, 40%

Эта общая реакция не имеет большого препаративного значения.

а) Получение 2-метилбензилдиметиламина. К 800 мл жидкого аммиака добавляют натрий до образования устойчивого синего окрашивания, а затем вводят при перемешивании 0,5 г гранулированного нитрата железа(III) и 1,2 г-атома натрия. После исчезновения синего окрашивания раствора в течение 10—15 мин (снова при перемешивании) добавляют 1 моль иодида бензилтриметиламмония, перемешивают смесь еще в течение 2 ч и добавляют 0,5 моля хлористого аммония. Выход третичного амина из эфирного экстракта составляет 134—141,5 г (90—95%) [44].

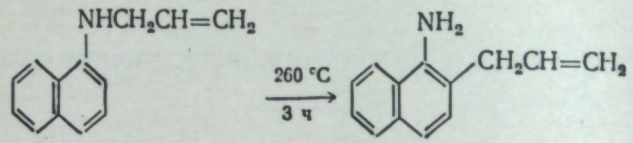
9. ИЗ РАЗЛИЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Перегруппировка N-замещенных ароматических аминов в амины, замещенные в кольце, рассматривается в соответствующих разделах:



Так, например, перегруппировка анилина с Y = NO_2 рассмотрена в разделе, посвященном нитросоединениям (гл. 20, разд. А.2). Однако в этом разделе приведен перечень подобного рода перегруппиро-

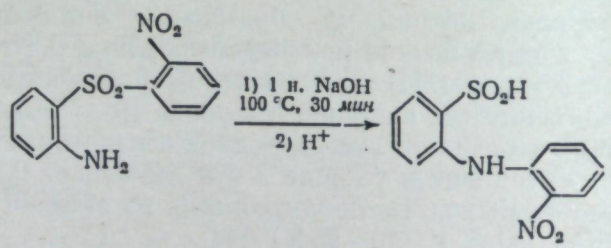
вок для того, чтобы дать представление о возможностях обсуждаемого метода. Известны перегруппировки (некоторые из них уже были рассмотрены) соединений, где Y = галоген, OH, SO_3H, SO_2Ar, NO, N=NAr, NH_2, NHAr, алкил или ацил [45]. Кроме того, обнаружена перегруппировка N-аллиламинов, аналогичная перегруппировке Клайзена. Сам N-аллиланилин не перегруппировывается, а образует при нагревании анилин и пропилен. При менее выраженном ароматическом характере кольца перегруппировка может быть основным направлением реакции [46]



2-аллил-1-нафтиламин, 70%

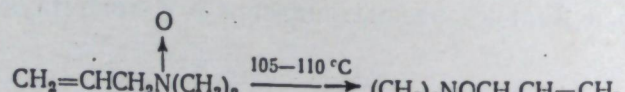
Миграция заместителей, расположенных у атома кислорода или серы, к азоту наблюдается довольно часто, как показывают следующие примеры:

Перегруппировка Смайлза [47].



2′-нитродифениламин-2-сульфеновая кислота

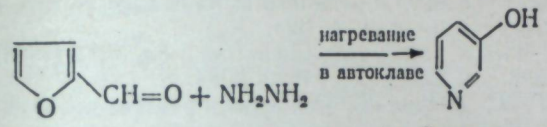
Перегруппировка N-окисей по Коупу [48]. Бензиловый эфир



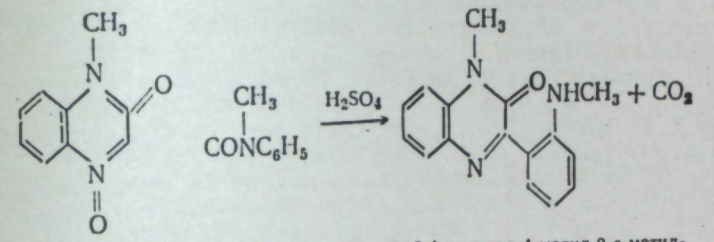
O-аллил-N,N-диметилгидроксиламин, 51%

получают с выходом 61% из соответствующей N-окиси бензила. Вода мешает проведению реакции и при наличии способных к отщеплению групп образуются олефины, а не O-алкилгидроксиламины.

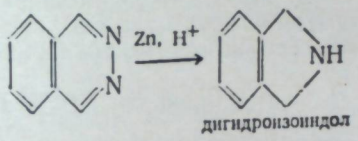
Для гетероциклических соединений известно настолько много различных перегруппировок, что ни в одном обзоре даже не делалось попыток рассмотреть их полностью. Из обзоров следует рекомендовать работу [49], а также дать несколько интересных примеров:



3-оксипиридин



3,4-дигидро-4-метил-2-о-метиламинофенил-3-оксохиноксалин, 75%



дигидроиндол

1. *Smith P. A. S.*, in de Mayo P., «Molecular Rearrangements», Interscience Publishers, New York, 1963, Pt. 1, Chapt. 8.
2. *Pearson D. E., Cole W. E.*, J. Org. Chem., **20**, 488 (1955).
3. *Schroeter G.*, Chem. Ber., **63**, 1308 (1930).
4. *Beringer F. M., Ugelow I.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2635 (1953).
5. *Уэллис Э. С., Лэн Дж. Ф.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 3, стр. 255.
6. *Magnien E., Baltzly R.*, J. Org. Chem., **23**, 2029 (1958).
7. *Jeffreys E.*, Am. Chem. J., **22**, 14 (1899).
8. *Barr D. A., Haszeldine R. N.*, Chem. Ind. (London), **1956**, 1050.
9. *Barr D. A., Haszeldine R. N.*, J. Chem. Soc., **1957**, 30.
10. *Baumgarten H. E., Staklis A.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 1141 (1965).
11. *Бек Дж., Айди В.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 32.
12. *Аллен Ч., Вольф К.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 44.
13. *Sperber N., Fricano R.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3352 (1949).
14. *Смит П. А. С.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 3, стр. 322.
15. *Weinstock J.*, J. Org. Chem., **26**, 3511 (1961).
16. *Baumgarten H. E. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 3977 (1960).
17. *Campbell C. D., Rees C. W.*, Chem. Commun., **1965**, 192.
18. *Смит П.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 12.
19. *Vaughan W. R., Spencer J. L.*, J. Org. Chem., **25**, 1160 (1960).
20. *Koga N., Anselme J.-P.*, J. Org. Chem., **33**, 3963 (1968).
21. *Yale H. L.*, Chem. Rev., **33**, 242 (1943).
22. *Snyder H. R. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2014 (1953).
23. *Bachman G. B., Goldmacher J. E.*, J. Org. Chem., **29**, 2576 (1964).
24. *Вольф Г.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 3, стр. 293.
25. *Stockel R. F., Hall D. M.*, Nature, **197**, 787 (1963).
26. *Rutherford K. G., Newman M. S.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 213 (1957).
27. *Hall D. M. et al.*, J. Chem. Soc., **1950**, 1842.
28. *Huisgen R., König H.*, Chem. Ber., **92**, 203 (1959).
29. *Meinwald J., Gassman P. G.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2857 (1960).

30. *Jones R. G.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 5244 (1951).
31. *Dewar M. J. S.*, in de Mayo P., «Molecular Rearrangements», Interscience Publishers, New York, 1963, Pt. 1, p. 323.
32. *Carlin R. B., Wich G. S.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 4023 (1958).
33. *Ingold C. K. et al.*, J. Chem. Soc., **1962**, 2386.
34. *Фирц-Давид Г. Э., Бланже Л.*, Основные процессы синтеза красителей, ИЛ, М., 1957, стр. 114.
35. *Robinson B.*, Chem. Rev., **69**, 227 (1969).
36. *Chapman N. B. et. al.*, J. Chem. Soc., **1965**, 1424.
37. *Fitzpatrick J. T., Hiser R. D.*, J. Org. Chem., **22**, 1703 (1957).
38. *Illy H., Funderburk L.*, J. Org. Chem., **33**, 4283 (1968).
39. *Rogers C. U., Corson B. B.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 2910 (1947).
40. *Kantor S. W., Hauser C. R.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 4122 (1951).
41. *Klein K. P., Hauser C. R.*, J. Org. Chem., **31**, 4275 (1966).
42. *Jones G. C., Hauser C. R.*, J. Org. Chem., **27**, 3572 (1962).
43. *Lepley A. R, Khan W. A.*, J. Org. Chem., **33**, 4362 (1968).
44. *Бразен У., Хаузер Ч.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 44.
45. *Houben-Weyl*, in «Methoden der Organischen Chemie», Vol. 11, 4th ed., G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, Pt. 1, p. 826.
46. *Marcinkiewic, S. et al.*, Tetrahedron, **14**, 208 (1961).
47. [45], p. 913.
48. *Cope A. C., Towle P. H.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3423 (1949); *Wragg A. H. et al.*, J. Chem. Soc., **1958**, 4057.
49. *Badger G. M., Clark-Lewis J. W.*, in de Mayo P. «Molecular Rearrangements», Interscience Publishers, New York, 1963, Pt. 1, Chapt. 10.

3. РАЗЛОЖЕНИЕ АМИНОВ

Основным направлением разложения аминов является дезалкилирование, которое используют главным образом в целях идентификации, однако в некоторых случаях его применяют и в препаративных целях, особенно при получении этиниламинов (разд. 3.3). Вкратце рассмотрено также декарбоксилирование α-аминокислот (разд. 3.2).

1. ИЗ АМИНОВ

$$R_3N \longrightarrow R_2NH \quad \text{или} \quad R_2NH \longrightarrow RNH_2$$

Некоторые примеры уже были рассмотрены в предыдущих разделах:

Гидрогенолиз четвертичных солей в разд. А.10.
Гидрогенолиз бензиламинов в разд. А.9.
Восстановление четвертичных солей по Эмде в разд. А.10.
Обратимое цианэтилирование в разд. Г.7.

Перечислены реакции дезалкилирования, приведенные в книге Губен-Вейля [1], а реакции, не приведенные в этой монографии, рассмотрены более подробно.

Разложение солей. Для получения вторичных арома-

$$ArNR_2 \cdot HBr \xrightarrow[-RBr]{150^\circ C} ArNHR \cdot HBr \xrightarrow[-RBr]{200\ ^\circ C} ArNH_2 \cdot HBr$$

тических аминов с высокими выходами пропускают бромистый водород через расплав соли при 150 °С, а для получения первичных ароматических аминов — при 200 °С [2]. Соли алифатических аминов в этих условиях не дезалкилируются, хотя при более высоких температурах (285 °С) они, как известно, претерпевают дезалкилирование, не имеющее препаративного значения. Четвертичные ароматические соли можно дезалкилировать сравнительно легко, но

$$C_6H_5N(CH_3)_3Cl' \xrightarrow{\text{нагревание}} C_6H_5N(CH_3)_2 + CH_3Cl$$

лучшим методом их дезалкилирования является восстановление (разд. А.10) при нагревании с этаноламином, при котором амин получают почти с количественным выходом [3], или при очень осторожном нагревании четвертичного ацетата аммония в апротонном растворителе [4]. При использовании последнего метода выделяются преимущественно метильные группы (в виде метилацетата); для ароматических четвертичных ацетатов аммония реакцию проводят при температурах 80 °С, а для алифатических при 110—140 °С, применяя в качестве растворителя толуол с добавлением минимального количества ацетонитрила, обеспечивающего смешиваемость компонентов.

Разложение амидов. Алкильная группа отщепляется

$$R'CON\begin{matrix}R\\Ar\end{matrix} + C_5H_5NH^+Cl^- \xrightarrow{190-200\ ^\circ C} R'CONHAr + C_5H_5NR^+Cl^-$$

прежде арильной, а алкильные группы отщепляются, по-видимому, в следующем порядке: третичная > вторичная > первичная. Во многих случаях получают хорошие выходы, но иногда отщепление алкильных групп бывает неполным [5].

Нитрозирование. В отличие от того, что можно было бы ожидать исходя из общих представлений, азотистая кислота реагирует с третичными аминами так, как показано ниже [6]:

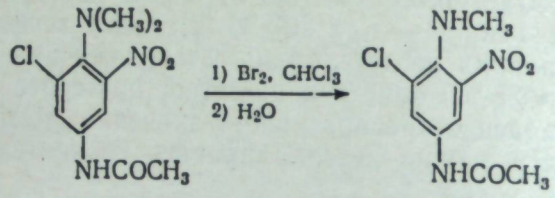
$$R_2NCHR_2' \xrightarrow{HONO} R_2NNO + R_2'C{=}O$$
$$\downarrow \text{мочевина, } H^+, \text{ спирт}$$
$$R_2NH$$

Выходы вторичных аминов из ряда бензильных третичных аминов составляют 53—69%.

Окислительное дезалкилирование (гл. 18 «Амиды», разд. В.1).

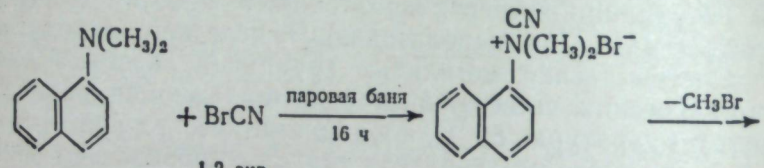
$$ArN(CH_3)_2 \longrightarrow ArN\begin{matrix}CH_3\\|\\=CH\\|\\O\end{matrix}$$

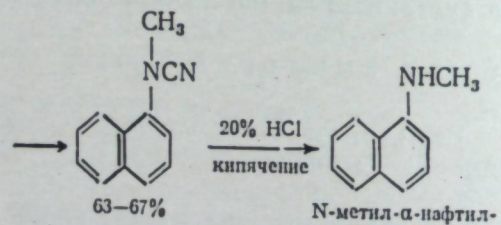
Дезалкилирование при помощи галогена.



4-ацетамидо-2-хлор-6-нитро-N-метиланилин, 94%

Дезалкилирование бромцианом (реакция Брауна) [7]. Этот метод применяют чаще, чем остальные указанные здесь методы [8].





63–67%

N-метил-α-нафтиламин, выход количественный

Дезалкилирование хлорангидридом. Самым активным дезалкилирующим агентом является фосген, но можно применять и другие хлорангидриды.

Расщепление амида под действием PCl_5 (реакция Брауна). Этим способом циклические амины можно превратить

$$C_6H_5CONR_2 \xrightarrow{PCl_5} C_6H_5CCl{=}\overset{+}{N}R + RCl \xrightarrow{OH^-} C_6H_5CO_2^- + RNH_2$$

в ω-хлорамины. Так, например, пиперидин дает 50% ε-хлорпентиламина, а тетрагидрохинолин — *о*-(γ-хлорпропил)анилин.

Отщепление тритильной (трифенилметильной) группы. Благодаря способности образовывать ион карбония тритильная группа амина легко гидролизуется и ее используют в качестве защитной группы при синтезе пептидов [9]

$$(C_6H_5)_3CNHR \xrightarrow[H_2O]{H^+} (C_6H_5)_3COH + RNH_3^+$$

2. ИЗ α-АМИНОКИСЛОТ

$$RCH(NH_2)COOH \xrightarrow{\text{нагревание}} RCH_2NH_2 + CO_2$$

(см. гл. 1 «Алканы», разд. Е.1). Кроме того, α-ациламинокетоны можно получить нагреванием α-аминокислот и ангидридов кислот в пиридине (см. гл. 11 «Кетоны», разд. Е.1).

3. ИЗ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ ЭТИНИЛА

Этот метод синтеза можно было бы включить в разд. 3.1, однако он рассматривается в настоящем разделе из-за важности его применения для получения нового класса соединений — этиниламинов, которые, как было показано, могут участвовать в самых разнообразных реакциях. Так, например, их считают лучшими агентами дегидрирования, чем дициклогексилкарбодиимид. Метод включает разложение четвертичной соли [10]

$$C_6H_5C{\equiv}CBr \xrightarrow[40\text{ ч, }55\,^\circ C]{(CH_3)_3N} C_6H_5C{\equiv}\overset{+}{C}N(CH_3)_3\,Br^- \xrightarrow{-CH_3Br} C_6H_5C{\equiv}CN(CH_3)_2$$

Таким методом было получено 100 г фенилэтинилдиметиламина, который теперь получают в промышленных масштабах (процесс Флука).

1. *Houben-Weyl* in «Methoden der Organischen Chemie», vol. 11, 4th ed., G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, Pt. 1, p. 961.
2. *Chambers R. A., Pearson D. E.*, J. Org. Chem., 28, 3144 (1963).
3. *Hünig S., Baron W.*, Chem. Ber., 90, 395 (1957).
4. *Wilson N. D. V., Joule J. A.*, Tetrahedron, 24, 5493 (1968).
5. *Klamann D., Schaffer E.*, Chem. Ber., 87, 1294 (1954).
6. *Smith P. A. S., Loeppky R. N.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 1147 (1967).
7. *Хейгеман Х. А.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 7, стр. 260.
8. *Крессмэн Г.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 308.
9. *Zervas L., Theodoropoulos D. M.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 1359 (1956).
10. *Viehe H. G.*, Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., 6, 767 (1967).

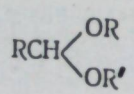
Глава 9

АЦЕТАЛИ И КЕТАЛИ

Несмотря на то что ацетали и кетали имеют меньшее значение, чем другие органические соединения, приводится 26 методов их получения. Имеется большой обзор [1], а также обзор, посвященный синтезу кеталей из тетрагидрофурана [2].

В настоящее время реакция образования ацеталей и кеталей часто используется для защиты карбонильной группы в ходе последующих превращений [3, 4]. Спиртовая группа также может быть защищена присоединением к дигидропирану с образованием алкокситетрагидропирана [5]. Ацетали или кетали иногда используются в качестве промежуточных соединений при получении полифункциональных соединений или гетероциклов.

Ацетали или кетали проще всего получать непосредственно из карбонильного соединения и спирта, желательно гликоля, так как при этом, по-видимому, реакции способствует циклизация (разд. А). Воду удаляют азеотропной перегонкой, используя ловушку Дина — Старка. Тем не менее в других разделах рассматриваются многие другие остроумные методы получения ацеталей и кеталей, например электролитическое введение алкоксигруппы (разд. Д). В некоторых разделах сравнивается получение смешанных ацеталей или кеталей



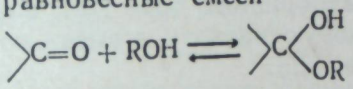
с получением простых ацеталей $RCH(OR)_2$ (например, разд. А.8, пример в.*3*; Б.1, пример б.3 и Д.1, пример б), из чего следует, что смешанные ацетали чрезвычайно легко диспропорционируют с образованием простых ацеталей. Однако, если принять меры предосторожности и избежать присутствия обоих свободных спиртов и следов кислоты, смешанные ацетали могут быть устойчивыми неограниченное время [6].

При работе с ацеталями и кеталями нужно соблюдать осторожность, так как некоторые из них образуют перекиси и необходимо принимать соответствующие меры при работе с кубовыми остатками, полученными при перегонке ацеталей или кеталей, подвергавшихся сколько-нибудь длительному хранению.

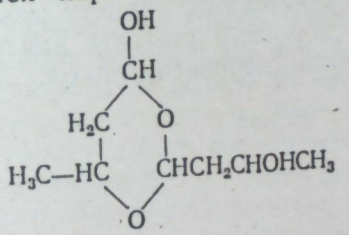
А. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ СПИРТОВ К КАРБОНИЛЬНЫМ ГРУППАМ ИЛИ РЕАКЦИИ ОБМЕНА

1. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И СПИРТОВ

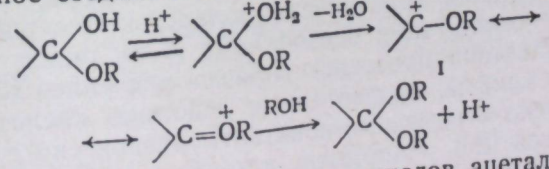
Карбонильные соединения и спирты с полуацеталями или полукеталями образуют равновесные смеси



Если карбонильное соединение представляет собой кетон или стерически затрудненный альдегид, равновесие сильно сдвинуто влево, но если у α-углеродного атома карбонильного соединения имеются электроноакцепторные заместители или если осуществляется образование выгодных циклических конформаций, равновесие смещается вправо, способствуя образованию полуацеталей или полукеталей. Так, например, моносахариды существуют главным образом в форме полуацеталей и из свежеперегнанного альдоля самопроизвольно образуется паральдоль следующего строения [7]:



Равновесная реакция, ведущая к образованию полуацеталей и полукеталей, катализируется и кислотами, и основаниями. С другой стороны, образование ацеталей и кеталей не катализируется основанием вследствие пониженной способности иона гидроксила к отрыву от молекулы, но катализируется кислотой, так как при этом легко происходит образование резонансно-стабилизированного и сольватированного карбкатиона I, который легко может переходить в ацетали и кетали в присутствии спирта или же обратно в карбонильное соединение в присутствии воды



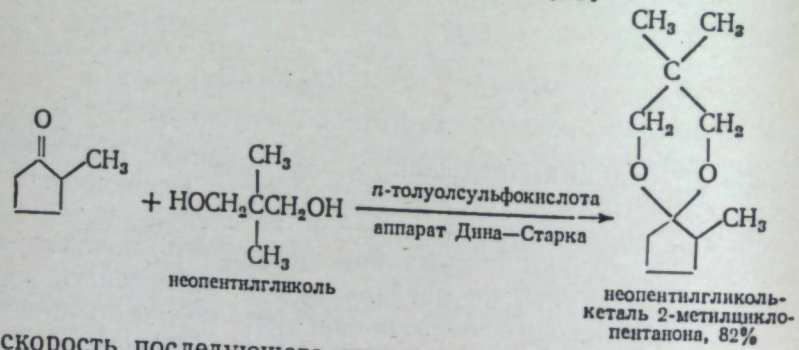
Условия, приводящие к увеличению выходов ацеталей и кеталей, заключаются в улучшении методов образования I и в увеличении концентрации спирта, действующего на этот катион, при минимальной концентрации воды. В самом деле, другие методы получения, которые будут рассмотрены позже, тоже зависят от образования I.

Альдегиды и первичные спирты дают высокие выходы ацеталей при простом смешении реактивов в присутствии кислого реагента,

например хлористого водорода. Альдегиды и вторичные спирты в этих условиях обычно дают более низкие выходы [8]. Для проведения реакции используют самые различные катализаторы, например хлористый водород [9—11], хлористый кальций [12], хлористый аммоний [13], бромистый водород [14], *п*-толуолсульфокислоту [15—17], эфират трехфтористого бора [18], окись бария и иодистый алкил [19] и малеиновую кислоту в смеси со щавелевой кислотой и двуокисью селена [20].

Для предотвращения обратной реакции реакционную смесь обычно подщелачивают, а для разделения полученных продуктов часто применяют разгонку. При этом можно использовать преимущества образования азеотропных смесей с бензолом или петролейным эфиром, а также различные типы водоотделителей [15, 21, 22], которые более подробно обсуждаются ниже в гл. 14 (разд. А.1), посвященной эфирам карбоновых кислот.

Гликоли, глицерин [15], пентаэритрит [11] и многие другие многоатомные спирты конденсируются с карбонильными соединениями, в том числе с кетонами, образуя циклические ацетали или кетали. В качестве хорошего реагента для защиты карбонильной группы был предложен неопентилгликоль [23]



Хотя скорость последующего гидролиза несколько ниже, чем для кеталей неразветвленных спиртов [24], относительные скорости образования кеталей с этиленгликолем показывают, что образование большинства кеталей практически полностью завершается за 2 ч. Тем не менее кетализация бензофенона (5 ч), окиси мезитила или метилизобутилкетона протекает гораздо медленнее [25].

Кетоны и спирты, подвергаемые действию кислоты без удаления воды, имеют невыгодные константы равновесия с точки зрения синтеза кеталей [26]. Например, кетоны и спирты в соотношении 1 : 4 при медленном пропускании через колонку, заполненную ионообменной смолой дауэкс-50, содержащей сильные кислотные группы, дают степени превращения, приведенные в таблице на стр. 585, [27].

Таким образом, эта реакция менее благоприятна для получения кеталей из летучих спиртов и кетонов. Для относительно нелетучих соединений можно применять отгонку азеотропных смесей. При

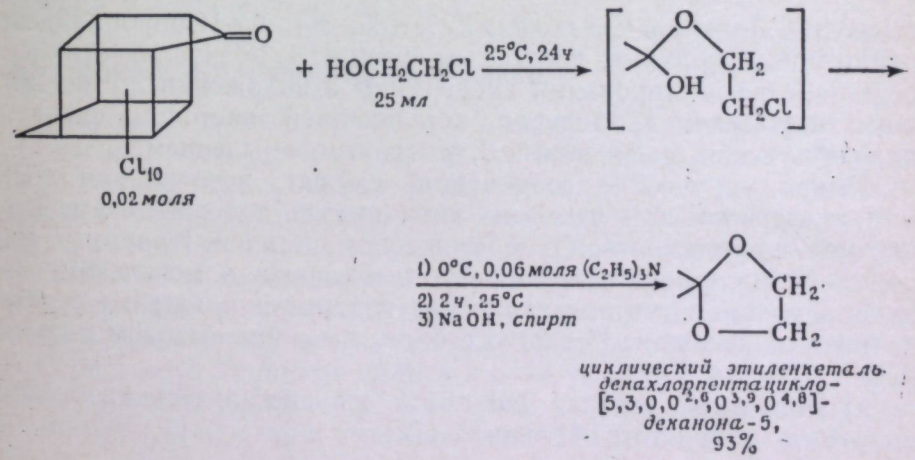
	Превращение, %	
	при 24 °С	при −28 °С
Ацетон—метиловый спирт	11	32
Ацетон—этиловый спирт	2	17
4-Метилпентанон-2—метиловый спирт	4	9
Циклогексанон—метиловый спирт	46	86

получении кеталей из летучих спиртов и кетонов с использованием 2,2-диметоксипропана в кислых растворах были достигнуты хорошие результаты [28, 29]. Оказалось, что действие 2,2-диметоксипропана заключается в увеличении концентрации спирта путем взаимодействия с водой

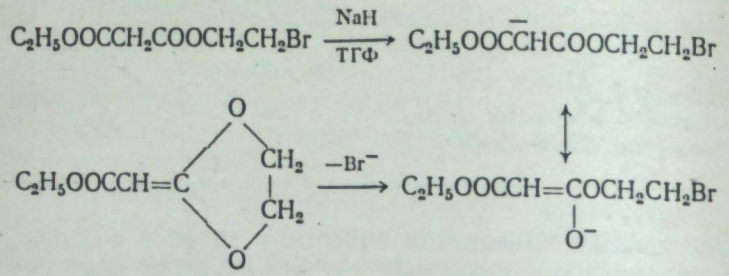
$$(CH_3)_2C(OCH_3)_2 + H_2O \rightleftharpoons (CH_3)_2CO + 2CH_3OH$$

Удаление ацетона отгонкой по мере его образования сдвигает это равновесие в сторону образования спирта. Очевидно, эта реакция состоит из ряда равновесных реакций, так как 2,2-диметоксипропан облегчает образование кеталей не только из ацетона и метилового спирта, но и из других кетонов и спиртов. Этот эффект можно иллюстрировать на примере диметилового кеталя циклогексанона, который можно получить с выходом 78% из смеси равных объемов циклогексанона и метилового спирта в присутствии следов хлористого водорода [30]. С 2,2-диметоксипропаном и *п*-толуолсульфокислотой в качестве катализатора выход составляет 95% [28].

Карбонильные соединения, у которых имеется сильный электроноакцепторный заместитель или несколько таких заместителей, например гексахлорацетон, легко образуют полукетали, но переходят в кетали с большим трудом. Интересным обходом этого затруднения является применение реакции типа реакции Вильямсона, применяемой для получения простых эфиров [31] (см. пример б.6)



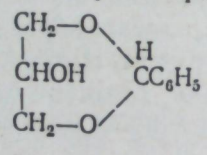
Тот же принцип применялся для получения некоторых кеталей кетена [32]



кеталь карбэтоксикетенэтилена, 97%

Функциональные группы в карбонильных соединениях, такие, как галоген, нитро-, алкокси- и метилоксигруппа, остаются при конденсации без изменения. У стероидов, содержащих более одной карбонильной группы, наблюдается предпочтительное присоединение [20, 17]. Для α,β-ненасыщенных карбонильных соединений наряду с образованием ацеталей или кеталей может происходить присоединение по двойной связи [9, 13].

Гликозиды легко образуются из моносахаридов и спиртов в присутствии хлористого водорода. Довольно интересно с точки зрения химии сахаров получение изопропилиденацеталей или изопропилиденкеталей по гидроксильной группе моносахаридов [33]. Если возможны оба варианта, обычно более выгодно образование пятичленного цикла, чем шестичленного. Например, глицерин и ацетон дают практически теоретический выход 1,2-изопропилиденглицерина [34]. С другой стороны, бензальдегид и глицерин образуют и пяти-, и шестичленные ацетали, из которых кристаллизацией может быть



выделен 1,3-изомер с выходом 22% [35, 36]. 1,3-Изопропилиденглицерин можно получить косвенным путем из 1,3-бензилиденглицерина реакцией бензоилирования оксигруппы в положении 2 с последующим гидролизом 1,3-ацеталя, кетализацией ацетоном оксигрупп, находящихся в положении 1,3, и наконец, омылением.

Гетероциклические соединения служат источниками получения альдегидов или кетонов, хотя иногда под действием кислот они могут расщепляться с образованием ацеталей. Например, фуран под действием раствора хлористого водорода в метиловом спирте превращается в тетраметилацеталь янтарного альдегида с довольно низким выходом. Реакцию с более высоким выходом иллюстрирует пример б.*8*.

а) Получение ацеталя (61—64% из ацетальдегида, этилового спирта и хлористого кальция) [12].

б) Другие примеры. *1) Диметилацеталь м-нитробензальдегида* (76—85% из *м*-нитробензальдегида, метилового спирта и соляной кислоты) [10].

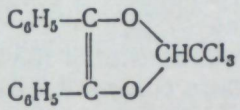
2) dl-Изопропилиденглицерин (87—90% из ацетона, глицерина и моногидрата *п*-толуолсульфокислоты) [15].

3) 3,3-Диметокси-20-оксо-5α-прегнан (87% из аллопрегнандиона, метилового спирта и *п*-толуолсульфокислоты) [17].

4) Дипропилкеталь ацетофенона (63% из ацетофенона, пропилового спирта, 2,2-диметоксипропана и следов *п*-толуолсульфокислоты) [28].

5) бис-(2,2,2-Трибромэтил)формаль (87% из параформа, добавляемого к раствору 2,2,2-трибромэтанола в 90%-ной серной кислоте. Метод является общим для спиртов или гликолей, имеющих электроноакцепторные заместители, однако в каждом конкретном случае необходимо специально подбирать условия проведения реакции) [38].

6) 2-Трихлорметил-4,5-дифенил-1,3-диоксаль (85% из бензоина, хлораля, бензола и *п*-толуолсульфокислоты в атмосфере азота



в аппарате Дина — Старка; реакция не является общей для α-оксикетонов, но заслуживает внимания, поскольку обычным путем получить ацеталь из хлораля трудно) [39].

7) 2-(1-Этил-1-пентенил)-1,3-диоксолан (71% из 3 молей 2-этил-3-пропилакролеина и 3 молей этиленгликоля в 1 л бензола, содержащего 2 г *п*-толуолсульфокислоты; вода (55 мл) удаляется по мере образования с помощью аппарата Дина — Старка) [40].

8) Диметилацеталь 4-оксопентаналя (80% из раствора 500 г α-метилфурана в 1500 мл метилового спирта с добавлением 20 мл 80%-ного раствора хлористого водорода в метиловом спирте при кипячении в течение 34 ч) [41].

2. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ И СПИРТОВ

Способные гидролизоваться карбонильные производные также могут подвергаться сольволизу под действием спиртов с образованием соответствующих ацеталей или кеталей. Этот метод выгодно применять, если соответствующий альдегид нестабилен или если прямо получается соответствующее карбонильное производное и перед выделением оно подвергается сольволизу (пример б.*4*).

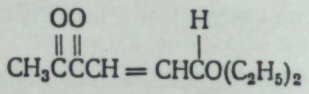
а) Получение тетраэтилацеталя глутарового диальдегида. Раствор диоксима глутарового альдегида (180 г) и этилнитрита (240 г) в 50 мл 95%-ного этилового спирта и 5 мл уксусной кислоты выдерживают при 0 °С до полного выделения закиси азота. Добавляют раствор 100 г (3%) хлористого водорода и 40 г хлористого кальция

в этиловом спирте и выдерживают смесь 5 ч при 0 °С, а затем 48 ч при комнатной температуре. После обычной обработки получают 175 г (51%) указанного ацеталя, т. кип. 97—100 °С/3 мм [42].

б) Другие примеры. *1) Диэтилацеталь бензальдегида* (78%; к 36 г бензальанилина и 9,8 г серной кислоты в 75 мл эфира добавляют 37 г этилового спирта, после чего смеси дают постоять 4 дня) [43].

2) Диметилацеталь пальмитинового альдегида (84% из 2,4-динитрофенилгидразона пальмитинового альдегида, раствора трехфтористого бора в метиловом спирте или 10%-ного раствора хлористого водорода в метиловом спирте и левулиновой кислоты; промежуточным соединением, по-видимому, является свободный альдегид) [44].

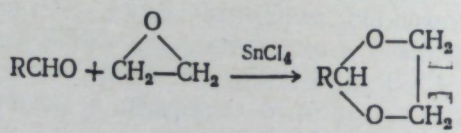
3) Диэтилацеталь гексен-2-дион-4,5-аля-1 (80% из тозилатокси-



ма метилфурилкетона нагреванием в спирте; пример очень легкой нуклеофильной атаки спирта) [45].

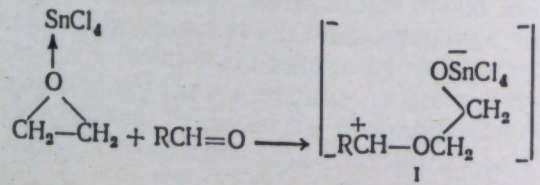
4) Диэтилацеталь фенилглиоксаля (53% из раствора 1,0 М ацетофенона в 1500 мл этилового спирта и 2,61 М хлористого нитрозила взаимодействием при 24—30 °С с последующим выдерживанием смеси 2,5 ч при 63 °С и, наконец, кипячением в присутствии 2 н. водного NaOH) [46].

3. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ЭПОКСИСОЕДИНЕНИЙ

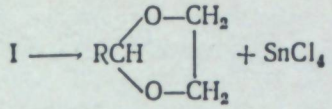


Эпокиси и альдегиды или кетоны легко образуют ацетали или кетали в присутствии четыреххлористого олова [47, 48]. В качестве растворителя принято использовать четыреххлористый углерод, а температуру экзотермической реакции поддерживать не выше 20—30 °С. Выходы для различных алифатических и ароматических кетонов составляют 45—83%.

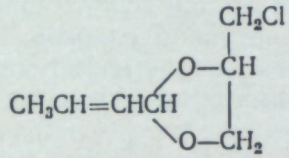
Механизм, вероятно, включает присоединение комплекса окиси этилена с четыреххлористым оловом к альдегиду



с последующей быстрой циклизацией



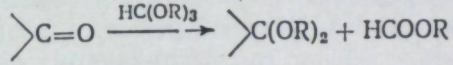
а) Получение γ-хлорпропиленацеталя кротонового альдегида.



При взаимодействии 31,5 г кротонового альдегида, 44 г эпихлоргидрина и 10 г четыреххлористого олова в четыреххлористом углероде получают 53 г масла, т. кип. 67—72 °С/2 мм (75% в расчете на альдегид). После двукратной перегонки получают 45 г бесцветного масла, т. кип. 68—70 °С/1,5 мм [48].

б) Получение γ-бромпропиленкеталя диэтилкетона (68,5% из диэтилкетона, эпибромгидрина и четыреххлористого олова) [48].

4. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ОРТОЭФИРОВ ИЛИ ЭФИРОВ ОРТОКРЕМНЕВОЙ КИСЛОТЫ



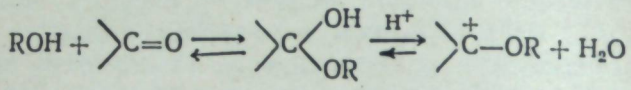
Четвертый метод синтеза ацеталей и кеталей из карбонильных соединений заключается в использовании ортоэфиров. Типичными катализаторами, применяемыми в спиртовых растворах, являются соляная кислота [49], хлористый водород [50, 51], хлорное железо [52], хлористый аммоний [53, 54], нитрат аммония [55] и *п*-толуолсульфокислота [56].

Отмечается, что в некоторых случаях этиловый эфир ортокремневой кислоты оказывается лучшим реагентом, чем триэтиловый эфир ортомуравьиной кислоты [57]. При взаимодействии этого реагента с акролеином в этиловом спирте в присутствии хлористого водорода в качестве катализатора образуется диэтилацеталь β-этоксипропионового альдегида с выходом 76% [58].

Таким образом, как и в разд. А.1, при реакции с α,β-ненасыщенными альдегидами может происходить как присоединение, так и образование ацеталей.

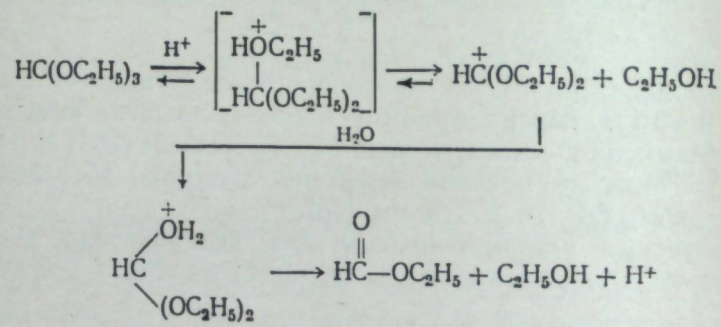
Изучение синтеза кеталей с помощью этилового эфира ортомуравьиной кислоты и высших спиртов показало, что выходы кеталей и ацеталей одинаковы и составляют обычно 70—90% [56]. В реакцию входит ряд равновесных превращений, также определяемых

сравнительно легким образованием основного промежуточного иона карбония I [28]:



I

Следует ожидать, что в смеси спиртов равной активности индивидуальные ацетали или кетали будут образовываться пропорционально отношению концентраций спиртов. Этиловый эфир ортомуравьиной кислоты играет роль дегидрирующего агента, образуя с кислотой и водой этиловый эфир муравьиной кислоты



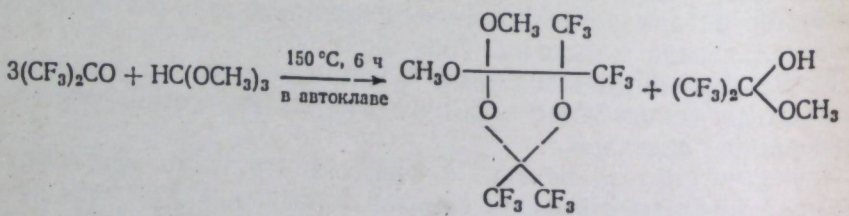
а) Получение ацеталя α-бромкоричного альдегида (82—86% из α-бромкоричного альдегида, этилового эфира ортомуравьиной кислоты и хлористого аммония в абсолютном этиловом спирте) [53].

б) Другие примеры. *1) Диэтилацеталь акролеина* (72—80% из акролеина, этилового эфира ортомуравьиной кислоты и нитрата аммония в абсолютном этиловом спирте) [55].

2) Диэтилкеталь этилового эфира п-ацетилбензойной кислоты (81% из этилового эфира *п*-ацетилбензойной кислоты, этилового эфира ортомуравьиной кислоты и следов концентрированной соляной кислоты в присутствии абсолютного спирта) [51].

3) Ди-н-бутилкеталь ацетона (81% из ацетона, *н*-бутилового спирта и этилового эфира ортомуравьиной кислоты в присутствии *п*-толуолсульфокислоты) [56].

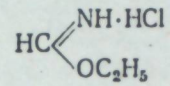
4) 5,5-Диметокси-2,2,4,4-тетракис-(трифторметил)-1,3-диоксолан (выход 79% в расчете на кетон, по реакции, являющейся общей



для эфиров ортомуравьиной кислоты и чрезвычайно реакционноспособного гексафторацетона) [59].

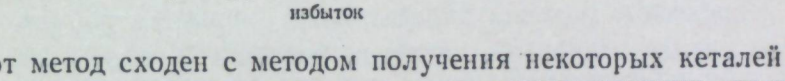
5. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

Обычные сложные эфиры не образуют ацеталей и кеталей из карбонильных соединений, но некоторые эфиры, обладающие особыми свойствами, могут быть хорошими ацетализирующими агентами, как, например, солянокислый формимидоэфир



Его иногда называют источником образования ортомуравьиного эфира, и, как таковой, он может приводить к образованию ацеталей или кеталей из карбонильных соединений.

Ацетализацию или кетализацию может осуществлять и другой интересный эфир — диметилсульфит (уникальные свойства которого, возможно, обусловлены образованием сернистого ангидрида). Под действием этого реагента даже бензофенон может быть превращен в диметилкеталь с выходом 40%. Более реакционноспособные кетоны или альдегиды превращаются с выходами 63—91%. Более того, если брать вместе с диметилсульфитом какой-нибудь другой спирт (в избытке), можно получить и другие ацетали



Этот метод сходен с методом получения некоторых кеталей стероидов при помощи двуокиси селена и спирта; реакция, по-видимому, протекает через стадию образования эфира двуокиси селена $SeO(OR)_2$ [60].

Весьма активен и диметилсульфат, который используют для превращения ряда альдегидов в соответствующие диметилацетали с выходами 61—98% (примеры **в.***2* и **в.***3*).

а) Получение диметилкеталя ацетофенола (выход количественный из 120 г ацетофенона и 200 г хлоргидрата метилового эфира имидомуравьиной кислоты в 250 г абсолютного метилового спирта выдерживанием смеси в течение 8 дней с периодическим встряхиванием) [61].

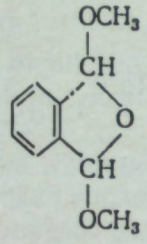
б) Получение диметилкеталя циклогексанона (79% из 49 г циклогексанона, 60 г диметилсульфита в 60 мл абсолютного метилового спирта, содержащего 1 мл 11%-ного раствора хлористого водорода в этом же спирте; выделение сернистого ангидрида регулируется температурой смеси) [62].

в) Другие примеры. *1) Диметилацеталь α-бромкоричного альдегида* (91% из соответствующего альдегида и диметилсульфита, как описано выше в примере **б**) [63].

2) Тетраметилацеталь терефталевого диальдегида (61% из соответствующего диальдегида и 2 экв диметилсульфата в 20 мл метилового спирта, к которым по каплям при охлаждении льдом добавляют 2,6—3 экв 2 н. раствора едкого натра; затем смесь нагревают

10 мин на водяной бане; эфирный раствор встряхивают со щелочным раствором гидроксиламина для удаления свободного альдегида, после чего эфирный раствор сушат и упаривают) [64].

3) 1,3-Диметоксифталан (89% из *о*-фталевого диальдегида, ди-



метилсульфата и водного раствора едкого натра, как описано выше в пункте **в.2**) [64].

6. ИЗ АЦЕТАЛЕЙ И КЕТАЛЕЙ И СПИРТОВ (ПЕРЕАЦЕТАЛИЗАЦИЯ ИЛИ ПЕРЕКЕТАЛИЗАЦИЯ)

$$>C(OR)_2 + 2R'OH \overset{H^+}{\rightleftharpoons} >C\!<\!\begin{matrix}OR'\\OR'\end{matrix} + 2ROH$$

Все равновесные реакции определяются ионом карбония $>\overset{+}{C}OR$; в этом случае равновесие также достигается легче, чем в случае свободной карбонильной группы, так как ни реагенты, ни продукты приведенной выше реакции не стабилизированы резонансом (как в случае карбонильной группы).

Удовлетворительные или даже высокие выходы получают при использовании разнообразных катализаторов, таких, как минеральные кислоты [65, 66], хлоруксусная кислота [67], арилсульфокислоты [28, 68], сульфосалициловая кислота [69], трехфтористый бор [70], кислый сернокислый калий [71] или смола дауэкс 50-H^+ [72]. В случае этиленхлоргидрина катализатор не нужен [73].

Ставший в последнее время доступным диметилкеталь ацетона делает этот метод синтеза более удобным, так как образующийся в качестве побочного продукта метиловый спирт можно легко удалить перегонкой, что сдвигает равновесие в сторону образования кеталя [28]. Применение этого кеталя для получения других кеталей исключает необходимость использования менее доступных ортоэфиров (разд. А.4) или ацетиленов (разд. Б.4). Для этой реакции можно использовать первичные и вторичные одноатомные [29] и многоатомные спирты [67—70], хотя для вторичных одноатомных спиртов получаются менее удовлетворительные выходы, чем для других спиртов. Смешанные кетали получают действием 1 моля спирта на каждый моль кеталя.

Выше рассматривалось замещение одной или нескольких алкоксигрупп ацеталя или кеталя при действии спирта; менее общим

является замещение остальной части молекулы при взаимодействии с альдегидом или кетоном [74, 75]

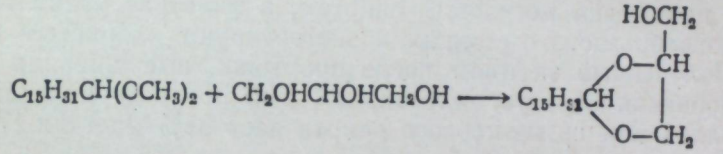
$$\begin{matrix}Ar\\H\end{matrix}\!>\!C\!<\!\begin{matrix}OR\\OR\end{matrix} \xrightarrow{Ar'CHO} \begin{matrix}Ar'\\H\end{matrix}\!>\!C\!<\!\begin{matrix}OR\\OR\end{matrix} + ArCHO$$

а) Получение дибутилацеталя хлорацетальдегида. 77,5 г диметилацеталя хлорацетальдегида, 92,5 г *н*-бутанола и 0,1 мл серной кислоты перегоняют, пока не выделится теоретическое количество метилового спирта (50 мл). Нейтрализация осадка карбонатом калия и последующая перегонка дают 109,2 г ацеталя (84%), т. кип. 71 °С/0,4 мм [65].

б) Другие примеры. *1) Дипропилкеталь ацетона* (63%, см. разд. А.1, пример **б.4**).

2) о-Ксилиленацеталь бромацетальдегида (80% из диэтилацеталя бромацетальдегида, фталевого спирта и следов *п*-толуолсульфокислоты) [68].

3) 1,2-Гексадецилиденацеталь глицерина (93% из диметилацета-



ля пальмитинового альдегида, глицерина и следов сульфосалициловой кислоты) [69].

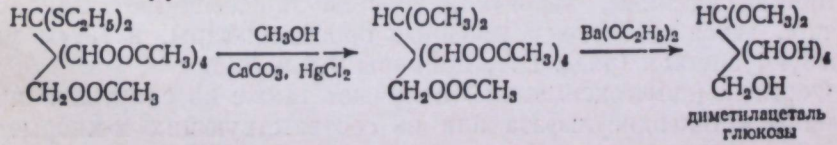
4) Дибутилацеталь масляного альдегида (80% из масляного альдегида и дибутилацеталя ацетальдегида взаимодействием с 0,5—1%-ной соляной кислотой) [75].

7. ИЗ МЕРКАПТАЛЕЙ И СПИРТОВ

$$\begin{matrix}CH(SR)_2\\|\end{matrix} \xrightarrow{2R'OH} \begin{matrix}CH(OR')_2\\|\end{matrix} + 2RSH$$

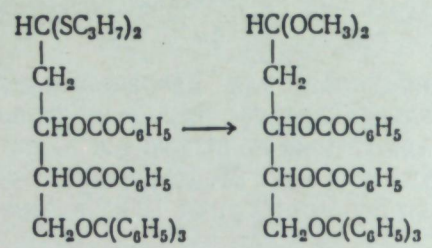
Меркаптали легко получаются при действии на карбонильные соединения алкилмеркаптанов в кислой среде. В присутствии спирта и катализатора происходит обмен, при котором меркаптали превращается в ацеталь. Катализаторами обычно бывают смеси, например хлорная ртуть с сульфатом кальция или окисью ртути [76, 77] и хлорная ртуть с карбонатом кадмия [78].

Наиболее широко эта реакция используется в ряду сахаров, где возможно получение линейных ацеталей из меркаптанов, циклизацию которых предотвращает наличие заместителей, например ацетильной группы [79]



Выходы получаются удовлетворительные или хорошие.

а) Получение диметилацеталя 3,4-ди-О-бензоил-2-дезокси-5-О-трифенилметил-D-рибозы. 16,1 г (74 ммоля) желтой окиси ртути

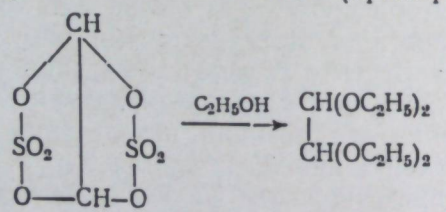


добавляют к раствору 13,36 г (18,6 ммоля) диизопропилмеркапталя 3,4-ди-О-бензоил-2-дезокси-5-О-трифенилметил-D-рибозы в 500 мл безводного кипящего метилового спирта. При перемешивании быстро (в течение 1 мин) добавляют раствор 15,1 г (56 ммолей) хлорной ртути в 60 мл метилового спирта и затем, продолжая перемешивание, кипятят суспензию еще 15 мин. Горячий раствор отфильтровывают, осадок промывают метиловым спиртом, а фильтрат концентрируют до сиропообразного состояния и экстрагируют хлористым метиленом. Полученный экстракт после промывки, высушивания и концентрирования образует остаток, который после двукратной перекристаллизации из метилового спирта дает 88% ацеталя [77].

8. ИЗ *гем*-ДИГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ, *гем*-ДИСУЛЬФАТОВ ИЛИ α-ХЛОРЗАМЕЩЕННЫХ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

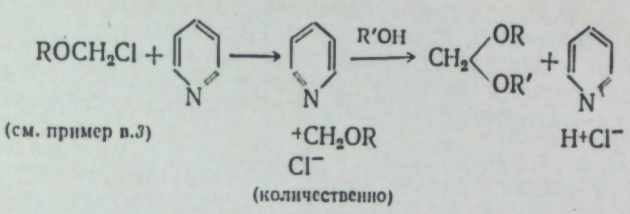
$$RCHX_2 \xrightarrow{2R'ONa} RCH(OR')_2 + 2NaX$$

гем-Дигалогензамещенные превращаются в альдегиды в спиртовых или кислых средах (гл. 10 «Альдегиды», разд. Г.4), наподобие их превращения в ацетали или кетали при взаимодействии с алкоголятами щелочных металлов. Выходы бывают средними и хорошими. Аналогичным образом дисульфат глиоксаля легко превращается в диацеталь без применения алкоголята (пример **в.***1*)



Винилгалогениды, вероятно, сначала присоединяют алкоксигруппу, давая α-галогензамещенные простые эфиры, а затем уже образуют ацетали (разд. Б.1, примеры **б.***4* и **б.***5*).

Формали (диметоксиметаны) получают также из спиртов и продажного метилендисульфата или из соответствующих α-хлорметиловых эфиров (гл. 6 «Простые эфиры», разд. Б.7 и Б.8) по следующей схеме:



а) Получение этилового эфира диэтоксиуксусной кислоты (45—50% из дихлоруксусной кислоты, этилата натрия, этилового спирта и хлористого водорода) [80].

б) 4,6-Диметокси-2-диметоксиметил-*симм*-триазин (81% из 2-дибромметил-4,6-диметокси-*симм*-триазина и метилата натрия) [81].

в) Другие примеры. *1) Тетраметилацеталь глиоксаля* (79% из дисульфата глиоксаля в абсолютном метиловом спирте) [82].

2) Диэтилкеталь п-нитробензофенона (почти количественный выход неочищенного продукта кипячением 4,7 г *гем*-дихлорпроизводного в течение 3 ч в смеси 35 г измельченного Na_2CO_3 и 200 мл абсолютного этилового спирта при перемешивании) [83].

3) Бутилоктилацеталь муравьиного альдегида (49% из 0,1 моля хлористого N-(октилоксиметил)пиридиния и 0,1 моля *н*-бутилового спирта нагреванием в течение 5 ч при 120—130 °С; для отделения простых симметричных формалей, образующихся в результате реакции, требуется двукратная разгонка; т. кип. смешанного формаля 119—120 °С/3 мм, n_D^{20} 1,4240; этим методом можно получать алифатические симметричные формали с выходами 82—91%) [84].

1. *Meerwein H.*, in Houben-Weyl, «Methoden der Organischen Chemie», Vol. 6, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1965, Pt. 3, p. 199;
2. *Kröper H.*, [1], p. 688.
3. *Schmid L. et al.*, Monatsh., 83, 185 (1952).
4. *Schinz H., Schäppi G.*, Helv. Chim. Acta, 30, 1483 (1947).
5. *Parham W. E., Anderson E. L.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 4187 (1948).
6. *Stevens W.*, University of Leiden, Leiden, Netherlands, private communication.
7. *Vogel M., Rhum D.*, J. Org. Chem., 31, 1775 (1966).
8. *Dunbar R. E., Adkins H.*, J. Am. Chem. Soc., 56, 442 (1934).
9. *Витцеман Е., Эванс В., Хасс Г., Шредер Е.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 67.
10. *Икке Р., Редеман К., Уайзгарвер Б., Аллес Г.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 183.
11. *Иссидоридес Ч., Гулен Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1960, сб. 10, стр. 48.
12. *Адкинс Г., Ниссен Б.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 62.
13. *Alberti C. G., Sollazzo R.*, Org. Syn., Coll. Vol. 3, 371 (1955).
14. *Мак-Эльвен С., Кундигер Б.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 109.
15. *Реколл М., Ньюмэн М.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 259.

16. *Allen W. S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 76, 6116 (1954).
17. *Janot M.-M. et al.*, Bull. Soc. Chim. France, 1961, 2109.
18. *Engel C. R., Rakhit S.*, Can. J. Chem., 40, 2153 (1962).
19. *Kuhn R., Trischmann H.*, Chem. Ber., 94, 2258 (1961).
20. *Uberwasser H. et al.*, Helv. Chim. Acta, 46, 344 (1963).
21. *Реберо Ч.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 16.
22. *Нательсон С., Готтфрид С.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 504.
23. *Newman M. S., Harper R. J., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 6350 (1958).
24. *Fife T. H., Hagopian L.*, J. Org. Chem., 31, 1772 (1966).
25. *Sulzbacher M. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 70, 2827 (1948).
26. *Garrett R., Kubler D. G.*, J. Org. Chem., 31, 2665 (1966).
27. *Lorette N. B. et al.*, J. Org. Chem., 24, 1731 (1959).
28. *Lorette N. B., Howard W. L.*, J. Org. Chem., 25, 521 (1960).
29. *Howard W. L., Lorette N. B.*, J. Org. Chem., 25, 525 (1960).
30. *McCoy R. E. et al.*, J. Org. Chem., 22, 1175 (1957).
31. *Stedman R. J. et al.*, J. Org. Chem., 33, 1280 (1968).
32. *Parker C. O.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 4944 (1956).
33. *Wolfrom M. L., Thompson A.*, in Pigman W., «The Carbohydrates», Academic Press, New York, 1957, Chapt. 4, p. 188.
34. *Smith L., Lindbergh J.*, Chem. Ber., 64, 505 (1931).
35. *Hibbert H., Carter N. M.*, J. Am. Chem. Soc., 51, 1601 (1929).
36. *Stimmel B. F., King C. G.*, J. Am. Chem. Soc., 56, 1724 (1934).
37. *Carter N. M.*, Chem. Ber., 63, 2399 (1930).
38. *Shipp K. G., Hill M. E.*, J. Org. Chem., 31, 853 (1966).
39. *Webb R., Duke A.*, J. Chem. Soc., 1962, 4320; *Dietrich H. J., Karabinos J. V.*, J. Org. Chem., 31, 1127 (1966).
40. *Heywood D. L., Phillips B.*, J. Org. Chem., 25, 1699 (1960).
41. [1], p. 269.
42. *Baudart P.*, Bull. Soc. Chim. France, 11, 336 (1944); *Hall R. H., Howe B. K.*, J. Chem. Soc., 1951, 2480.
43. [1], p. 220.
44. *Mahadevan V. et al.*, J. Lipid Res., 6 (3), 434 (1965); C.A., 63, 8184 (1965).
45. *Dunlop A. P., Peters F. N.*, The Furans, Reinhold Publishing Corp., New York, 1953, p. 659.
46. *Manning D. T., Stansbury H. A., Jr.*, J. Org. Chem., 26, 3755 (1961).
47. *Bersin T., Willfang G.*, Chem. Ber., 70B, 2167 (1937).
48. *Willfang G.*, Chem. Ber., 74B, 145 (1941).
49. *Ružicka L. et al.*, Helv. Chim. Acta, 31, 422 (1948).
50. *Vogel E., Schinz H.*, Helv. Chim. Acta, 33, 116 (1950).
51. *Schmid L. et al.*, Monatsh., 83, 185 (1952).
52. *Bornstein J. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 78, 83 (1956).
53. *Аллен Ч., Эденс К.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 444.
54. *Ballou C. E.*, Biochem. Prepn., 7, 45 (1960).
55. *Ван Аллен Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 70.
56. *MacKenzie C. A., Stocker J. H.*, J. Org. Chem., 20, 1695 (1955).
57. *Helferich B., Hausen J.*, Chem. Ber., 57, 795 (1924); *Вейганд-Хильгетаг*, Методы эксперимента в органической химии, изд-во «Химия», М., 1968, стр. 355.
58. *Feazel C. E., Berl W. G.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 2278 (1950).
59. *Braun R. A.*, J. Org. Chem., 31, 1147 (1966).
60. *Oliveto E. P. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 76, 6113 (1954).
61. *Alder K., Niklas H.*, Ann. Chem., 585, 97 (1954).
62. *Voss W.*, Ann. Chem., 485, 283 (1931).
63. *Wille F., Knörr F.*, Chem. Ber., 85, 841 (1952).
64. *Schmitz E.*, Chem. Ber., 91, 410 (1958).
65. *Eglinton G. et al.*, J. Chem. Soc., 1954, 1860.

66. *Parham W. E., Jones J. D.*, J. Am. Chem. Soc., 76, 1068 (1954).
67. *Matsuda T., Sugishita M.*, Bull. Chem. Soc. Japan, 35, 1446 (1962).
68. *Grewe R., Struve A.*, Chem. Ber., 96, 2819 (1963).
69. *Piantadosi C. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 6613 (1958).
70. *Faass U., Hilgert H.*, Chem. Ber., 87, 1343 (1954).
71. *Pryde E. H. et al.*, J. Org. Chem., 29, 2083 (1964).
72. *Ham G. E.*, J. Chem. Eng. Data, 8, 280 (1963).
73. *McElvain S. M., Bolstad A. N.*, J. Am. Chem. Soc., 73, 1988 (1951).
74. *Bograchov E.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 2268 (1950).
75. *Шостаковский М. Ф., Герштейн Н. А., Нетерлян В. А.*, Изв. АН СССР, ОХН, 1956, 378.
76. *Jordaan J. H., Serfontein W. J.*, J. Org. Chem., 28, 1395 (1963).
77. *MacDonald D. L., Fletcher H. C., Ir.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 3719 (1959).
78. *Bolliger H. R.*, Helv. Chim. Acta, 34, 989 (1951).
79. [33], p. 199.
80. *Моффетт Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 7, стр. 86.
81. *Kober E., Grundmann C.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 5547 (1958).
82. *Grangaard D. H., Purves C. B.*, J. Am. Chem. Soc., 61, 428 (1939).
83. *Kaeding W. W., Andrews L. J.*, J. Am. Chem. Soc., 74, 6189 (1952).
84. *Курсанов Д. Н., Сеткина В. Н., Родионов В. М.*, в сб. «Синтезы неорганических соединений», под ред. А. Н. Несмеянова, П. А. Боброва, изд-во АН СССР, М.-Л., 1950, сб. I, стр. 15.

Б. ПРИСОЕДИНЕНИЕ К НЕНАСЫЩЕННЫМ СВЯЗЯМ

1. ИЗ ВИНИЛОВЫХ ЭФИРОВ, ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ ИЛИ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ТРОЙНУЮ СВЯЗЬ, И СПИРТОВ ИЛИ ФЕНОЛОВ

$$CH_2{=}CHOR \xrightleftharpoons{H^+} (CH_2\overset{+}{C}HOR) \xrightleftharpoons{R'OH} CH_3CHOR + H^+$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad OR'$$

Тот же промежуточный карбониевый ион, который был рассмотрен в разд. А.1, может образовываться из виниловых эфиров и кислоты, после чего он, естественно, становится источником образования ацеталей или кеталей.

Виниловые эфиры, галогенпроизводные и соединения с тройными связями также обладают способностью присоединять нуклеофильные реагенты, такие, как анионы алкоголятов, что приводит к образованию ацеталей

$$CH_2{=}CHOR + \bar{O}C_2H_5 \longrightarrow \left[CH_2^-CHOR \atop | \quad\quad OC_2H_5\right] \xrightleftharpoons[\text{или } H_2O]{HOC_2H_5} CH_3CHOR \atop | \quad\quad OC_2H_5 \qquad [1]$$

$$CH_2{=}CHX + \bar{O}C_2H_5 \longrightarrow CH_2^-{-}CHXOC_2H_5 \xrightarrow{-X^-}$$

$$\longrightarrow CH_2{=}CHOC_2H_5 \xrightarrow[2)\ C_2H_5OH]{1)\ \bar{O}C_2H_5} CH_3CH(OC_2H_5)_2$$

(примеры 6.4 и 5). Соединения, содержащие тройную связь, присоединяют алкокси-анион с образованием сначала винилового эфира, а затем соответствующего ацеталя или кеталя (пример 6.6). В неко-

торых случаях при достаточно высокой температуре катализатора не требуется (пример б.3).

В электрофильных реакциях присоединение катализируется кислотой [2, 3] и хлорокисью фосфора [4]. Меркаптаны присоединяются с образованием O,S-ацеталей [5]. Выходы составляют 70—90%.

а) Получение 2-(3-хлорпропокси)-тетрагидропирана. Смесь эквимолярных количеств дигидропирана и 3-хлорпропилового спирта с несколькими каплями концентрированной соляной кислоты оставляют на 3 ч, периодически встряхивая. Затем добавляют эфир и раствор встряхивают с 10%-ным раствором едкого натра для полного удаления кислоты. После сушки и перегонки выход кеталя 78%, т. кип. 103 °C/14 мм [2].

б) Другие примеры. *1) Диметилацеталь ацетоуксусного альдегида* (83—85% из 1-метоксибутен-1-ина-3, метилового спирта и разбавленной серной кислоты) [3]

$$HC{\equiv}CCH{=}CHOCH_3 \xrightarrow[H^+]{CH_3OH} CH_3COCH_2CH(OCH_3)_2$$

2) 2-Феноксителрагидропиран (77% из дигидропирана, фенола и следов концентрированной соляной кислоты) [2].

3) Этил-н-бутилацеталь ацетальдегида (46% из 200 г винил-*н*-бутилового эфира и 92 г абсолютного этилового спирта в автоклаве при 100—120 °C в течение 8—10 ч; выходы, естественно, выше для простых симметричных ацеталей; в обычной колбе при 98—99 °C и добавлении 1 капли концентрированной соляной кислоты получаются более низкие выходы; описано получение около 30 различных ацеталей) [6].

4) Диметилацеталь 3-оксо-6-метилгептаналя (90% из 2-хлорвинил-3-метилбутилкетона и абсолютного метилового спирта, содержащего 1 экв NaOH) [7].

5) Диметилацеталь α-бензоилацетальдегида (60% из β-бензоилвинилхлорида и метилата натрия в метиловом спирте взаимодействием в течение 1 дня при комнатной температуре) [8].

6) Диэтилацеталь бензоилацетальдегида (71% добавлением 6,5 г фенилэтинилкетона в 25 мл абсолютного этилового спирта к раствору этилата натрия, полученного из 1,15 г Na в 50 мл абсолютного этилового спирта, и взаимодействием в течение 1 ч при 0—5 °C) [9].

2. ИЗ ПРОСТЫХ ВИНИЛОВЫХ ЭФИРОВ

$$CH_2{=}CHOR \xrightarrow[Hg(OOCCH_3)_2]{BF_3} CH_2{=}CHCH_2CH(OR)_2$$

В присутствии кислых катализаторов виниловые эфиры чрезвычайно легко полимеризуются, но, используя в качестве катализаторов трехфтористый бор и ацетат ртути(II), можно снизить скорость

полимеризации [10]. Предполагают, что реакция происходит согласно следующей схеме:

$$CH_2{=}CHOC_2H_5 \xrightarrow{Hg(OOCCH_3)_2} CH_3COOHgCH_2CH(OC_2H_5)(OOCCH_3) \xrightarrow[CH_2=CHOCH]{BF_3}$$

$$\longrightarrow CH_3COOHgCH_2CHCH_2CH(OC_2H_5)_2 \xrightarrow{CH_2=CHOC_2H_5}$$
(OOCCH$_3$ на CHCH$_2$)

$$\longrightarrow CH_2{=}CHCH_2CH(OC_2H_5)_2 + CH_3COOHgCH_2CH(OC_2H_5)(OOCCH_3)$$

При гидролизе ненасыщенного ацеталя образуется не винилацетальдегид, а предпочтительно кротоновый альдегид, пиролиз которого ведет к образованию 1-этоксибутадиена с хорошими выходами.

Из смесей винилового эфира и ацеталей без ацетата ртути(II) образуются аналогичные эфиры ацеталей (пример б)

$$C_6H_5CH(OC_2H_5)_2 + CH_2{=}CHOC_2H_5 \xrightarrow{BF_3} C_6H_5CHCH_2CH(OC_2H_5)_2$$
(OC$_2$H$_5$ на CHCH$_2$)

а) Получение 1,1-диэтоксибутена-3 (72% добавлением 10 молей винилэтилового эфира к смеси 21 г 32%-ного трехфтористого бора в эфире, 0,15 моля ацетата ртути(II) и 100 мл эфира в течение 10 мин при 42 ± 3 °C) [10].

б) Получение диэтилацеталя β-этоксигидрокоричного альдегида (72% из этилацеталя бензальдегида, винилэтилового эфира и каталитических количеств трехфтористого бора взаимодействием при 49 °C в течение нескольких часов) [11].

3. ИЗ СЛОЖНЫХ ВИНИЛОВЫХ ЭФИРОВ И СПИРТОВ

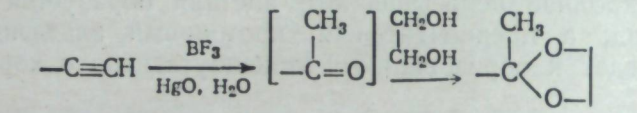
$$CH_2{=}CHOCOR + R'OH \xrightarrow[BF_3]{HgO} CH_3CH(OR')_2$$

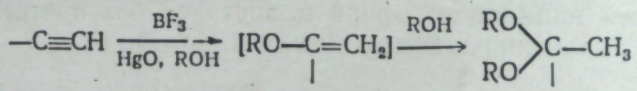
Реакция, по-видимому, происходит в две стадии: 1) электрофильное присоединение к двойной углерод-углеродной связи, как показано в разд. Б.1; 2) последующий обмен ацильной группы на алкоксигруппу [12, 13]. В качестве катализатора используют смесь ртути с трехфтористым бором или хлористый иод. Реакция лучше идет в безводных условиях и пригодна для получения ацеталей или кеталей, причем выход ацеталей составляет 80—90% с первичными спиртами и 38% с изопропиловым спиртом. Третичные спирты не образуют ацеталей по этому методу [12].

а) Получение *н*-бутилацеталя. К 148 г (2,0 моля) *н*-бутилового спирта, 1 г красной окиси ртути и 1 мл эфирата трехфтористого бора в течение 10 мин при температуре ниже 55 °С добавляют 86 г (1,0 моль) винилацетата. Перемешивание смеси продолжают в течение 1 ч, после чего смесь выливают в суспензию 56 г (0,5 моля) карбоната натрия в 250 мл воды. После отделения верхнего слоя, сушки над безводным карбонатом калия и перегонки получают 153 г (88,5%) *н*-бутилацеталя, т. кип. 74,5—76 °С/14 мм [12].

б) Диэтилацеталь иодацетальдегида (84% из винилацетата, хлористого водорода и хлористого иода с последующим добавлением этилового спирта и хлористого кальция) [13].

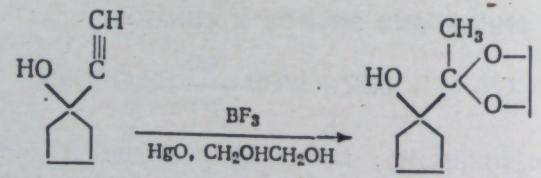
4. ИЗ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ТРОЙНУЮ СВЯЗЬ, И СПИРТОВ





Для получения ацеталей и кеталей из соединений, содержащих тройную связь, используют два одностадийных метода с применением трехфтористого бора и окиси ртути. В первом из них промежуточным продуктом является кетон, который в присутствии спирта образует ацеталь или кеталь [14]. Для второго метода предполагают образование в качестве промежуточного соединения простого винилового эфира, из которого при взаимодействии со спиртом образуется конечный продукт [15]. Выходы при использовании этих методов составляют 70—80%.

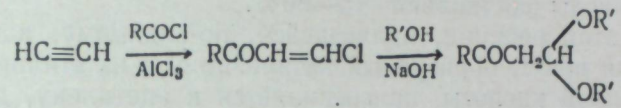
а) Получение 2-(1′-оксициклопентил)-2-метил-1,3-диоксолана. 4,5 г окиси ртути смешивают с 2 мл свежеперегнанного эфирата трехфтористого бора и 5 г безводного этиленгликоля. После нагре-



вания в течение нескольких минут и последующего охлаждения добавляют по каплям при перемешивании смесь 20 г этиленгликоля и 35 г 1-этинилциклопентанола. Перемешивание продолжают еще 1,5—2 ч, а затем, на следующий день, добавляют к раствору на несколько минут 5 г безводного карбоната кальция. После центрифугирования и перегонки получают 34 г (74%) кеталя, т. кип. 69—70 °С/1 мм [4].

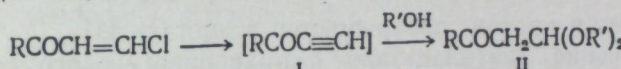
б) Получение ди-(карбометоксиметил)ацеталя ацетальдегида (81% из метилоксиацетата и ацетилена в присутствии смеси трехфтористого бора и метилового спирта (1 : 1) и окиси ртути) [15].

5. ИЗ АЦЕТИЛЕНА, АЦИЛГАЛОГЕНИДОВ И СПИРТОВ



Метод состоит из двух стадий: 1) присоединения ацилгалогенида к ацетилену в присутствии хлористого алюминия с образованием β-хлорвинилкетона и 2) реакции образовавшегося кетона со спиртом и едким натром с образованием β-кетоацеталя [16, 17]. Обе стадии осуществляются при низкой температуре в безводных условиях; первая стадия идет в таких растворителях, как четыреххлористый углерод или трихлорэтилен. Общий выход составляет 50—70%.

В этой реакции первая стадия является электрофильным присоединением, приводящим к образованию β-хлорвинилкетона, который, по-видимому, в присутствии метилата натрия образует соответствующий ацил ацетилена I:

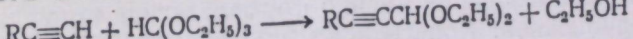


который затем присоединяет спирт, как отмечено в разд. Б.3, с образованием ацеталя II.

а) Получение диметилацеталя ацетоуксусного альдегида. Раствор 1,05 моля едкого натра в 350 мл абсолютного метанола добавляют при перемешивании к 1,0 молю β-хлорвинилметилкетона в 150 мл абсолютного метилового спирта при температуре от —15 до —10 °С (2 ч). Смесь выливают в литр охлажденного льдом насыщенного раствора соли и экстрагируют 4 порциями эфира по 100 мл. При перегонке высушенных экстрактов получают указанный ацеталь с выходом 81% (50% на исходный ацилгалогенид), т. кип. 38 °С/2 мм [16].

б) Получение этилового эфира 8,8-диметокси-6-оксооктановой кислоты (62—70% из хлорангидрида моноэтилового эфира адипиновой кислоты, ацетилена и хлористого алюминия с последующей обработкой едким натром в метиловом спирте) [17].

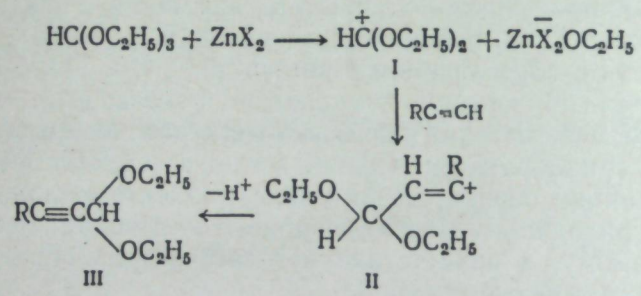
6. ИЗ АЦЕТИЛЕНОВЫХ УГЛЕВОДОРОДОВ И ЭТИЛОВОГО ЭФИРА ОРТОМУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ



Ацетали ацетиленов можно синтезировать через реактив Гриньяра (разд. В.2), но их можно получать и непосредственно из ацетиленовых углеводородов в присутствии таких катализаторов, как

хлористый цинк, иодистый цинк, нитрат цинка или иодистый кадмий [18]. Преимущества этого метода заключаются в использовании легкодоступных исходных веществ, хотя реакцию с ацетиленами, имеющими низкую температуру кипения, необходимо проводить в бомбе. При использовании ортоэфиров высших кислот получаются кетали. Выходы составляют 15—80%.

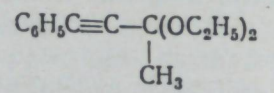
В ходе этой реакции, являющейся, по-видимому, ионной [18], карбониевый ион I, образуемый катализатором из этилового эфира ортомуравьиной кислоты, присоединяется к ацетилену, давая карбониевый ион II



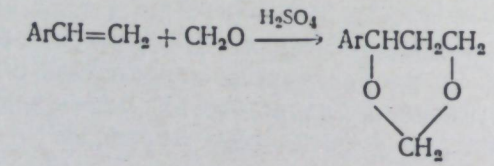
который, теряя протон, превращается в ацеталь III.

а) Получение диэтилацеталя фенилпропаргилового альдегида (72—78% из фенилацетилена и этилового эфира ортомуравьиной кислоты в присутствии иодистого цинка) [19].

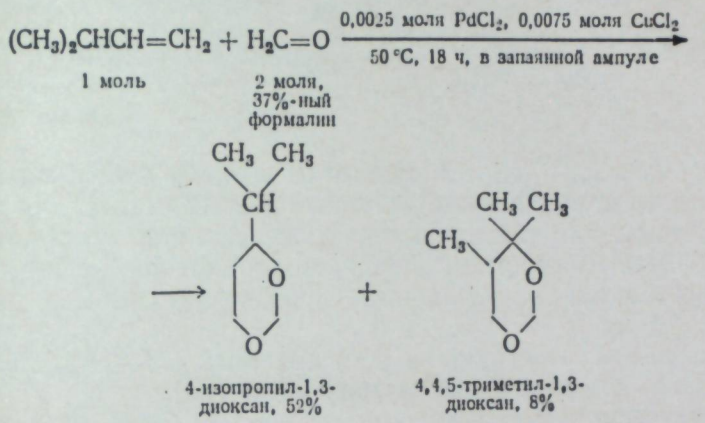
б) Диэтилкеталь метилфенилэтинила (34% из фенилацетилена, этилового эфира ортоуксусной кислоты и хлористого цинка) [18].



7. ИЗ АЛКЕНОВ И ФОРМАЛЬДЕГИДА (РЕАКЦИЯ ПРИНСА)

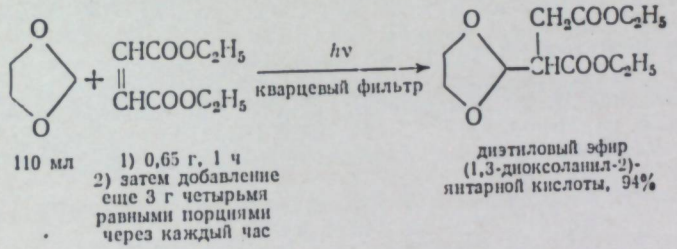


Имеется обзор [20], в котором изложен этот метод синтеза, рассмотренный также в гл. 4, посвященной спиртам (разд. Б.4). В реакции Принса использование именно формальдегида приводит к образованию *м*-диоксанов. Конденсация, проводимая с кислыми катализаторами, дает самые различные выходы (от очень высоких до низких) и самые различные продукты, типичные для реакций иона карбония. Если при применении кислого катализатора получается низкий выход, рекомендуется катализатор, состоящий из хлористого палладия и хлорной меди [21]

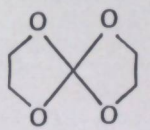


Вместо формалина можно использовать параформальдегид.

Олефины могут присоединяться к диоксанам или триоксанам при фотохимическом процессе [22]



Простые олефины с концевой двойной связью образуют продукты присоединения к диоксоланам с выходами 20—50%, а также небольшое количество 2,2′-диоксолана

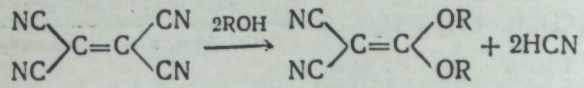


Выходы продуктов присоединения из триоксана и олефинов несколько ниже, чем из диоксоланов.

а) Получение 4-фенил-1,3-диоксана (72—88% из стирола, формалина и серной кислоты) [23].

б) Получение 4,4-диметил-*м*-диоксана (выход 60% в расчете на формальдегид, при обработке формальдегида изобутиленом и 25%-ной серной кислотой) [20].

8. ИЗ ТЕТРАЦИАНЭТИЛЕНА И СПИРТОВ



Тетрацианэтилен, синтезируемый из нитрила малоновой кислоты, стал в последнее время легкодоступным реагентом [24]. Этот олефин в присутствии катализаторов типа мочевины или уксуснокислого цинка образует со спиртами кетали дицианкетенов, которые могут быть превращены в различные производные [25] с выходами 50—94%.

а) Получение этиленкеталя дицианкетена (77—85% из тетрацианэтилена, этиленгликоля и мочевины) [26].

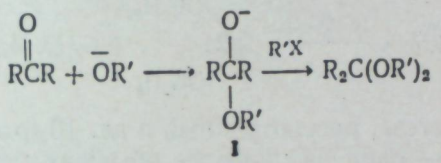
б) Получение диэтилкеталя дицианкетена (72% из тетрацианэтилена, этилового спирта и мочевины) [25].

1. *Dornow A., Ische F.*, Chem. Ber., **89**, 876 (1956).
2. *Parham W. E., Anderson E. L.*, J. Am. Chem. Soc., **70**, 4187 (1948).
3. *Franke W. et al.*, Chem. Ber., **86**, 793 (1953).
4. *Henbest H. B. et al.*, J. Chem. Soc., **1950**, 3646.
5. *Kipnis F. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 1783 (1951).
6. *Шостаковский М. Ф., Герштейн Н. А.*, в сб. «Синтезы органических соединений» сб. II., Изд-во АН СССР, М., 1952, стр. 154.
7. *Прайс Ч., Паппалардо Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 182.
8. *Кочетков Н. К., Нифантьев Э. Е., Соколов С. Д.*, ЖОХ, 2570, (1959).
9. *Bowden K. et al.*, J. Chem. Soc., **1946**, 945.
10. *Hoaglin R. I. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 5460 (1958).
11. *Михайлов Б. М., Поваров Л. С.*, Изв. АН СССР, ОХН, **1957**, 1239.
12. *Croxall W. J. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **70**, 2805 (1948).
13. *Akiyoshi S., Okuno K.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 5759 (1952).
14. *Billimoria J. D., Maclagan N. F.*, J. Chem. Soc., **1954**, 3257.
15. *Coffman D. D. et al.*, J. Org. Chem., **13**, 223 (1948).
16. *Price C. C., Pappalardo J. A.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 2613 (1950).
17. *Schmidt U., Grafen P.*, Chem. Ber., **92**, 1177 (1959).
18. *Howk B. W., Sauer J. C.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 4607 (1958).
19. *Хоук Б. У., Зауер Дж. Ч.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1961, сб. 11, стр. 25.
20. *Arundale E., Mikeska L. A.*, Chem. Rev., **51**, 505 (1952).
21. *Sakai S. et al.*, Chem. Commun, **1967**, 1073.
22. *Rosenthal I., Elad D.*, J. Org. Chem., **33**, 805 (1968).
23. *Шрайнер Р., Рюби Ф.*, в сб. Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 76; *Shortridge R. W.*, J. Am. Chem., Soc., **70**, 873 (1948).
24. *Карбони Р. А.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1961, сб. 11, стр. 54.
25. *Middleton W. J., Engelhardt V. A.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 2788 (1958).
26. *Дикинсон Ч. Л., Мельби Л. Р.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1961, сб. 11, стр. 72.

В. ЗАМЕЩЕНИЕ АЛКОГОЛЯТАМИ ИЛИ КОМПЛЕКСАМИ

1. ИЗ КЕТОНОВ, АЛКОГОЛЯТОВ И АЛКИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ

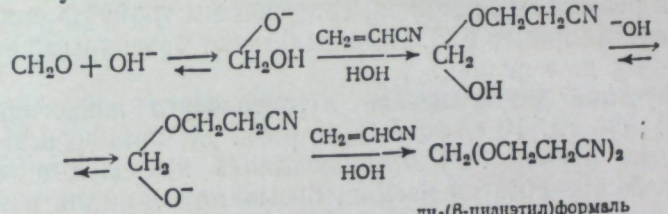
Возникает вопрос, обладает ли продукт I, образующийся при присоединении алкоголят-иона к кетонам, преимуществами для получения кеталей



I

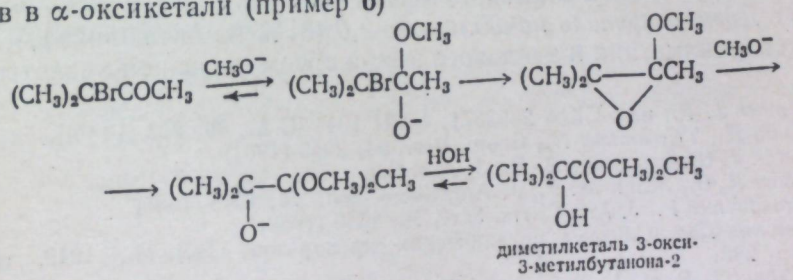
Видимо, только 1,2-дикетоны типа бензила и 9,10-фенантрахинона образуют кетали таким путем (пример а).

Тем не менее при взаимодействии формальдегида с акрилонитрилом был получен ацеталь [1]



ди-(β-цианэтил)формаль

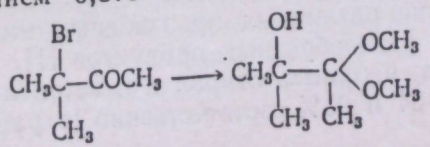
Этому процессу аналогичен процесс превращения α-галогенкетонов в α-оксикетали (пример б)



диметилкеталь 3-окси-3-метилбутанона-2

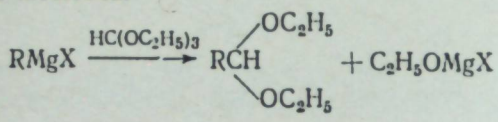
а) Получение 9,9-диметилкеталя 9,10-фенантрахинона (практически количественный выход при получении в микроколичествах; из соответствующего хинона, иодистого метила и окиси бария в присутствии небольшого количества гидрата гидроокиси бария (последнее существенно) в диметилформамиде при 20 °С в течение 14 ч) [2].

б) Получение диметилкеталя 3-окси-3-метилбутанона-2 (76% медленным добавлением 0,875 моля 3-бром-3-метилбутанона-2 к



0,875 моля метилата натрия в 300 мл абсолютного метилового спирта с последующим отделением иодистого натрия фильтрованием и перегонкой фильтрата) [3].

2. ИЗ РЕАКТИВОВ ГРИНЬЯРА И ЭТИЛОВОГО ЭФИРА ОРТОМУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ



Этот метод синтеза, рассмотренный в гл. 10 (разд. Ж), посвященной альдегидам, — один из наиболее обычных методов применения реактивов Гриньяра для получения альдегидов. Реакцию можно закончить получением ацеталя или, если нужно, провести гидролиз и получить альдегид. Эту реакцию применяют не только к насыщенным алифатическим и ароматическим соединениям Гриньяра, но также и к реактивам Гриньяра, содержащим тройную связь [4, 5], и к пиридинам (пример б.2). Выходы бывают различными от удовлетворительных до хороших.

а) Получение диэтилацеталя *п*-толуилового альдегида (выход более 74%; см. гл. 10 «Альдегиды», разд. Ж, пример а.2).

б) Другие примеры. *1) Диэтилацеталь капронового альдегида* (выход более 45—50% из магния, бромистого *н*-амила и этилового эфира ортомуравьиной кислоты) [6].

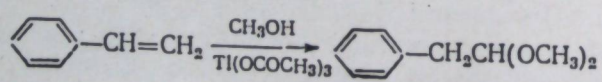
2) Диэтилацеталь никотинового альдегида (50—58% из 3-бромпиридина, магния и этилового эфира ортомуравьиной кислоты) [7].

3) Диэтилацеталь нонадиналя-2,6 (81% из октадиина-1,5, бромистого этилмагния и этилового эфира ортомуравьиной кислоты) [5].

1. *Walker J. F.*, пат. США 2352671, 4/VII 1944 [C.A., 39, 223 (1945)].
2. *Kuhn R., Trischmann H.*, Chem. Ber., 94, 2258 (1961).
3. *Aston J. G., Greenburg R. B.*, J. Am. Chem. Soc., 62, 2590 (1940).
4. *Jones R. G., Mann M. J.*, J. Am. Chem. Soc., 75, 4048 (1953).
5. *Sondheimer F.*, J. Am. Chem. Soc., 74, 4040 (1952).
6. *Бахман Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 295.
7. *Wibaut J. P. et al.*, Rec. Trav. Chim., 71, 1021, 798 (1952).

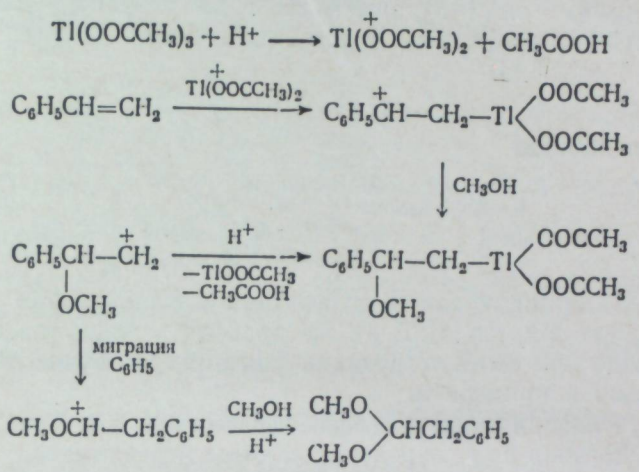
Г. ОКИСЛЕНИЕ ИЛИ ВОССТАНОВЛЕНИЕ

1. ОКИСЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЭТИЛЕНА



Такое окисление различных производных этилена приводит к получению самых разнообразных продуктов [1]. Некоторые соединения такого типа, например стирол и *п*-метоксистирол, дают ацетали с выходами 64 и 93% соответственно (в расчете на исходные

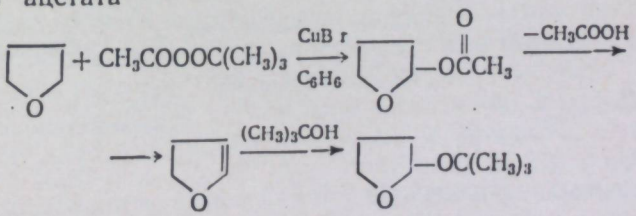
соединения). Из циклогексена образуется диметилацеталь циклопентилкарбоксальдегида с выходом 62%. Предполагают, что окисление происходит следующим образом:



а) Получение диметилацеталя гомоанисового альдегида. 20 г уксуснокислого таллия, 7 г *п*-метоксистирола и 50 мл метилового спирта кипятят в течение 2 дней с обратным холодильником. В результате перегонки при давлении 0,1 мм получают 7,5 г (93% в расчете на исходное соединение) ацеталя, т. кип. 80—87 °С) [1].

2. ИЗ ЭФИРОВ И *трет*-БУТИЛОВОГО ЭФИРА НАДУКСУСНОЙ (ИЛИ НАДБЕНЗОЙНОЙ) КИСЛОТЫ

В результате этой свободнорадикальной реакции образуется и ацетат и *трет*-бутилацеталь, причем последний, вероятно, образуется из ацетата

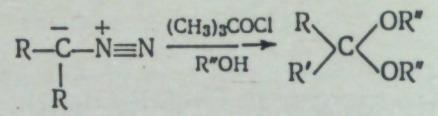


а) Получение 2-*трет*-бутокситетрагидрофурана. Смесь 133 г тетрагидрофурана, 150 мл бензола, содержащего 75% *трет*-бутилового эфира надуксусной кислоты, и 0,1 г бромида меди(I) кипятят с обратным холодильником в течение 14 ч, охлаждают, разбавляют 50 мл эфира и промывают разбавленным раствором соды. Эфирно-бензойный экстракт сушат и упаривают и после перегонки остатка получают 4 г 2-ацетокситетрагидрофурана (т. кип. 34—40 °С/0,1 мм) и 46 г (45%) 2-*трет*-бутокситетрагидрофурана (т. кип. 40—42 °С/13 мм) [2].

б) Получение 1-этоксиэтилацетата (75% из этилового эфира, *трет*-бутилового эфира надуксусной кислоты и следов бромида меди (I) при УФ-облучении) [3].

в) Получение *трет*-бутилметилацеталя *п*-хлорбензальдегида (36% из метилового эфира *п*-хлорбензила и гидроперекиси *трет*-бутила при 110 °С) [4].

3. ИЗ ДИАЗОАЛКАНОВ

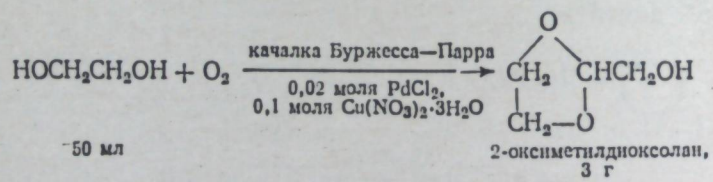


Гидролиз диазоалканов в отсутствие катализаторов приводит к образованию спиртов [5]. Если же проводить гидролиз в окислительной среде при соответствующих условиях, получаются кетали, как показано в примере а.

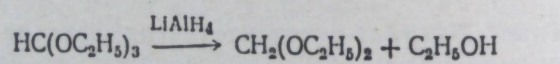
а) Получение диэтилкеталя бензофенона (43% в виде 2,4-динитрофенилгидразона при добавлении к диазодифенилметану в этиловом спирте по каплям *трет*-бутилгипохлорита при —10 °С) [6].

4. ОКИСЛЕНИЕ СПИРТОВ

Окисление спиртов в кислых, практически безводных растворах может также давать ацетали или кетали в качестве промежуточных или побочных продуктов. Метод, по-видимому, не имеет практической ценности для получения ацеталей и редко применяется для получения кеталей. Новый подход, который в настоящее время позволяет получать только низкие выходы, состоит в окислении кислородом [7]



5. ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОРТОЭФИРОВ



Некоторые ортоэфиры восстанавливаются до ацеталей при помощи гидридов металлов, таких, как алюмогидрид лития [8, 9] и диизобутилалюмогидрид [10]; выходы хорошие.

а) Получение диметилацеталя β-метилмеркаптопропионового альдегида. 0,25 моля алюмогидрида лития в 1 М эфирном растворе добавляют к кипящему 0,33 М раствору метилового эфира *орто*-β-метилмеркаптопропионовой кислоты в бензоле. После кипячения

в течение 4 ч комплекс разлагают 30%-ным раствором виннокислого калия (соль Роше) и бензольную вытяжку сушат и перегоняют. Выход ацеталя 97%, т. кип. 73 °С/0,9 мм [8].

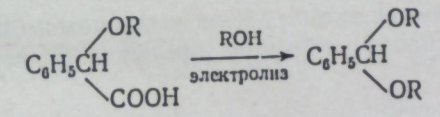
б) Получение диэтилацеталя бензальдегида (95% из триэтилового эфира ортобензойной кислоты и диизобутилалюмогидрида) [10].

1. *Kabbe H.-J.*, Ann. Chem., 656, 204 (1962).
2. *Sosnovsky G.*, J. Org. Chem., 25, 874 (1960); Tetrahedron, 13, 241 (1961).
3. *Sosnovsky G.*, J. Org. Chem., 28, 2934 (1963).
4. *Huang R. L. et al.*, Chem. Commun., 1968, 1251.
5. *Zollinger H.*, Azo and Diazo Chemistry, Interscience Publishers, New York, 1961, p. 102.
6. *Baganz H., May H.-J.*, Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., 5 420 (1966).
7. *Lloyd W. C.*, J. Org. Chem., 32, 2816 (1967).
8. *Claus C. J., Morgenthau J. L., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., 73, 5005 (1951).
9. *Claus C. J., Morgenthau J. L., Jr.*, пат. США 2786872, 26/III (1957); 2830092, 8/IV 1958.
10. *Захаркин Л. И., Хорлина И. М.*, Изв. АН СССР, ОХН, 1959, 2255.

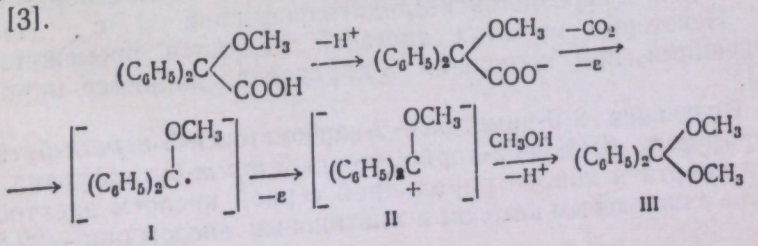
Д. ЭЛЕКТРОЛИТИЧЕСКОЕ ВВЕДЕНИЕ АЛКОКСИГРУППЫ

Существует ряд довольно специфических электролитических методов получения кеталей.

1. ЭЛЕКТРОЛИЗ α-АЛКОКСИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В СПИРТАХ



При электролизе α-алкоксифенил- и дифенилуксусных кислот могут образоваться соответствующие ацетали или кетали [1]. Если радикалы R в кислоте и спирте идентичны, получаются простые ацетали или кетали; если они разные, получаются смешанные соединения. Этот метод, по-видимому, является одним из наиболее надежных методов получения смешанных ацеталей или кеталей. Выходы составляют 60—75%. α-Арилтиофенилуксусные кислоты при электролизе образуют кетали бензофенона [2]. Было высказано предположение, что свободный радикал I в условиях электролиза образует ион карбония II, который подвергается атаке метиловым спиртом с образованием эфира III [2]. Превращение свободного радикала I в электрофильные частицы типа II было установлено Кори [3].

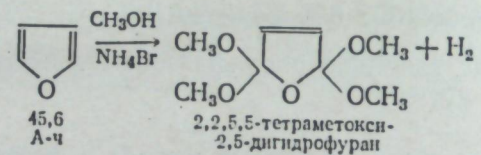


а) Получение диметилацеталя бензальдегида. Раствор 8,1 г α-метоксифенилуксусной кислоты в 180 мл абсолютного метилового спирта, к которому добавлен натрий в количестве, достаточном для нейтрализации примерно 3% кислоты, подвергают электролизу до тех пор, пока электролит не становится слабощелочным. После отгонки растворителя при пониженном давлении остаток перегоняют, получая 4,5 г (61,6%) ацеталя, т. кип. 196 °С [1].

б) Получение метилэтилацеталя бензальдегида (74% при электролизе α-этоксидифенилуксусной кислоты в метиловом спирте) [1].

2. ЭЛЕКТРОЛИЗ ФУРАНОВ В СПИРТЕ

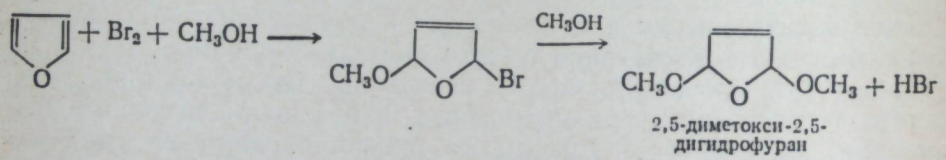
Фуран и замещенные фураны могут подвергаться электролизу в спиртовых растворах, содержащих бромистый аммоний в качестве электролита, с образованием кеталей (или *орто*-эфиров) [4]



45,6 А-ч

2,2,5,5-тетраметокси-2,5-дигидрофуран

Кроме того, в процессе электролиза выделяется бром, который присоединяется к фурану, образуя продукт, подвергающийся сольволизу



2,5-диметокси-2,5-дигидрофуран

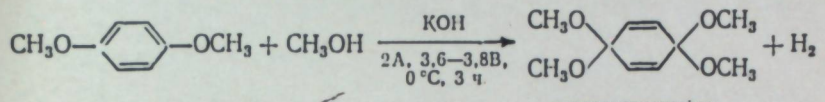
Эту реакцию можно проводить без электролиза, однако получаемый продукт обычно менее стабилен вследствие наличия бромсодержащих примесей.

Электролитический метод применим для крупномасштабного производства и довольно распространен при получении производных фурана; даже метиловые эфиры фуранкарбоновой кислоты могут быть подвергнуты электролизу в метиловом спирте с образованием 2,5-диметокси-2-карбометокси-2,5-дигидрофурана с выходом 68%. Некоторые из этих ацеталей являются промежуточными соединениями при получении 3-пиридолов, например пиридоксина [5].

а) Получение 2,5-диметокси-2-карбометокси-5-*трет*-бутил-2,5-дигидрофурана (97% из 2-карбометокси-5-*трет*-бутилфурана, метилового спирта и концентрированной серной кислоты электролизом в ячейке с никелевым катодом и платиновым анодом при —22 °С) [6].

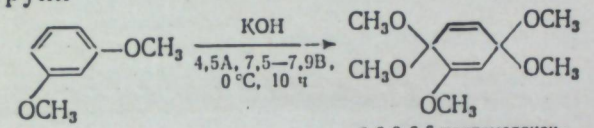
3. ЭЛЕКТРОЛИЗ ДИАЛКОКСИБЕНЗОЛОВ В СПИРТЕ

Аналогичным образом, но используя вместо кислых щелочные электролиты, алкоксигруппы можно ввести в диметиловый эфир гидрохинона или его изомеры [7]



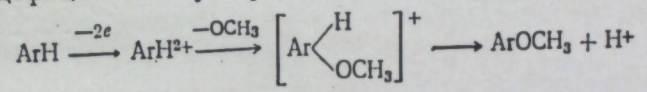
тетраметилкеталь *п*-бензохинона, 75%

Продукт, получаемый из диметилового эфира резорцина, показывает, что атака происходит в *пара*-положение по отношению к одной из метоксигрупп



2,3,3,6,6-пентаметокси-циклогексадиен-1,4, 61%

Механизм этой и других реакций электролитического введения алкоксигрупп точно не установлен; он может включать внедрение метоксигрупп в виде свободного радикала или атаку метокси-анионом электронодефицитного субстрата [7]



1. *Wladislaw B., Ayres A. M.*, J. Org. Chem., 27, 281 (1962).
2. *Wladislaw B.*, Chem. Ind. (London), 1962, 1868.
3. *Corey E. J. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 82, 2645 (1960).
4. *Elming N.*, Advan. Org. Chem., 2, 67 (1960).
5. *Elming N., Clauson-Kaas N.*, Acta Chem. Scand., 9, 23 (1955).
6. *Elming N. et al.*, Acta Chem. Scand., 9, 17 (1955).
7. *Belleau B., Weinberg N. L.*, J. Am. Chem. Soc., 85, 2525 (1963).

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие 5

Предисловие автора 7

Глава 1. Алканы, циклоалканы и арены 9

А. Восстановление 10
1. Из альдегидов и кетонов 10
2. Из спиртов или фенолов 14
3. Из галогенидов 16
4. Из третичных аминов или четвертичных солей аммония . 18
5. Из алкенов и аренов 19
6. Из хинонов 23
7. Из тиоспиртов и сульфидов 24
8. Из солей диазония (дезаминирование) 25
9. Из алкоголятов 27
10. Из углеводородов 27
Б. Методы с использованием металлоорганических соединений . . 31
1. Гидролиз 31
2. Конденсация с галогенидами 32
3. Конденсация арилгалогенидов (по Ульману) 37
В. Нуклеофильные реакции 39
1. Из алкенов 39
2. Из алкенов и карбанионов 41
3. Из флуорена и алкоголятов натрия 42
4. Из альдолей 42
5. Из аренов и карбанионов 43
Г. Алкилирование по Фриделю — Крафтсу и родственные реакции 44
1. Из аренов и алкилирующих агентов 44
2. Из ароматических кетонов (циклизация) 51
3. Перегруппировка углеводородов (изомеризация) 53
4. Из алканов и алкенов 54
5. Перегруппировка алкилбензолов (реакция Якобсена) . . 56
6. Из сульфокислот 57
7. Из углеводородов дегидрогенизационным сочетанием . . . 58
Д. Дегидрирование гидроароматических углеводородов 62
Е. Декарбоксилирование 65
1. Из кислот 65
2. Из аддуктов с малеиновым ангидридом 66
Ж. Свободнорадикальные реакции 68
1. Из аминов или диазосоединений сочетанием с ароматическим ядром (реакция Гомберга — Бахмана) 68
2. Из перекисей ароилов и перекисей кетонов 71
3. Из арилиодидов и углеводородов фотохимическим сочетанием 72

4. Из олефинов или из ароматических углеводородов при облучении 73
5. Декарбонилирование карбонильных соединений 76
6. Из карбенов (или металлоорганических промежуточных соединений). 77
7. Электролиз солей щелочных металлов и карбоновых кислот (реакция Кольбе) 80
З. Циклоприсоединение 82

Глава 2. Алкены, циклоалкены и диены 85

А. Элиминирование 86
1. Из спиртов (дегидратация) 86
2. Из алкилгалогенидов (дегидрогалогенирование) 90
3. Из дигалогенидов (дегалогенирование) 96
4. Из галогензамещенных простых эфиров (реакция Боорда) 99
5. Из галогенгидринов 101
6. Из сложных эфиров 103
7. Из ксантогенатов (реакция Чугаева) 105
8. Из четвертичных гидроокисей аммония (реакция Гофмана) 107
9. Из β-диалкиламинокетонов и родственных соединений . 110
10. Из окисей аминов (реакция Коупа) 111
11. Из сульфоксидов, сульфонов, β-оксисульфинамидов и β-оксифосфонамидов 112
12. Из 1,2-эпитиоалканов или окисей олефинов 116
13. Из простых эфиров 117
14. Из диазосоединений, тозилгидразонов и аналогичных соединений 117
15. Из литийзамещенных окисей олефинов (отщепление Li_2O) и из некоторых анионов 119
16. Из алкильных производных бора 119
Б. Восстановление 125
1. Из ацетиленов 125
2. Из диенов 128
3. Из ароматических соединений (восстановление по Берчу) . 128
4. Из бензоинов 129
5. Из кетонов (восстановление — отщепление по Кижнеру) . 130
6. Из енаминов 131
В. Реакции присоединения и сдваивания 133
1. Из олефинов при каталитическом действии кислот или катализаторов Циглера 133
2. Из 1,3-диенов и алкенов (реакция Дильса — Альдера) . . 138
3. Из олефинов и ацетилена (фотохимические реакции) . . . 146
4. Из сопряженных непредельных систем (анионное присоединение) 149
5. Из металлоорганических соединений и тетрагалогенидов углерода 151
6. Из металлоорганических соединений и галоформа 152
7. Из металлоорганических соединений и непредельных галогенидов 152
8. Из виниловых реактивов Гриньяра 154
Г. Изомеризация и термические реакции. 156
1. Из алкенов или полиалкенов 156
2. Из алкинов или диинов 161
3. Из соединений с малыми циклами 161
4. Из углеводородов (пиролиз) 162
5. Из углеводородов (дегидрирование) 163
Д. Реакции конденсации 166
1. Из карбонильных соединений и циклопентадиенов (фульвенов) 154

2. Из карбонильных соединений и фосфоранов (реакция Виттига) . . . 166
Е. Декарбоксилирование, декарбонилирование и дегидроксилирование . . . 168
1. Из непредельных кислот . . . 169
2. Из непредельных кислот и солей диазония (реакция Меервейна) . . . 170
3. Из янтарных кислот . . . 171
4. Из хлорангидридов кислот . . . 172
5. Из циклобутандионов-1,3 . . . 172
6. Из диолов через тионкарбонаты . . . 173

Глава 3. Алкины и краткие сведения об алленах и кумуленах 175

А. Элиминирование . . . 175
1. Из дигалогенидов и винилгалогенидов (дегидрогалогенирование) . . . 175
2. Из β-хлорэфиров или виниловых эфиров . . . 178
3. Из тетрагалогенидов или ацетилендигалогенидов (дегалогенирование) . . . 179
4. Из дигидразонов и родственных соединений . . . 180
5. Из четвертичных аммониевых оснований . . . 184
6. Из олефинов . . . 184
7. Из хлорангидридов кислот и некоторых фосфоранов . . . 185
8. Из некоторых серусодержащих соединений . . . 186
Б. Нуклеофильные реакции . . . 187
1. Из ацетиленовых солей и алкилирующих агентов . . . 188
2. Из ацетиленовых солей и карбонильных соединений . . . 190
3. Из ацетиленовых солей и галогенов, *орто*-эфиров или изоцианатов . . . 192
4. Из ацетиленов, альдегидов и аминов (видоизмененная реакция Манниха) . . . 192
В. Свободнорадикальные реакции и реакции циклоприсоединения 194
1. Из ацетиленов (окислительное сдваивание, реакция Глазера) . . . 194
2. Из ацетилена и цианистого водорода . . . 195
3. Из циклооктатетраенов . . . 196
4. Из пропаргилацетоацетатов . . . 196
Г. Аллены и кумулены . . . 197
1. Элиминирование . . . 197
2. Изомеризация . . . 198
3. Новые методы . . . 199
4. Кумулены . . . 200

Глава 4. Спирты . . . 201

А. Сольволиз . . . 201
1. Из сложных эфиров . . . 201
2. Из галогенпроизводных . . . 202
3. И α-диазокетонов . . . 205
4. Из эфиров ксантогеновых кислот (ксантатов) . . . 206
5. Из аминов . . . 207
6. Из некоторых четвертичных солей аммония . . . 208
7. Из циклических простых эфиров . . . 209
Б. Реакции присоединения и замещения (реакция Фриделя — Крафтса) . . . 212
1. Из алкенов . . . 212
2. Из алкенов через бораны и сложные эфиры борной кислоты 214

3. Из алкенов (через ртутные производные) . . . 216
4. Из алкенов и карбонильных соединений (реакция Принса) 217
5. Из алкенов, окиси углерода и водорода (реакция гидроформилирования) . . . 218
6. Из боранов и окиси углерода . . . 219
7. Из циклических простых эфиров или некоторых альдегидов и аренов (реакция Фриделя — Крафтса) . . . 220
В. Восстановление . . . 222
1. Из органических кислородных соединений и гидридов металлов . . . 222
2. Из циклических простых эфиров и гидридов металлов . . 226
3. Из карбонильных соединений и других восстановителей (преимущественно реакция Меервейна—Пондорфа—Верлея) 227
4. Из альдегидов (реакция Канниццаро) . . . 228
5. Из сложных эфиров (реакция Буво—Блана) или карбонильных соединений со щелочными металлами и спиртами . . . 229
6. Из органических кислородных соединений и водорода в присутствии катализаторов . . . 231
7. Из кислородсодержащих гетероциклов (гидрогенолиз) . . . 234
8. Из карбонильных соединений или сложных эфиров (главным образом реакции бимолекулярного восстановления) . . . 239
9. Из сложных эфиров тиокислот или полутиоацеталей . . . 240
Г. Окисление . . . 244
1. Из углеводородов . . . 244
2. Из металлоорганических соединений . . . 246
3. Из олефинов (озонирование с последующим восстановлением) . . . 247
4. Из олефинов (окисление соединений, содержащих аллильную группу, или подобные реакции окисления) . . . 249
5. Из алкенов (*цис-* или *транс*-присоединение) . . . 252
6. Из спиртов (реакция сдваивания или присоединения) . . . 255
Д. Реакции металлоорганических соединений . . . 258
1. Из карбонильных соединений, сложных эфиров и карбонатов . . . 258
2. Из эпоксисоединений и оксетанов . . . 262
3. Из карбонильных соединений и α-галогензамещенных сложных эфиров (реакция Реформатского) . . . 263
Е. Присоединение простых анионов или молекул нуклеофилов к карбонильным соединениям . . . 265
1. Из бисульфита натрия . . . 267
2. Из цианидов щелочных металлов . . . 268
Ж. Присоединение карбанионов . . . 268
1. Из карбонильных соединений (альдолей или кетолов) или из карбонильных соединений и производных кислот (реакция Кляйзена — Шмидта) . . . 270
2. Из формальдегида (реакция Толленса) . . . 274
3. Из спиртов (реакция Гербе) . . . 275
4. Из фенилуксусной кислоты (реакция Иванова) . . . 277
5. Из кетилов и галогенпроизводных . . . 277
6. Из α(или γ)-пиридилкарбоновых кислот и карбонильных соединений (реакция Гаммика) . . . 278
7. Из простых эфиров (перегруппировка Виттига) . . . 279
8. Из карбонильных (реакция Киевенагеля) или ненасыщенных карбонильных (реакция Михаэля) соединений . . . 279

Глава 5. Фенолы . . . 281
А. Сольволиз . . . 281
1. Из солей арилсульфокислот . . . 281

2. Из галогенпроизводных . . . 281
3. Из ароматических аминов (в том числе по реакции Бухерера) 285
4. Из простых эфиров и реагентов основного характера . . . 288
5. Из простых эфиров расщеплением кислотой 289
6. Из солей диазония 291
Б. Окисление 294
1. Из аренов и надкислот или пероксидикарбонатов 295
2. Из металлоорганических соединений 297
3. Из арилкарбоновых кислот 298
4. Из углеводородов с третичным атомом углерода через гидроперекиси 300
5. Из карбонильных соединений (в том числе по реакции Дакина) 300
6. Из циклических кетонов или эпоксисоединений (дегидрирование) 301
7. Из фенолов или ариламинов и персульфатов 302
8. Из нитробензолов и аналогичных соединений 303
9. Из фенолов (окислительное сочетание) 304
В. Восстановление 305
1. Из хинонов 305
2. Из ненасыщенных полициклических дикетонов и реактива Гриньяра с последующей дегидратацией 306
3. Из ароматических эфиров 307
Г. Электрофильные реакции 307
1. Из фенолов путем алкилирования или ар*и*лирования или в результате перегруппировок 308
2. Из фенолов и галогенирующих агентов 312
3. Из фенолов и агентов нитрования или сульфирования . . 312
4. Из углеводородов и нитрующих агентов 312
5. Из фенилгидроксиламинов (перегруппировка Бамбергера) . 313
6. Из циклодиенонов 314
7. Из циклических гликолей (пинаколиновая перегруппировка) 316
8. Из аренов и некоторых ацилирующих агентов 317
Д. Нуклеофильные реакции 319
1. Из карбонилсодержащих соединений 319
Е. Реакции в кольце 322
1. Из аллиларриловых эфиров (перегруппировка Кляйзена) . 322
2. Из фуранов и гидроксилсодержащих диенов и диенофилов . 324

Глава 6. Простые эфиры 325

А. Реакции перераспределения 326
1. Из галогенпроизводных (реакция Вильямсона) 326
2. Из сложных эфиров и соединений аналогичного типа . . . 330
3. Из ароматических галогенпроизводных (реакция Ульмана) 332
4. Из галогенгидринов и аналогичных соединений (внутримолекулярное замещение) 334
5. Из спиртов или фенолов и ониевых солей или оснований . . 337
6. Из реактивов Гриньяра и α-хлорэфиров и соединений подобного типа 338
7. Из динатриевых производных бензофенона и дигалогеналканов 339
Б. Реакции электрофильного типа 341
1. Из спиртов 342
2. Из галогенпроизводных или сложных эфиров (механизм S_N1) 343
3. Из сложных или простых виниловых эфиров 346
4. Из циклических эфиров или иминов при их расщеплении . 347
5. Из протонированной кетоформы енолов и спиртов 348

6. Из ацеталей и олефинов и подобных соединений 350
7. Из альдегидов галогеналкилированием 351
8. Из ацеталей 352
В. Нуклеофильные реакции 354
1. Из углеводородов, содержащих двойную или тройную связь 354
2. Из активированных ароматических галогенпроизводных и соединений аналогичного типа 356
3. Из карбонильных соединений и α-хлорзамещенных сложных эфиров или кетонов (реакция Дарзана) 360
4. Из карбонильных соединений и диметилсульфоний метилида или диметилсульфоксонийметилида 360
5. Из 2,5-дигидрофуранов (перегруппировка) 362
Г. Окисление 363
1. Из олефинов 364
2. Различные методы получения 365
Д. Восстановление 367
1. Из ацеталей или кеталей 367
2. Из кетонов 369
3. Из сложных эфиров или лактонов 369
4. Из альдегидов (неполным восстановлением) 370
Е. Циклоприсоединение 371

Глава 7. Галогенпроизводные 374

А. Замещение 374
1. Из спиртов и галогеноводородов 374
2. Из спиртов и фосфоргалогенидов 376
3. Из карбонильных соединений 379
4. Из спиртов и хлористого тионила 380
5. Из спиртов через эфиры сульфокислот 382
6. Из галогенпроизводных (обмен галогена по реакции Финкельштейна) 384
7. Из иминоэфиров 388
8. Из простых эфиров 388
9. Из солей диазония (реакция Зандмейера) 390
10. Из амидов (реакция Брауна) 394
11. Из карбоновых кислот или их солей (реакция Хунсдикера, Кошн и Бартона) 395
12. Из хлорангидридов кислот и некоторых сульфохлоридов 397
13. Из органических карбонильных (и подобных) соединений и некоторых фторидов 398
14. Из спиртов и диалкиламинотетрафторэтанов 399
15. Из карбоновых кислот (галогендекарбоксилирование) . . 399
16. Из сульфониевых солей 399
Б. Реакции присоединения к ненасыщенным соединениям и эпоксисоединениям 403
1. Галогеноводороды 403
2. Галогениды 407
3. Соединения, содержащие галоген, присоединенный к гетероатому 412
4. Свободные радикалы 415
5. Галогенкарбены или галогенкарбанионы 418
6. Алкилирующие или ацилирующие реагенты 421
7. Из эпоксисоединений и галогеноводородных кислот 424
В. Алифатическое замещение 428
1. Из алифатических углеводородов, алкиларенов или алкилгетероциклов 428
2. Из олефинов (аллильное галогенирование, реакция Воля — Циглера) 432

3. Из ацетиленов . . . 435
4. Из простых эфиров и сульфидов . . . 435
5. Из алифатических карбонильных и нитросоединений . . . 436
6. Из кислот и сложных эфиров . . . 439
7. Из α,α-дигалогензамещенных сложных эфиров . . . 441
8. Из соединений серы . . . 441
9. Из металлоорганических соединений . . . 442
Г. Ароматическое замещение . . . 446
1. Из ароматических углеводородов . . . 446
2. Из фенолов и простых эфиров фенолов . . . 450
3. Из анилинов и анилидов . . . 453
4. Из некоторых гетероциклических соединений . . . 455
5. Из ароматических соединений с электроотрицательными группами . . . 458
6. Из ароматических соединений путем галогеналкилирования 460
Д. Различные реакции . . . 465
1. Из полигалогенпроизводных (восстановление) . . . 465
2. Из α-галогензамещенных амидов и гипогалогенитов (перегруппировка) . . . 466
3. Из некоторых N-галогензамещенных аминов . . . 467

Глава 8. Амины . . . 469

А. Восстановление . . . 470
1. Из нитросоединений . . . 470
2. Из нитрозо, азо, гидразино, азидо или родственных соединений . . . 475
3. Из нитрилов . . . 477
4. Из амидов, гидразидов или изоцианатов . . . 480
5. Из оксимов или гидразонов . . . 482
6. Из карбонильных соединений и аминов (восстановительное алкилирование) . . . 483
7. Из карбонильных соединений и аминов (реакция Лейкарта — Валлаха и Эшвейлера — Кларке) . . . 486
8. Из ароматических азосоединений . . . 488
9. Из бензиламинов (гидрогенолиз) . . . 490
10. Из четвертичных солей (гидрогенолиз) . . . 491
11. Из азота (фиксация) . . . 492
Б. Гидролиз или сольволиз . . . 496
1. Из мочевин, уретанов, изоцианатов и изотиоцианатов . . . 497
2. Из амидов или имидов (в том числе по реакции Габриеля) . . 497
3. Из цианамидов . . . 499
4. Из N-замещенных амидов и амидов сульфокислот . . . 500
5. Из четвертичных солей иминов . . . 502
6. Из *п*-нитрозодиалкиланилинов . . . 503
В. Обменные или другие реакции, дающие продукты обмена . . 504
1. Из галогензамещенных и аминов (включая аммиак) . . . 504
2. Из галогенпроизводных и амидов щелочных металлов . . 507
3. Из алкилсульфонатов или фосфатов и аминов (в том числе аммиака) . . . 509
4. Из фенолов и аминов или аммиака (включая реакцию Бухерера) . . . 512
5. Из галогенметильных соединений и гексаметилентетрамина (реакция Делепина) . . . 514
6. Из простых эфиров, тиоэфиров или лактонов и аминов . . . 515
7. Из спиртов и аммиака или аминов . . . 517
8. Из первичных аминов и триалкиловых эфиров ортомуравьиной кислоты . . . 518

9. Из металлоорганических соединений (или других соединений, образующих карбанионы) и производных аминов . . . 518
Г. Реакции присоединения . . . 523
1. Из ненасыщенных соединений и аминов . . . 523
2. Из карбонильных соединений или производных кислот и аминов . . . 524
3. Из соединений, содержащих активный водород, формальдегида и аминов (реакция Манниха) . . . 526
4. Из спиртов, параформальдегида и вторичных аминов . . . 529
5. Из эпоксисоединений или этиленииминов и аминов (в том числе аммиака) . . . 529
6. Из α,β-ненасыщенных альдегидов и вторичных аминов . . 531
7. Из α,β-ненасыщенных соединений . . . 531
Д. Реакции присоединения (главным образом методы, основанные на реакциях металлоорганических соединений) . . . 536
1. Из N,N-диалкиламидов (реакция Буво) и других карбонильных соединений . . . 537
2. Из нитрилов с последующим восстановлением . . . 538
3. Из азометинов и аналогичных соединений . . . 538
4. Из азометинов и амида натрия . . . 541
Е. Другие реакции присоединения и замещения . . . 543
1. Из олефинов и нитрилов (реакция Риттера) . . . 544
2. Из углеводородов и галогензамещенных аминов и других подобных соединений . . . 544
3. Из анилинов и ненасыщенных карбонильных соединений (реакция Скраупа и родственные реакции) . . . 547
4. Из промежуточно образующихся нитренов и аналогичных соединений . . . 550
5. Из 1,3- или 1,4-диполярных соединений (реакция Хьюсгена) 554
6. Из азо-, азометин- или нитрозосоединений (реакция Дильса — Альдера) . . . 557
Ж. Молекулярные перегруппировки . . . 559
1. Из некоторых оксимов (реакция ароматизации Соммлера — Вольфа) . . . 561
2. Из амидов через бромамид (реакция Гофмана) . . . 562
3. Из гидразидов или хлорангидридов через азид (реакция Курциуса) . . . 564
4. Из гидроксамовых кислот (реакция Лоссена) . . . 567
5. Из карбоновых кислот и азотистоводородной кислоты (реакция Шмидта) . . . 568
6. Из гидразобензолов (бензидиновая перегруппировка) . . . 570
7. Из арилгидразонов (индольный синтез Фишера) . . . 572
8. Из галогенидов бензилтриалкиламмония (реакции Стивенса и Соммле — Хаузера) . . . 573
9. Из различных соединений . . . 575
З. Разложение аминов . . . 578
1. Из аминов . . . 578
2. Из α-аминокислот . . . 581
3. Из четвертичных солей этинила . . . 581

Глава 9. Ацетали и кетали . . . 582

А. Нуклеофильное присоединение спиртов к карбонильным группам или реакции обмена . . . 583
1. Из карбонильных соединений и спиртов . . . 583
2. Из карбонильных производных и спиртов . . . 587
3. Из карбонильных соединений и эпоксисоединений . . . 588
4. Из карбонильных соединений и ортоэфиров или эфиров ортокремневой кислоты . . . 589

5. Из карбонильных соединений и сложных эфиров 591
6. Из ацеталей и кеталей и спиртов (переацетализация или перекетализация) 592
7. Из меркапталей и спиртов 593
8. Из *гем*-дигалогенпроизводных, *гем*-дисульфатов или α-хлорзамещенных простых эфиров 594
Б. Присоединение к ненасыщенным связям 597
1. Из виниловых эфиров, галогенпроизводных или соединений, содержащих тройную связь, и спиртов или фенолов . . . 597
2. Из простых виниловых эфиров 598
3. Из сложных виниловых эфиров и спиртов 599
4. Из соединений, содержащих тройную связь, и спиртов . . 600
5. Из ацетилена, ацилгалогенидов и спиртов 600
6. Из ацетиленовых углеводородов и этилового эфира ортомуравьиной кислоты 601
7. Из алкенов и формальдегида (реакция Принса) 602
8. Из тетрацианэтилена и спиртов 604
В. Замещение алкоголятами или комплексами 605
1. Из кетонов, алкоголятов и алкилирующих агентов 605
2. Из реактивов Гриньяра и этилового эфира ортомуравьиной кислоты 606
Г. Окисление или восстановление 606
1. Окисление производных этилена 606
2. Из эфиров и *трет*-бутилового эфира надуксусной (или надбензойной) кислоты 607
3. Из диазоалканов 608
4. Окисление спиртов 608
5. Восстановление ортоэфиров 608
Д. Электролитическое введение алкоксигруппы 609
1. Электролиз α-алкоксикарбоновых кислот в спиртах . . . 609
2. Электролиз фуранов в спирте 610
3. Электролиз диалкоксибензолов в спирте 611

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Ваши замечания о содержании книги, ее оформлении и качестве перевода просим присылать по адресу: 129820, Москва, И-110, ГСП, 1-й Рижский пер., д. 2, издательство «Мир».

К. Бюлер, Д. Пирсон
ОРГАНИЧЕСКИЕ
СИНТЕЗЫ

Редактор Б. М. Комарова
Художник А. В. Шипов
Художественный редактор Н. Г. Блинов
Технический редактор З. И. Резник

Сдано в набор 25/I 1973 г.
Подписано к печати 9/VII 1973 г.
Бумага кн. журн. 60×90 1/16=19,5 бум. л.
39 печ. л. Уч.-изд. л. 39,55. Изд. № 3/6727.
Цена 2 р. 97 к. Зак. 1371

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»
Москва, 1-й Рижский пер., 2

Московская типография № 11 «Союзполиграфпрома» при Государственном Комитете Совета Министров СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Москва, 113105, Нагатинская ул., 1.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР» ВЫПУСКАЕТ В СВЕТ В I КВАРТАЛЕ 1974 г.

ХОКИНС К. Абсолютная конфигурация комплексов металлов. Перевод с английского, 25 изд. л., 2 руб. 70 коп.

Книга посвящена описанию методов, с помощью которых можно определить абсолютную конфигурацию комплекса — фактор, необходимый для понимания многих свойств стереоизомеров координационных соединений. В ней обсуждаются причины появления и типы стереоизомерии, последовательно излагаются методы исследования стереоизомеров — методы рентгеноструктурного анализа, кругового дихроизма, ядерного магнитного резонанса и др. В отдельную главу выделены результаты исследования комплексов металлов с аминокислотами и полиаминополикарбоновыми кислотами — соединений, играющих важную роль в биохимических процессах.

Книга предназначена для научных сотрудников: химиков-неоргаников и биохимиков.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР» ВЫПУСКАЕТ В СВЕТ В I КВАРТАЛЕ 1974 г.

ИНГОЛЬД К., РОБЕРТС Б., Реакции свободнорадикального замещения. Перевод с английского, 20 изд. л., 2 руб. 90 коп.

Книга из серии монографий по теоретической органической химии. Содержит обширный, хорошо скомпонованный справочный материал по всевозможным реакциям органических молекул с радикалами. Книга состоит из 11 глав, причем каждая глава посвящена реакциям только одной группы периодической системы.

Предназначена для широкого круга химиков-органиков.