

УДК 547.281 + 284

ЕНОЛЯТ-АНИОНЫ КАК ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ
ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА *

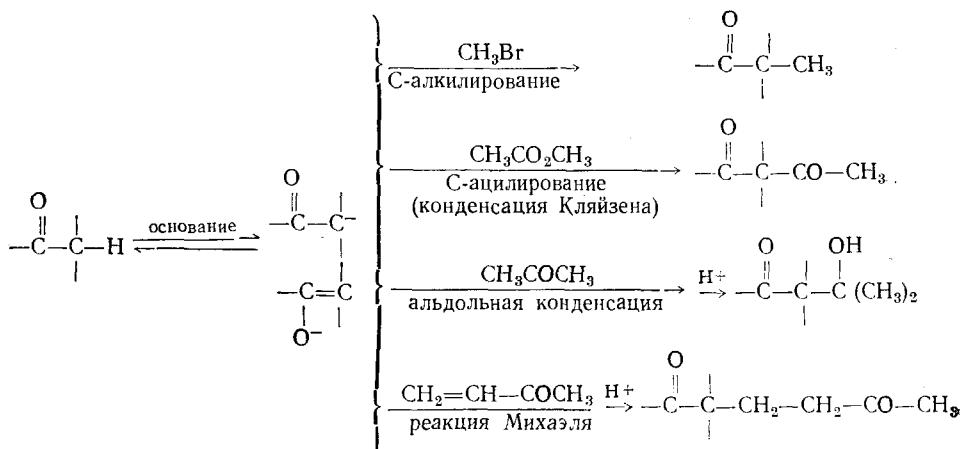
O. Хаузе

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение	1874
2. Анализ смесей енолят-анионов	1875
3. Получение енолят-анионов и равновесие между ними	1876
4. Получение индивидуальных енолят-анионов	1881
5. Ацилирование енолят-анионов	1884
6. Алкилирование енолят-анионов	1885
7. Стереохимия алкилирования енолят-анионов	1888

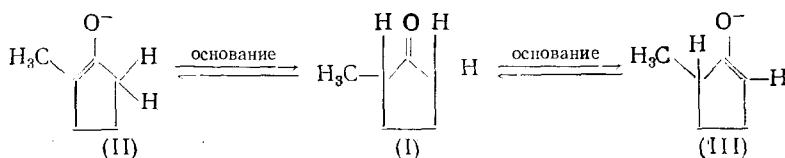
1. Введение

Когда в синтезе возникает задача создать новую углерод-углеродную связь, химик чаще всего обращается к группе органических реакций с енолят-анионами в качестве промежуточных продуктов. При этом химик использует тот факт, что различные альдегиды, сложные эфиры, кетоны и нитрилы (т. е. соединения с активной метиленовой группой) реагируют с сильными основаниями с отщеплением α -протона и образованием стабилизованных резонансом енолят-анионов. Зная относительную кислотность активной метиленовой компоненты, например, в ряду: $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 > \text{CH}_2(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2 > \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} > (\text{CH}_3)_3\text{COH} > \text{CH}_3\text{COCH}_3 \sim \text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \sim \text{CH}_3\text{CN} \gg (\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CH} \sim \text{CH}_3\text{SOCH}_3 \sim \text{NH}_3 \gg \text{CH}_4$, а также кислотность растворителя и кислоты, сопряженной применяемому основанию, часто можно подобрать условия реакции так, что активная метиленовая компонента будет или целиком превращаться в соответствующий енолят, или образовываться в сравнительно низкой равновесной концентрации. Полученный енолят-анион можно ввести в различные реакции с образованием разнообразных продуктов:

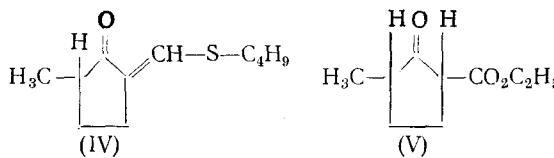


* Rec. Chem. Progr., 28, 98 (1967), перев. с англ. Н. К. Генкиной.

Если в одну из таких реакций, приводящих к образованию углерод-углеродной связи, вступает несимметричный кетон (I), то, очевидно, могут получиться два структурно-изомерных аниона (II) и (III) и, соответственно, два структурно-изомерных продукта реакции



Чтобы избежать подобных осложнений при синтезе, часто целесообразно либо блокировать реакцию по менее замещенному α -углеродному атому (IV), либо ввести активирующую группу, повышающую кислотность протона, находящегося у α -углеродного атома (V).



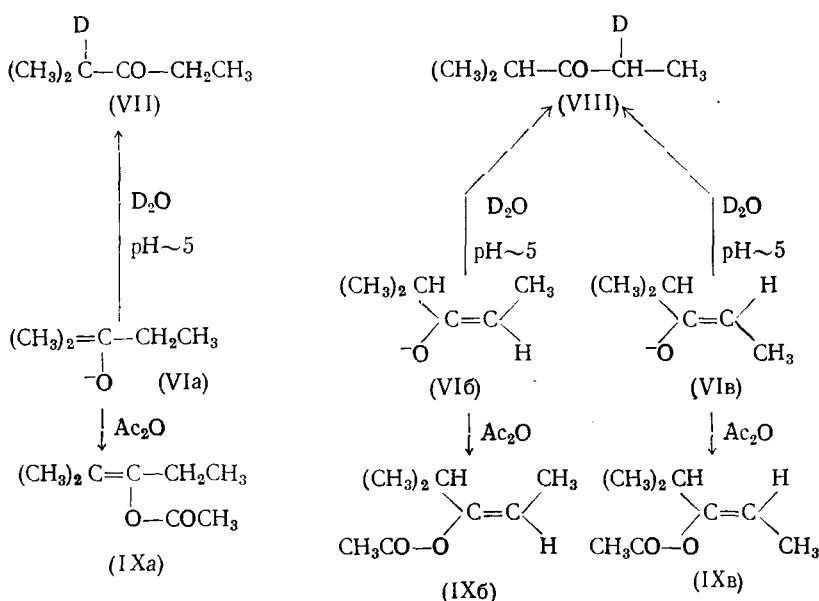
Другим решением проблемы было бы применение таких способов синтеза, когда получался бы только один из енолят-анионов (например, II), причем так, чтобы не было равновесной изомеризации в анион (III).

Стремление найти такие синтетические методы и привело нас в 1959 г. к изучению енолят-анионов.

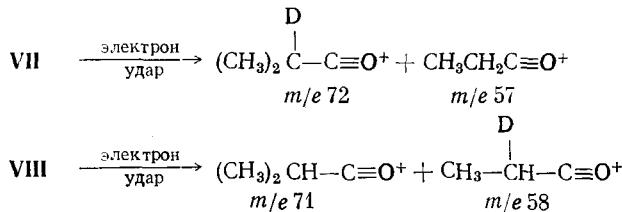
2. Анализ смесей енолят-анионов

Сначала мы изучали енолят-анионы в растворе 1,2-диметоксиэтана (ДМЭ). Выбор этого растворителя определялся возможностью приготовления в нем растворов большинства енолят-анионов в $\sim 1\text{ M}$ концентрации, его относительной летучестью, и, следовательно, легкостью удаления из реакционной смеси, отсутствием в нем достаточно подвижных водородных атомов, способных обмениваться с енолят-анионами, а также повышенной реакционной способностью органических анионов в этом растворителе, обусловленной, по-видимому, сильной сольватацией катионной части енолята, как и в случае более полярных аprotонных растворителей^{1, 2}. Далее потребовались методы анализа растворов ДМЭ, содержащих смесь стерео- и структурных изомеров енолят-анионов. Поскольку прямое изучение спектров ЯМР этих растворов в большинстве случаев затруднено перекрыванием резонансных сигналов, мы обратились к поиску реакций, при которых енолят-анионы превращаются в продукты быстрее, чем успевает установиться равновесие между анионами. Два предложенных метода анализа³⁻⁷ иллюстрируются ниже на примере енолят-анионов (VI), полученных из 2-метилпентанона-3 (см. схему на стр. 1876).

Определение енолят-анионов в виде соответствующих енолацетатов было описано также в работах⁵⁻⁷. Обработка смеси анионов избытком уксусного ангидрида с образованием енолацетатов (IX) экспериментально более удобна и, как будет видно из дальнейшего, дает также информацию об относительных количествах стереоизомерных енолят-анионов (VI α) и (VI β) исследуемой смеси. Однако, чтобы показать, что соотношение енолацетатов в смеси (IX) соответствовало соотношению структурно-изомерных енолят-анионов в исходной смеси и не менялось



сколько-нибудь значительно за счет обратимой изомеризации в процессе обработки, мы использовали второй независимый метод анализа. Он заключался в обработке раствора енолят-анионов тяжелой водой в буферных условиях, при которых не происходил изотопный обмен атомов водорода при углеродных атомах. Образование лишь монодейтерированных кетонов (VII) и (VIII) доказывает, что изотопный обмен во время обработки не происходит. Распределение дейтерия в монодейтерированных кетонах можно определить масс-спектрометрически, например:



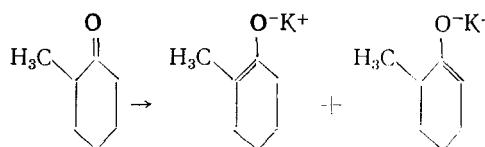
Совпадение результатов обоих методов анализа в ряде случаев³ дало нам основание считать, что каждым из них можно определить соотношение количеств енолят-анионов с точностью до $\pm 5\%$.

3. Получение енолят-анионов и равновесие между ними

Для получения растворов енолят-анионов в ДМЭ мы чаще всего использовали реакцию кетонов с такими основаниями, как трифенилметилкалий^{3, 8}, трифенилметиллитий^{3, 4}, диэтиламид лития^{4, 9} и гидрид натрия³. При реакции с любым из этих оснований взятое количество кетона может полностью превратиться в смесь соответствующих енолят-анионов. Однако на самом деле наиболее быстрыми оказались реакции с участием диэтиламида лития (в присутствии следов трифенилметана как индикатора) или растворимых производных трифенилметила. Эти реакции можно проводить как титрование, добавляя кетон до тех пор, пока совершенно не исчезнет красная окраска раствора, обусловленная

наличием трифенилметильных анионов. Реакция с нерастворимым гидридом натрия шла гораздо медленнее и иногда требовалось время порядка 12 часов или более, чтобы выделилось теоретическое количество водорода.

Гидрид натрия обычно неприменим в случае метилкетонов из-за конкурирующей реакции альдольной конденсации. Однако альдольная конденсация не являлась помехой при получении енолят-анионов добавлением кетона к раствору сильного основания, такого как трифенилметиллитий. При использовании таких сильных оснований удается достигнуть количественного выхода енолят-анионов, тогда как при применении более слабых оснований, например *трет*-бутилата калия¹⁰, эти превращения происходят лишь частично:



Основание и растворитель

Превращение в енолят-анионы, %

$\text{Ph}_3\text{C}^- \text{K}^+$ в ДМЭ	100
$(\text{CH}_3)_3\text{C}^- \text{O}^- \text{K}^+$ в ДМЭ (без спирта)	50–60
$(\text{CH}_3)_3\text{C}^- \text{O}^- \text{K}^+$ в $(\text{CH}_3)_3\text{CO}-\text{H}$	13–15

В растворе, полученном прибавлением одного (или менее) молярного эквивалента кетона к одному эквиваленту трифенилметилкалия (или трифенилметиллития) в аprotонном растворителе, отсутствует равновесие между анионами. Существование кинетического контроля реакции при образовании енолят-анионов было доказано тем, что при введении в реакцию смеси недейтерированного и полидеятерированного кетонов

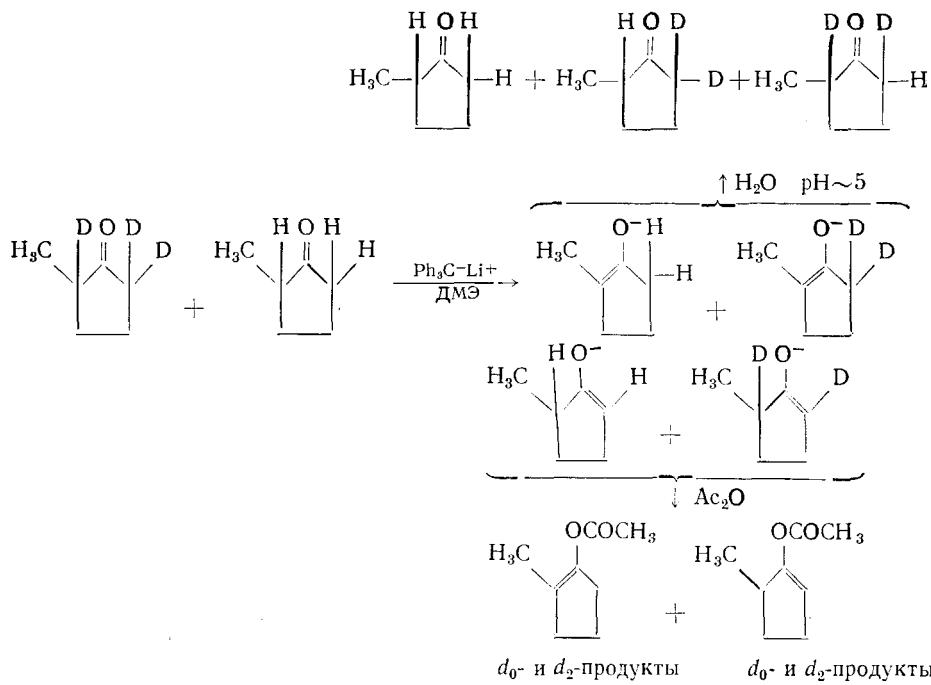


ТАБЛИЦА 1

Состав смесей енолят-анионов, полученных в 1,2-диметоксиэтане из кетонов и металлических производных трифенилметила

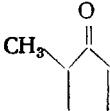
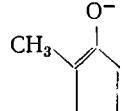
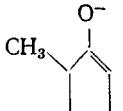
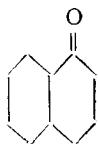
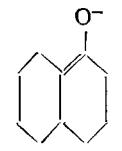
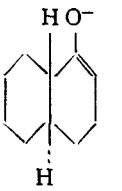
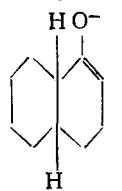
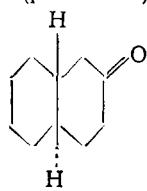
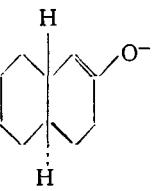
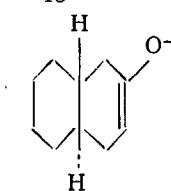
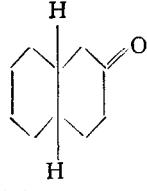
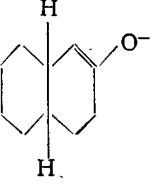
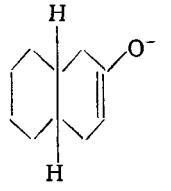
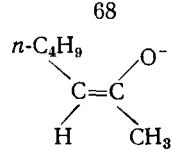
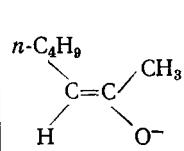
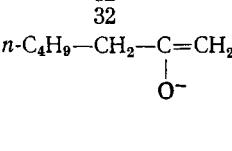
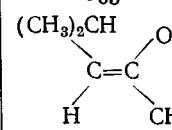
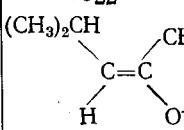
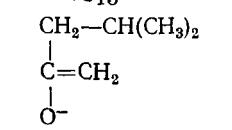
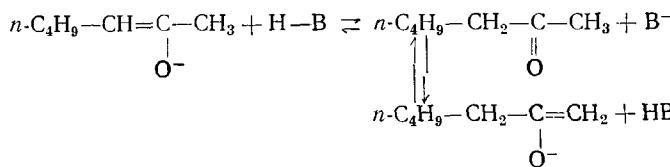
Кетон, катион и характер условий реакции	Содержание енолят-анионов в смеси, %		
			
K^+ (кинетический контроль)	55		45
K^+ (равновесие)	78		22
Li^+ (кинетический контроль)	28		72
Li^+ (равновесие)	94		6
			
Li^+ (кинетический контроль)	10	68	22
Li^+ (равновесие)	66	21	13
			
Li^+ (кинетический контроль)	13		87
Li^+ (равновесие)	53		47
			
Li^+ (кинетический контроль)	68		32
Li^+ (равновесие)	68		32
$n-C_4H_9-CH_2-CO-$ $-CH_3$			
K^+ (кинетический контроль)	37	9	54
K^+ (равновесие)	46	12	42
Li^+ (кинетический контроль)	25 или менее ~65	5 или менее ~22	70 или более ~13
Li^+ (равновесие)	$(CH_3)_2CH-C(=O)-CH_2$ 	$(CH_3)_2CH-C(=O)-CH_2$ 	$CH_2-CH(CH_3)_2$ 

ТАБЛИЦА 1 (окончание)

Кетон, катион и характер условий реакции	Содержание енолят-анионов в смеси, %		
K^+ (равновесие)	18 	7 	75
$(CH_3)_2CH-CO-CH_2CH_3$			
K^+ (равновесие)	12	>98	>1
Li^+ (равновесие)	<1		
$(C_2H_5)_2CH-CO-$ $-CH_2C_2H_5$			
K^+ (равновесие)	3	49	48
$C_6H_5CH_2-CO-CH_3$			
K^+ (равновесие)	>98 (стереохимия не изучена)		<2

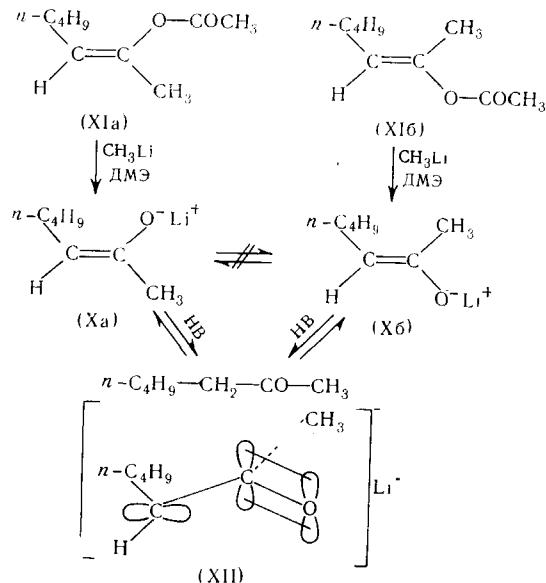
распределение дейтерия в продуктах реакции отличалось от статистического⁴. Если же к одному молярному эквиваленту производного трифенилметила добавляли более одного эквивалента кетона, так что присутствовал избыток свободного кетона, который является донором протона, то между енолят-анионами все же устанавливалось равновесие. Это было доказано статистическим распределением дейтерия в продуктах, полученных из эквимолярной смеси недейтерированного и полидейтерированного кетона⁴ (см. схему на стр. 1877).

Дальнейшее изучение показало, что в присутствии донора протона равновесие между енолятами лития устанавливалось намного медленнее, чем равновесие между енолятами калия^{4, 11-14}; время установления равновесия между енолятами лития часто достигало 30 мин. при избытке кетона, равном 20 или более молям. Состав смесей енолят-анионов, полученных в условиях кинетического контроля реакции, часто значительно отличается от состава равновесной смеси (табл. 1). Очевидно в смесях енолят-анионов, полученных в условиях кинетического контроля, содержание енолятов, менее замещенных у анионного центра, больше, чем в равновесных смесях. Это показывает, что при действии сильного основания менее пространственно затрудненные α -протоны отщепляются быстрее*. Необходимость применения избытка кетона или какого-либо другого донора протонов для достижения равновесия между енолят-анионами указывает на то, что взаимное превращение анионов осуществляется через свободный кетон; как в следующем примере, где НВ означает донор протона, обладающий по крайней мере такой же кислотностью, как неионизированный кетон ($pK_a \sim 25$):

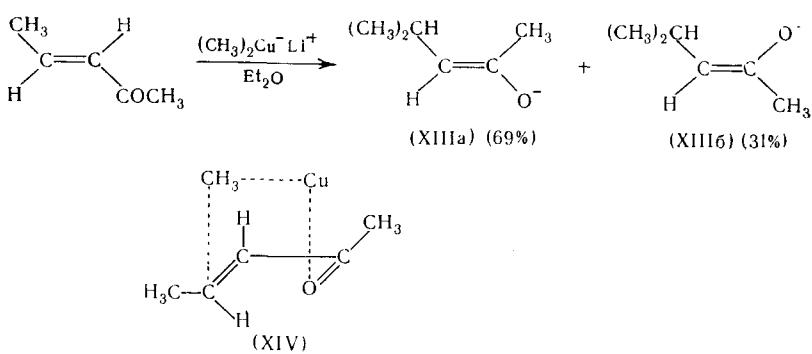


* Изучение взаимодействия со слабыми основаниями в водных растворах см. ¹⁵.

Представляет интерес также вопрос об установлении равновесия между стереоизомерными енолят-анионами, например, X. Как и в случае структурно-изомерных енолятов, было найдено, что в отсутствие донора протона ни тот, ни другой из стереоизомерных енолятов лития (X) не изомеризуются при 73° по крайней мере в течение 40 мин.¹⁶. Следовательно, энергетический барьер для преодоления перекрытия орбиталей (как в XIII) в анионе енолята лития должны быть значительными

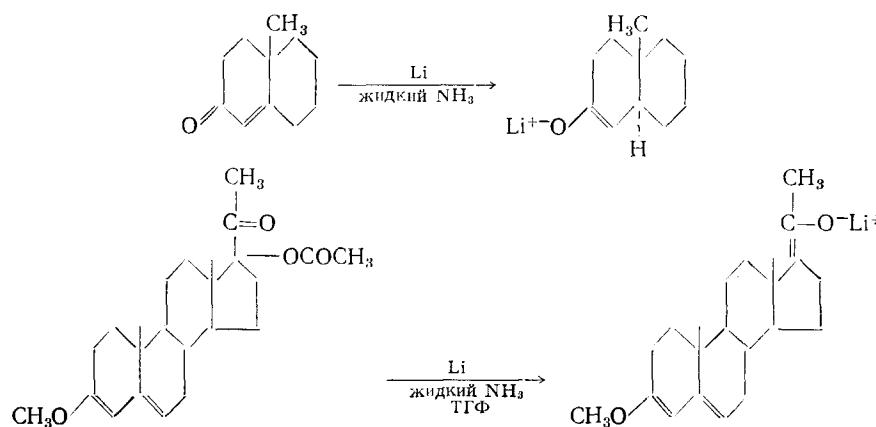


Способность енолят-анионов сохранять свою конфигурацию в отсутствие доноров протона позволяет определять стереохимическое строение енолят-анионов, получающихся при других реакциях. Например, превращением енолятов в соответствующие енолацетаты удалось показать, что содержание стереоизомеров в смеси анионов (XIII), полученной при сопряженном присоединении метилмеди к ненасыщенному кетону, равно приведенному на схеме. Этот результат не согласуется с предполагаемым образованием циклического шестицентрового переходного состояния XIV, т. к. в этом случае должен был бы получиться лишь *цис*-еноят-анион (XIIIb)¹⁷ (см. также⁷).



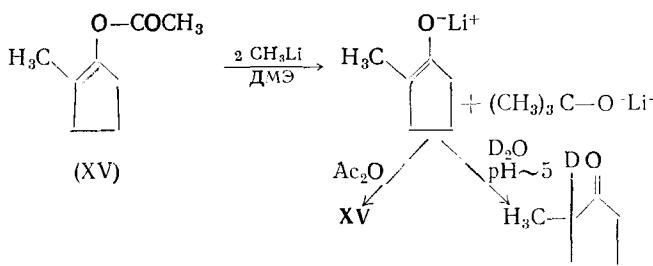
4. Получение индивидуальных енолят-анионов

Из предыдущего обсуждения ясно, что при взаимодействии кетонов с сильными основаниями как при кинетическом контроле реакции, так и при наличии равновесия обычно получается смесь енолят-анионов. Однако очевидно также, что если бы в отсутствие доноров протонов образовалась не смесь, а лишь один из енолят-анионов, то он не изомеризовался бы в течение времени (по крайней мере несколько часов), необходимого для того, чтобы использовать анион в последующих реакциях. Существуют два основных способа получения индивидуальных структурных изомеров енолят-анионов. Первый общий способ заключается в восстановления α , β -ненасыщенных кетонов^{13, 14}, α -галоген- или α -ацетокси-кетонов¹⁴, а также α -хлормеркуркетонов¹¹ металлом в жидком аммиаке:



Енолят-анионы, полученные таким способом, для идентификации превращали в соответствующие продукты С-алкилирования.

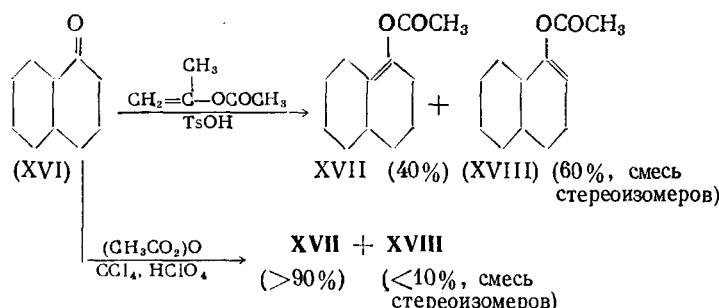
Второй метод получения индивидуальных енолят-анионов заключается в прибавлении одного молярного эквивалента енол-ацетата (например, XV) к раствору двух молярных эквивалентов метиллития^{4, 16}. На практике к раствору метиллития добавляют небольшое количество трифенилметана в качестве индикатора.



Енол-ацетат прибавляют до полного исчезновения красной окраски индикатора — трифенилметиланиона. Как было отмечено выше, этот метод можно использовать для получения не только индивидуальных структурных изомеров, но и индивидуальных стереоизомерных енолят-анионов (например, XIa, XIb), что невозможно при применении метода восстановления.

Каждый из этих методов получения индивидуальных енолят-анионов требует применения чистых исходных продуктов заданного строения. Следовательно, каждый метод ограничен возможностью получения чистых исходных соединений в количествах, необходимых для синтеза.

Для получения енол-ацетатов используют обычно два метода^{3, 18, 19}. При реакции кетона (например, XVI) с изопропенилацетатом в присутствии катализитических количеств *p*-толуолсульфокислоты получается смесь енол-ацетатов. Но поскольку менее замещенный у двойной связи енол-ацетат образуется быстрее^{3, 18}, реакцию можно остановить на стадии, когда это производное является основным продуктом¹⁶.



Если кетон (XVI) обрабатывать уксусным ангидрилом в присутствии катализитических количеств хлорной или *p*-толуолсульфокислоты, то получается равномерная смесь енол-ацетатов, в которой преобладает изомер, более замещенный у двойной связи^{3, 16}. В табл. 2 приведен состав равновесных смесей некоторых енол-ацетатов^{3, 16}. Во многих случаях обычной фракционной перегонкой таких смесей можно получить более высокозамещенный енол-ацетат с чистотой, достаточной для дальнейшего использования его в синтезе. Разумеется, любой нежелательный изомер после такого разделения можно снова превратить в равновесную смесь.

Выделение чистых образцов енол-ацетатов, менее замещенных у двойной связи, из смесей, в которых они содержатся в количестве 50—60%, представляет более сложную проблему. Для этого применяют реакцию с надкислотами, которые быстрее реагируют с высокозамещенными изомерами (например, XVII) с образованием продуктов (XIX), отделяющихся от желаемых енол-ацетатов (XVIII) простой перегонкой^{9, 16}. Хотя этот способ является весьма эффективным, он имеет тот недостаток, что нежелательный изомер енол-ацетата превращается в продукт (XIX), который нельзя возвратить в синтетическую схему:

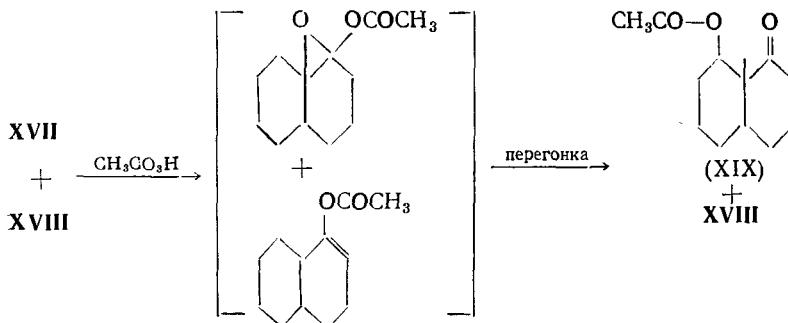
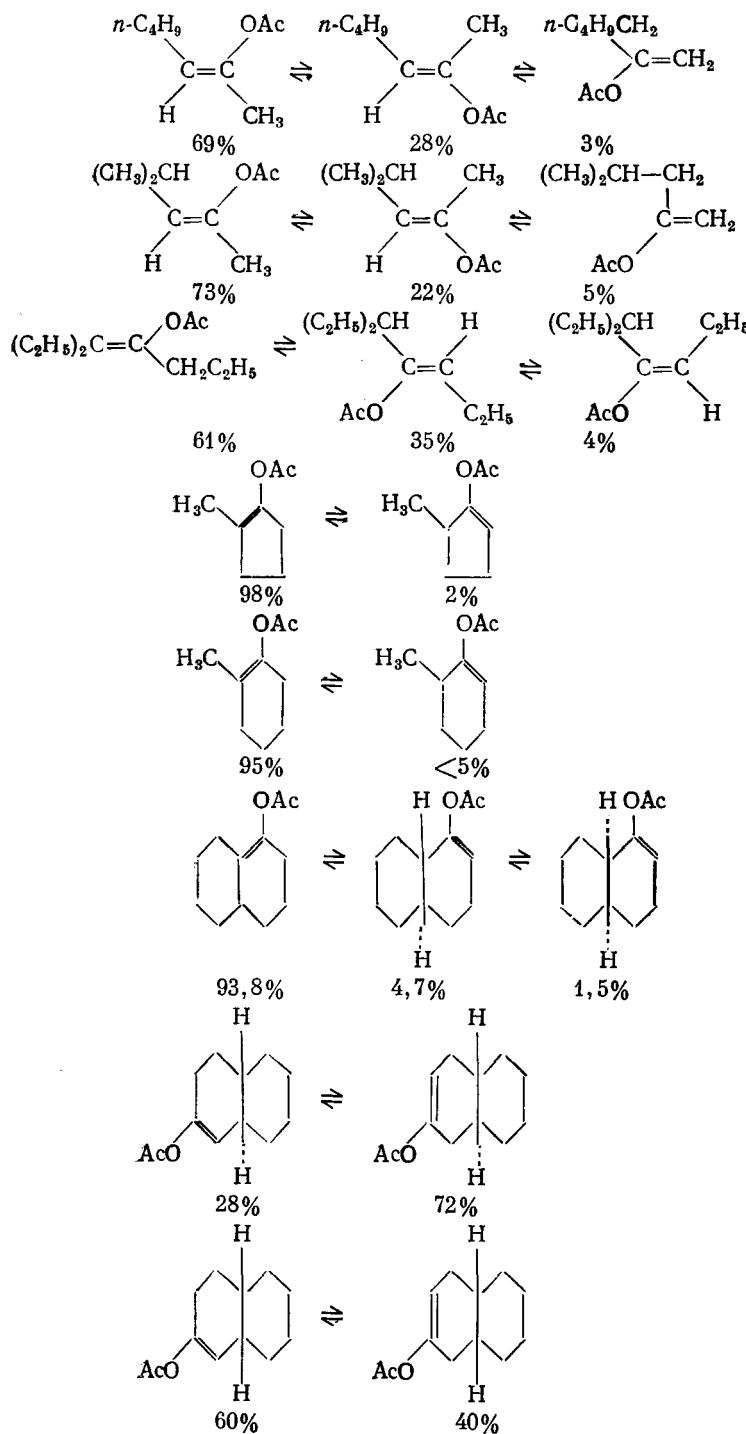


ТАБЛИЦА 2

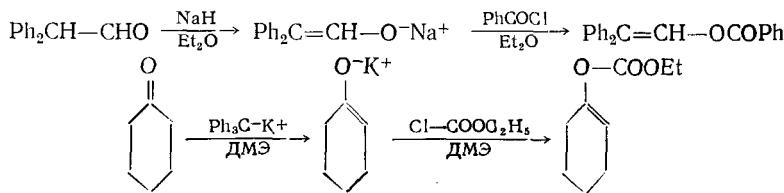
Состав равновесных смесей анионов-енолятов, полученных из чистых образцов при 100°



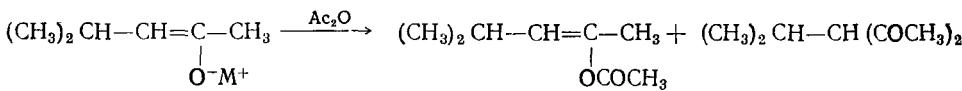
Таким образом, индивидуальные енолят-анионы можно получить как енолацетатным, так и восстановительным методами, если доступны необходимые исходные соединения. Вследствие трудности получения исходных соединений, эти методы ограниченно пригодны для получения енолятов, менее замещенных у двойной связи; в этих случаях часто используют введение активирующей группы (как в V) или реже, промежуточное образование енаминов^{20, 21}.

5. Ацилирование енолят-анионов

Выше отмечалось, что реакция раствора енолят-аниона с избытком уксусного ангидрида приводит к образованию только О-ацилированных продуктов, несмотря на то, что резонансно-стабилизированный анион может, в принципе, ацилироваться как по кислороду, так и по углероду. Способность к образованию О-ацилированных продуктов свойственна не только уксусному ангидриду, как видно из следующих примеров, в которых ацилирующими агентами являются хлористый бензо-ил^{22, 23} и этилхлорформиат²⁴:



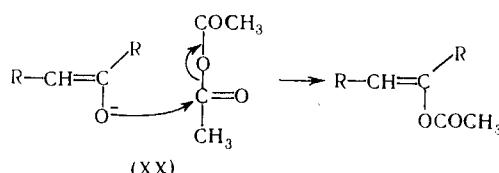
Хотя причины преимущественного О-ацилирования по сравнению с С-ацилированием пока неясны, мы недавно нашли¹⁷, что изменение природы катиона и растворителя все же оказывает влияние на направление реакции ацилирования. Экспериментальные данные, приведенные в табл. 3, позволяют предположить, что использование растворителей и катионов, способствующих образованию тесной ионной пары (или ковалентной связи) между енолят-анионом и катионом, благоприятствует С-ацилированию.



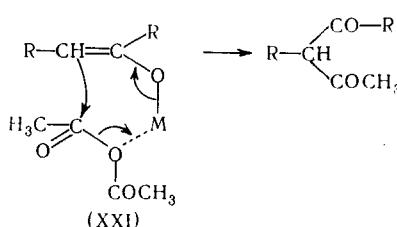
Катион M^+	Раствори- тель	Состав смеси продуктов реакции	
		%	енол
Li^+	ДМЭ	>99	<1
Li^+	Et_2O	94	6
$+MgBr$	Et_2O	52	48

Если дальнейшее исследование подтвердит это предположение, то можно утверждать, что свободный енолят-анион всегда ацилируется по кислороду (место более высокой электронной плотности), как в случае **XX**, в то время как ковалентная связь кислород — металл служит как бы внутримолекулярным электрофильным катализатором, как в **XXI**, ацилирования по углероду. Мы надеемся, что эксперименты, проводящиеся в настоящее время, подтвердят эту гипотезу большим числом данных.

Разделенная растворителем ионная пара

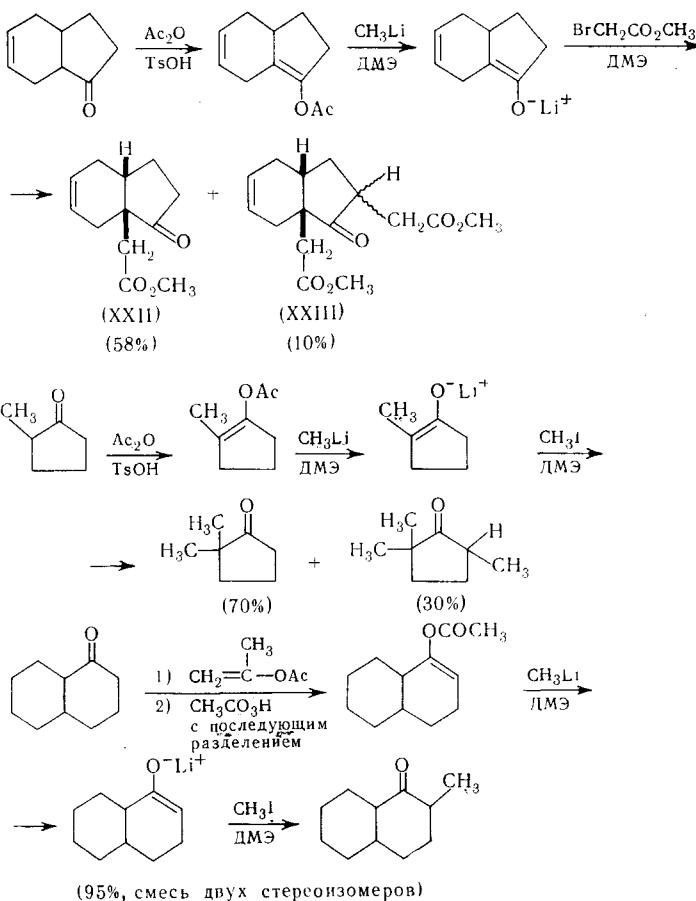


Ковалентная связь
О-М или тесная
ионная пара



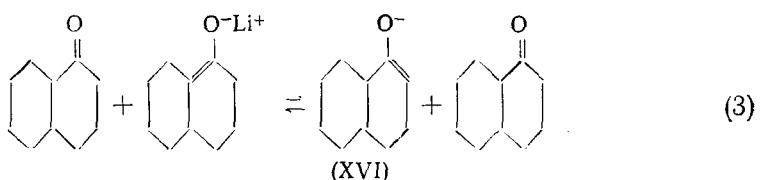
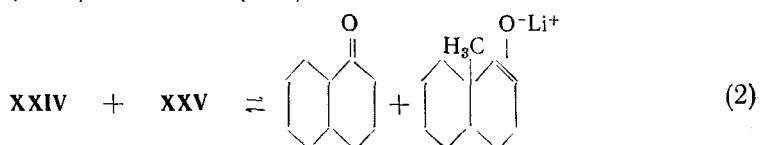
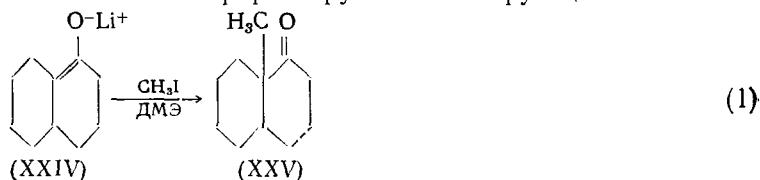
6. Алкилирование енолят-анионов

В отличие от реакций ацилирования взаимодействие енолят-анионов в растворе с обычными алкилирующими агентами приводит к преимущественному образованию продуктов С-алкилирования. Примеры, приведенные ниже, иллюстрируют получение и алкилирование некоторых индивидуальных енолят-анионов^{16, 25}.

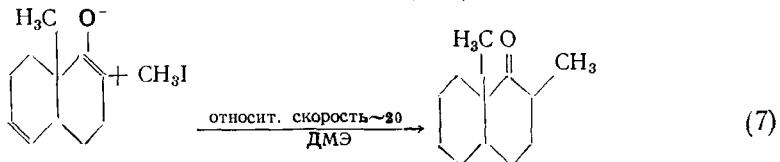
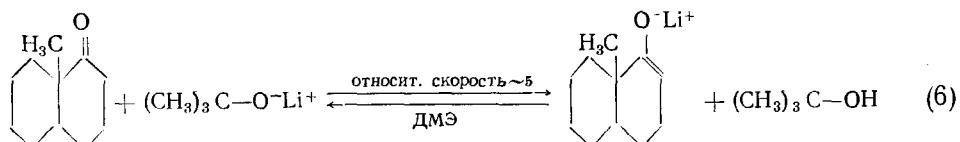
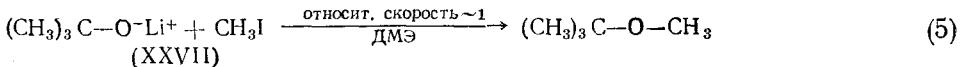
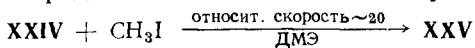


Реакция алкилирования кетонов обычно сопровождается побочным образованием продуктов диялкилирования²⁶ (например, XIII), поэтому возникает еще одна проблема, связанная с получением индивиду-

альных енолят-анионов для алкилирования. Хотя исходный енолят-анион (XXIV) не изомеризуется в отсутствие доноров протонов, сравниваемых по кислотности с кетонами, в результате реакции (1) енолята с алкилирующим агентом в реакционной смеси появляется неионизированный кетон — продукт алкилирования (XXV). Следовательно, во время реакции алкилирования возможна обратимая изомеризация енолятов (уравнения 2 и 3), которая будет происходить до тех пор, пока все взятое количество енолята не прореагирует с алкилирующим агентом.

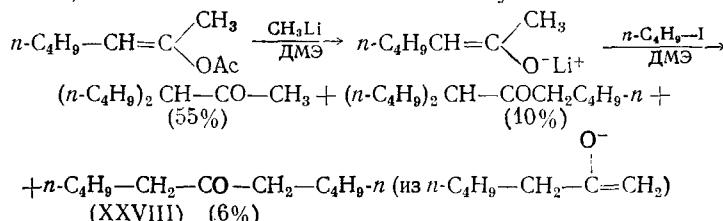


В случае енолятов лития в растворе 1,2-диметоксиэтана эти равновесия (уравнения 2 и 3) устанавливаются столь медленно, что не обнаруживается никаких «неправильных» продуктов алкилирования (полученных из аниона XXVI) при использовании таких алкилирующих агентов, как метилиодид или метилбромоацетат ^{16, 25}. Однако в случае енолят-анионов, полученных из енол-ацетатов, в растворе присутствует второе основание — трет.-бутилат лития (XXVII), и именно это основание в первую очередь ответственно за побочную реакцию диалкилирования.



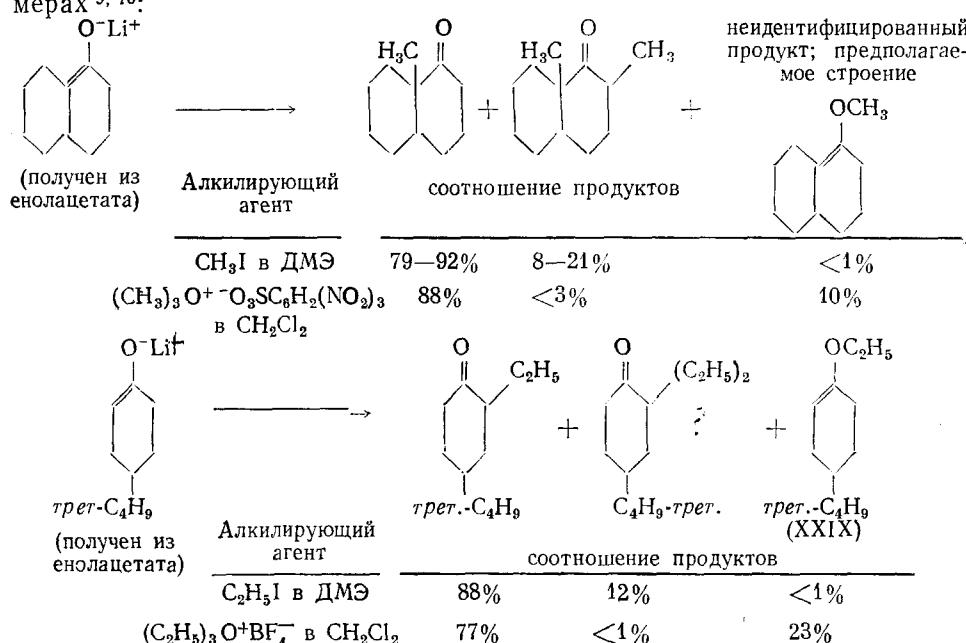
Из сопоставления относительных скоростей реакций 4—7, следует, что малая скорость взаимодействия трет.-бутилата лития с алкилирующим агентом (5) является основной причиной образования продуктов диалкилирования. Побочная реакция диалкилирования может быть све-

дена к минимуму, если контролировать время реакции, т. е. прекращать ее сразу после завершения основной стадии (4); проводить реакцию алкилирования в относительно разбавленном ($\approx 0,1 M$) растворе или применять активные алкилирующие агенты. При понижении активности алкилирующего агента становится заметной не только побочная реакция, приводящая к образованию продуктов диалкилирования (5 и 7), но и обратимое взаимодействие исходного енолята с продуктом алкилирования (2 и 3). Эта проблема, проиллюстрированная следующим примером¹⁶, возникает всегда при алкилировании индивидуального енолят-аниона, независимо от способа его получения:



В случае енолятов лития такое равновесие устанавливается достаточно медленно, так что образование «неправильного» моноалкилированного продукта (XXVIII) не представляет серьезного осложнения при применении *n*-алкилиодидов в качестве алкилирующих агентов и, как уже было отмечено, эта трудность исчезает при применении других алкилирующих агентов, сравнимых по активности с иодистым метилом.

При использовании более активных алкилирующих агентов — солей триалкилоксония — не возникает даже проблема диалкилирования, вероятно, потому, что и енолят-анион (4), и *трет*-бутилат-анион (5) алкилируются солями оксония очень быстро. Это видно на следующих примерах^{9, 16}:

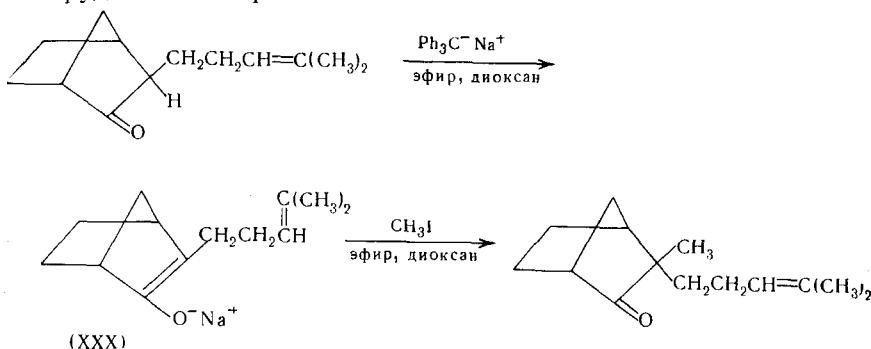


Хотя применение солей триалкилоксония устраняет диалкилирование, однако эти активные алкилирующие агенты дают некоторое количество продуктов О-алкилирования^{9, 27, 28}, например, XXIX. Таким образом, вероятно, можно сделать вывод, что когда алкилирующие агенты

ты становятся достаточно активными, нарушаются обычная тенденция енолят-анионов превращаться в С-алкилированные кетоны, а не в менее стабильные эфиры енолов. Реакционноспособные алкилирующие агенты, подобно упоминавшимся выше ацилирующим агентам, стремятся атаковать енолят-анион по кислородному атому — месту наибольшей электронной плотности. Конкурирующее образование продуктов О- и С-алкилирования отмечалось также²⁹ и в том случае, когда в качестве алкилирующего агента использовался бензилхлорметиловый эфир. В настоящее время изучается вопрос, будет ли меняться соотношение продуктов С- и О-алкилирования при изменении природы растворителя и катиона, как в случае ацилирования енолят-анионов.

7. Стереохимия алкилирования енолят-анионов

В тех случаях, когда алкилирование енолят-анионов, например, аниона (XXX) приводит к образованию кетонов с относительно жесткой структурой, алкилирующий агент обычно атакует енолят-анион с наименее затрудненной стороны:

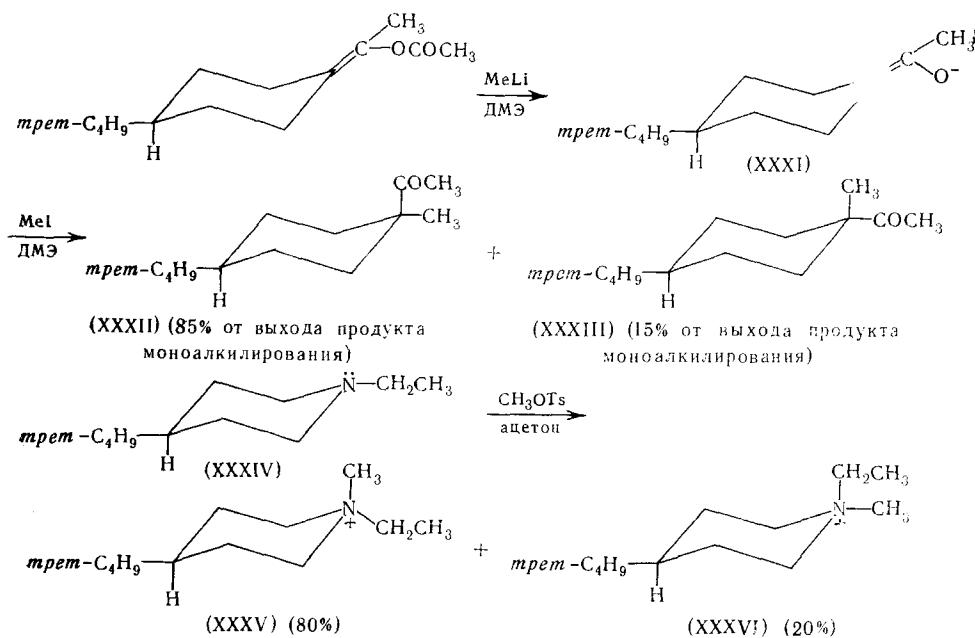


Однако, если и енолят-анион, и продукт алкилирования обладают достаточно «гибкой» структурой на стереохимический результат алкилирования^{*} могут влиять как конформационные факторы, так и стерические препятствия подходу аниона³¹. Стереохимия алкилирования изучалась обычно на примере циклических кетонов с тем, чтобы использовать известные данные о конформационных эффектах и пространственных взаимодействиях.

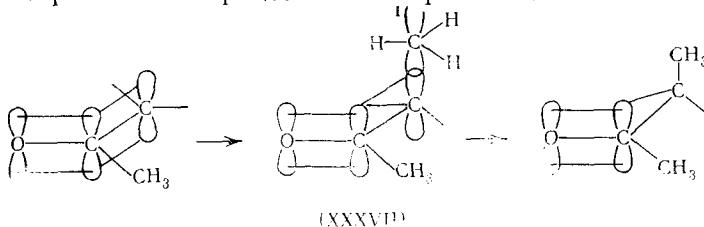
Представляет интерес реакция алкилирования⁹ енолят-аниона (XXXI), в циклогексановое кольцо которого входит только один углеродный атом системы аниона, подвергающийся алкилированию, и поэтому можно, по крайней мере частично, избежать конформационных эффектов, возникающих в тех случаях, когда оба атома углерода совершенно плоской системы енолят-аниона являются частью кольца. Изучение этой реакции³² показывает, что введение метильной группы в экваториальное положение^{**} с образованием **XXXII** происходит примерно в 6 раз быстрее, чем в аксиальное (с образованием **XXXIII**). Для сравнения можно указать, что при метилировании третичного амина (XXXIV) получается смесь продуктов, причем образование продукта (XXXV) с аксиальной метильной группой происходит приблизительно в 4 раза быстрее, чем продукта (XXXVI) с экваториальной метильной группой^{33, 34}.

* Обзоры по стереохимии реакции алкилирования см.^{19, 31}.

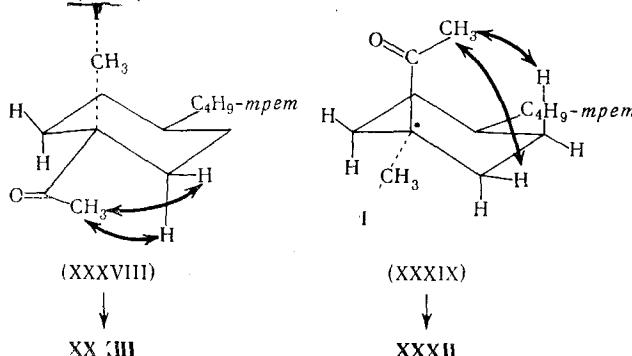
**При метилировании енолят-анионов производных циклогексанона также наблюдалось преимущественное образование продукта с экваториальной метильной группой



Так как в этих двух реакциях алкилирования пространственные взаимодействия между входящей метильной группой и атомами циклогексанового и пиперидинового кольца должны быть одинаковыми, представляется вероятным, что наблюдаемые стереохимические различия вызваны разными пространственными требованиями заместителей в соответствующих положениях. В частности, алкилирование енолят-аниона должно быть энергетически более выгодно в том случае, когда появляющаяся карбонильная группа остается в плоскости, перпендикулярной к образующейся C—C-связи между енолятом и алкилирующим агентом (схема XXXVII). Только при таком геометрическом расположении взаимодействие π -орбитали карбонильной группы с p -орбиталью α -атома углерода сохраняется в процессе алкилирования.



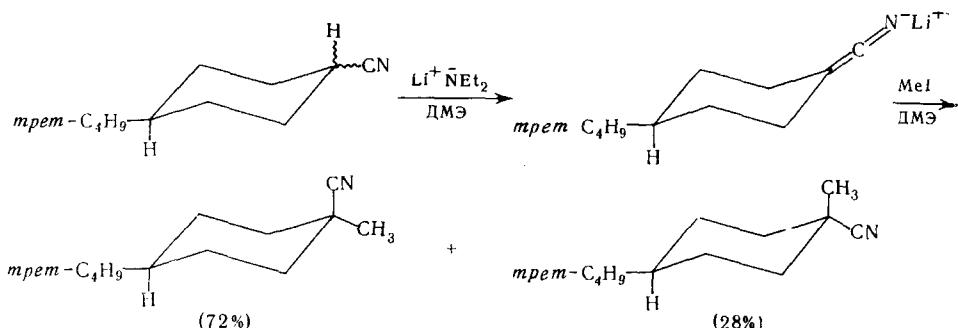
С учетом этого стереоэлектронного условия переходные состояния реакций метилирования енолят-аниона (XXXI) можно представить структурами (XXXVIII) и (XXXIX).



В этих моделях пространственные взаимодействия с метильной группой ацетильного остатка (указаны жирными стрелками), по-видимому, сильнее проявляются в переходном состоянии (XXXVIII), когда метильная группа вступает в аксиальное положение.

Такое различие не возникает при алкилировании этиламина (XXXIV), так как в этом случае не требуется особой ориентации N-этильной группы.

Для проверки этой гипотезы было изучено ⁹ метилирование нитрила 4-бутилциклогексанкарбоновой кислоты в сравнимых условиях

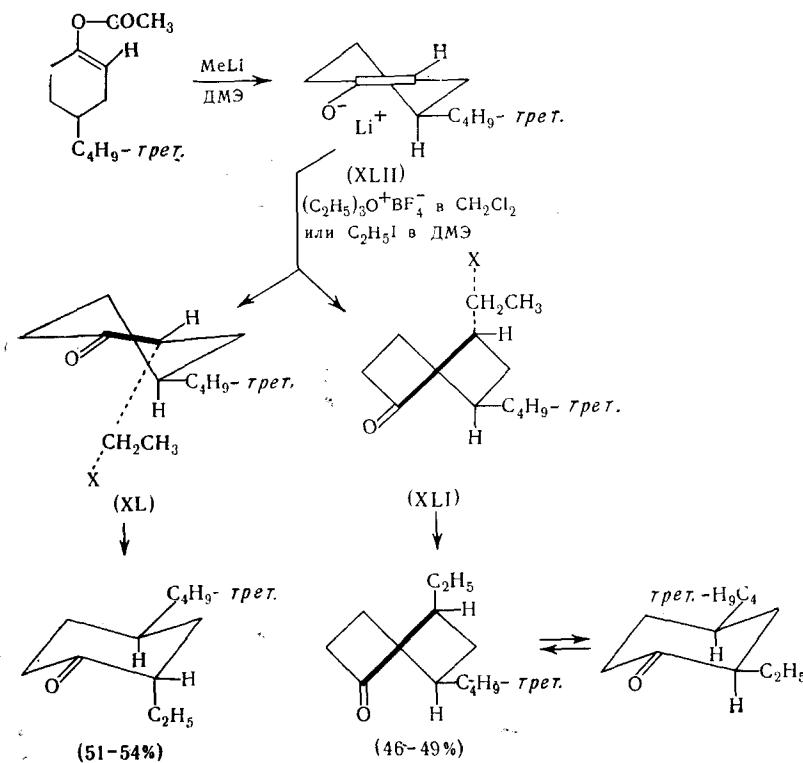


Казалось бы, сравнительно маленькая линейная нитрильная группа не должна подвергаться пространственным воздействиям типа указанных на схемах (XXXVIII), (XXXIX), и, следовательно, можно было ожидать, что при алкилировании будут наблюдаться те же стереохимические закономерности, что и в случае амина (XXXIV). В действительности же стереохимический результат алкилирования нитрила совпал со стереохимическим результатом алкилирования енолята кетона (XXXI), т. е. введение экваториальной метильной группы происходило примерно в три раза быстрее, чем введение аксиальной метильной группы. Эти результаты позволяют думать ³³, что при C-алкилировании связывание метильной группы с углеродом в переходном состоянии является более прочным, чем связывание метильной группы с азотом в пространственно незатрудненном переходном состоянии N-алкилирования. Следовательно, в случае C-алкилирования входящая пятоикоординационная метильная группа находится ближе к субстрату, и ее эффективный объем больше.

Хотя общие пространственно-электронные требования при алкилировании енолят-анионов, производных циклогексанона также удовлетворительно изображаются схемой (XXXVII), однако в результате такого взаимодействия продукт алкилирования сначала образуется в конформации или неправильного кресла (см. XL), или несколько скрученной ваннны (см. XLI). Тот факт, что при алкилировании енолята (XLI) получаются почти одинаковые количества этих изомерных продуктов алкилирования в условиях, при которых не происходит их эпимеризация ⁹, показывает, что энергии переходных состояний (XL) и (XLI) примерно одинаковы ³⁵ *. Этот результат согласуется с прежними наблюдениями ³⁶, что при алкилировании 2-алкил-*n*-*трет.*-бутилциклогексанонов полу-

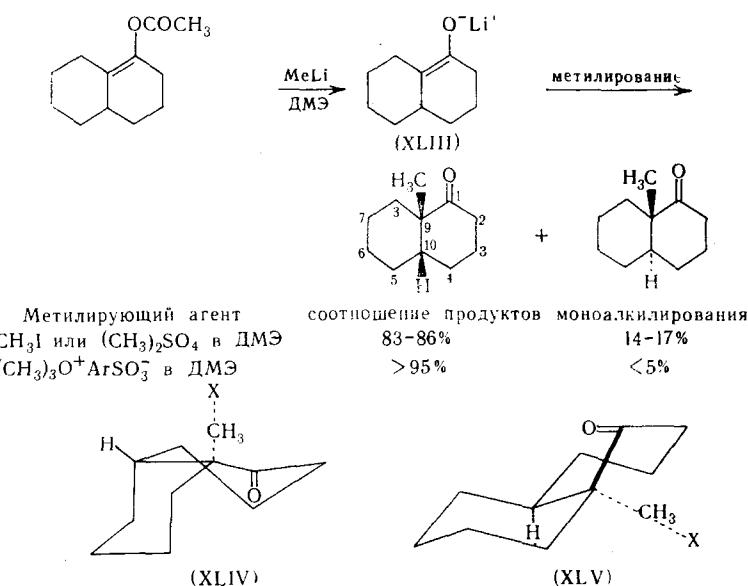
* Изучение системы 2-алкил-4-*трет.*-бутилциклогексанона показывает, что разность свободных энергий кетонов, имеющих конформацию кресла или скрученной ваннны (~ 3 ккал), значительно меньше разности энергий конформаций кресла и ваннны циклогексана (~ 6 ккал).

чается смесь продуктов алкилирования с незначительным преобладанием стереоизомера, соответствующего переходному состоянию типа «частично скрученной ванны», т. е. (XL1). Наши данные показывают далее, что эти прежние наблюдения³⁶ нельзя объяснить каким-то неблагоприятным взаимодействием с алкильным заместителем в положении 2, проявляющимся в начале реакции алкилирования:

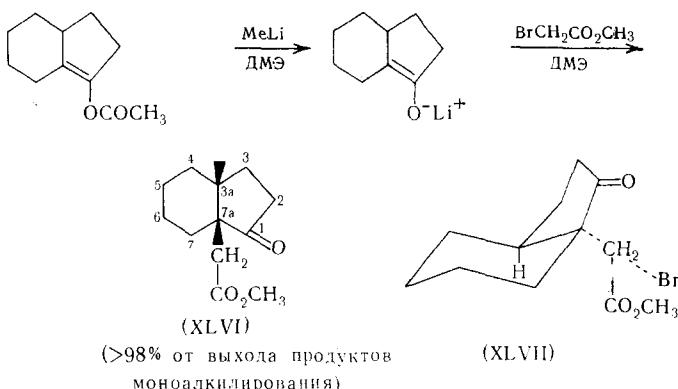


Алкилирование полициклических производных циклогексанона по ангуллярному атому углерода изучено достаточно широко³¹, поскольку эта реакция имеет важное значение для синтеза стероидов и терпенов. Как правило, алкилирование производных декалона-1, содержащих защитную группу в положении 2, приводит к получению смеси стереоизомерных 9-алкил-декалонов-1, с преобладанием декалона с *цис*-сочленением колец. Используя енолацетатный метод, мы показали¹⁶, что это обобщение справедливо даже для енолят-аниона (XLIII), в котором защитная группа отсутствует.

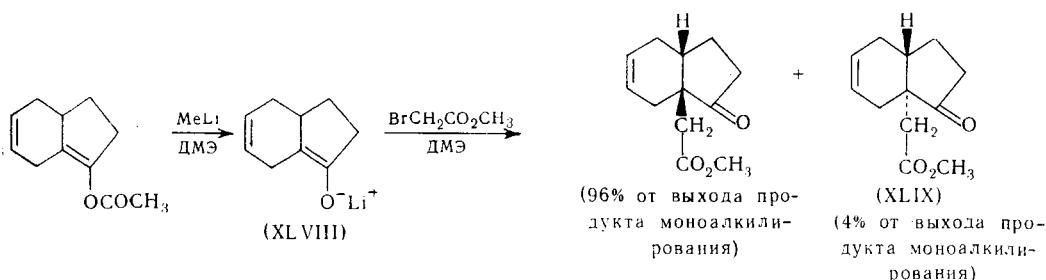
Замечено, что доля продукта с *цис*-сочленением колец повышается при использовании очень активного алкилирующего агента — тринитробензолсульфоната триметилоксония. Переходное состояние этой реакции можно представить либо в виде деформированного кресла (XLIV), либо в виде частично скрученной ванны (XLV). Как в том, так и в другом случае входящая метильная группа занимает экваториальное положение по отношению ко второму циклогексановому кольцу в соответствии с наиболее предпочтительным направлением алкилирования моноциклического енолят-аниона (XXXI).



Мы изучили²⁵ также стереохимию алкилирования следующего низшего гомолога пергидроинданона по ангулярному атому углерода. В этом случае весьма предпочтительным является образование *цис*-продукта (XLVI), что можно объяснить существованием переходного состояния (XLVII), в котором карбометоксиметильная группа вступает в экваториальное положение по отношению к циклогексановому кольцу:



Было найдено^{37, 38}, что введение в систему декалона-1 $\Delta^{6,7}$ -двойной связи повышает долю продукта алкилирования по С-9, имеющего *транс*-сочленение колец. Введение аналогичной $\Delta^{5,6}$ -двойной связи в 1-кетопергидроинданон повышает стабильность *транс*-конденсированного кетона по сравнению с соответствующим *цис*-изомером, в результате чего равновесная смесь содержит приблизительно одинаковое количество обоих изомеров^{39, 40}. Хотя при алкилировании ненасыщенного енолят-аниона (XLVIII) и были получены²⁵ небольшие количества *транс*-изомера (XLIX), однако эта реакция явно не является удовлетворительным синтетическим путем получения производных 7-алкилтранспергидроинданона.



ЛИТЕРАТУРА

1. A. J. Parker, Quart. Rev. (London), **16**, 163 (1962).
2. A. J. Parker, Adv. Org. Chem., **5**, 1 (1965).
3. H. O. House, V. Kramer, J. Org. Chem., **28**, 3362 (1963).
4. H. O. House, B. M. Trost, Там же, **30**, 1341 (1965).
5. H. J. Ringold, S. K. Malhotra, J. Am. Chem. Soc., **84**, 3402 (1962).
6. G. Subrahmanyam, S. K. Malhotra, H. J. Ringold, Там же, **88**, 1332 (1966).
7. S. K. Malhotra, F. Johnson, Там же, **87**, 5493 (1965).
8. H. O. House, V. Kramer, J. Org. Chem., **27**, 4146 (1962).
9. Неопубликованная работа совместно с B. A. Teftiller, H. D. Olmstead, T. M. Bare.
10. H. O. House, W. L. Roelofs, B. M. Trost, J. Org. Chem., **31**, 646 (1966).
11. D. Caine, Там же, **29**, 1868 (1964).
12. D. Caine, B. J. L. Huff, Tetrahedron Letters, **1966**, 4695.
13. G. Stork, P. Rosen, N. Goldman, R. V. Coombs, J. Tsuji, J. Am. Chem. Soc., **87**, 275 (1965).
14. M. J. Weiss, R. E. Schaub, G. R. Allen, мл., J. F. Polletto, C. Pidacks, R. B. Conrow, C. J. Coscia, Tetrahedron, **20**, 357 (1964).
15. J. Warkentin, O. S. Tee, Chem. Commun., **1966**, 190.
16. H. O. House, B. M. Trost, J. Org. Chem., **30**, 2502 (1965).
17. H. O. House, W. L. Respass, G. M. Whitesides, Там же, **31**, 3128 (1966).
18. W. B. Smith, T. K. Chem., Там же, **30**, 3095 (1965).
19. B. E. Edwards, P. N. Rao, Там же, **31**, 324 (1966).
20. J. Szmuszkovicz, Adv. Org. Chem., **4**, 1 (1963).
21. G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, J. Am. Chem. Soc., **85**, 207 (1963).
22. H. O. House, D. J. Reif, Там же, **77**, 6525 (1955).
23. W. M. Muir, P. D. Ritchie, D. J. Lyman, J. Org. Chem. **31**, 3790 (1966).
24. Неопубликованная работа совместно с J. J. Riehl.
25. Неопубликованная работа совместно с C. J. Blankey.
26. J. M. Conia, Record Chem. Progr., **24**, 43 (1963).
27. G. J. Heiszwohl, H. Kloosterziel, Chem. Commun., **1966**, 51.
28. Т. А. Мастрокова, А. Э. Шипов, В. В. Абаяева, Е. Е. Кугучева, М. И. Кацаник, ДАН, **164**, 340 (1965).
29. C. L. Graham, F. L. McQuillin, J. Chem. Soc., **1963**, 4634.
30. E. J. Corey, R. Hartmann, P. A. Vatakencherry, J. Am. Chem. Soc., **84**, 2611 (1965).
31. L. Velluz, J. Valls, G. Nomine, Angew. Chem. Intern. Ed., **4**, 181 (1965).
32. R. E. Ireland, L. N. Mander, Tetrahedron Letters, **1964**, 3453.
33. H. O. House, B. A. Teftiller, C. G. Pitt, J. Org. Chem., **31**, 1073 (1966).
34. D. R. Brown, B. G. Hutley, J. McKenna, J. M. McKenna, Chem. Commun., **1966**, 719.
35. N. L. Allinger, H. M. Blatter, L. A. Freiberg, F. M. Karkowski, J. Am. Chem. Soc., **88**, 2999 (1966).
36. J. M. Conia, P. Brie, Tetrahedron Letters, **1964**, 2797.
37. W. S. Johnson, D. S. Allen, мл., R. R. Hindersinn, G. N. Sausen, R. Rapo, J. Am. Chem. Soc., **84**, 2181 (1962).
38. R. E. Ireland, J. A. Marshall, J. Org. Chem., **27**, 1615, 1620 (1962).
39. H. O. House, G. H. Rasmussen, Там же, **28**, 31 (1963).
40. H. O. House, R. G. Carlson, Там же, **29**, 74 (1964).

Технологический институт
Кембридж, Массачусетс