

УДК 547.387

КЕТЕНЫ *IN SITU* И ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ К НИМ*Ф. И. Лукницкий и Б. А. Вовси*

Статья посвящена методам генерирования кетонов *in situ*, особенностям их реакционного поведения, главным образом, в реакциях циклоприсоединения к соединениям, содержащим кратные связи. Обсуждаются также направления полимеризации кетонов *in situ*, связанные как со строением самих кетонов, так и со способами их получения. Библиография — 102 наименования.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение . . . . .	1072
2. Методы генерирования кетонов <i>in situ</i> . . . . .	1073
3. Циклоприсоединение кетонов <i>in situ</i> . . . . .	1077
4. Циклическая ди- и тримеризация . . . . .	1084

## 1. Введение

Со времени первого упоминания о кетенах в работах Уилсмора<sup>1</sup>, а также Штаудингера с сотр.<sup>2</sup> прошло более 60 лет, однако сейчас насчитывается лишь несколько выделенных в индивидуальном состоянии стабильных представителей этого класса соединений: собственно кетен, диметил-, дифенил-, перфтордиметилкетены и некоторые другие. Особенно труднодоступны монозамещенные кетены.

В то же время число кетонов, не охарактеризованных в свободном виде, а используемых в качестве промежуточных продуктов — *in situ* — значительно больше.

Благодаря высокой реакционной способности кетены представляют значительный интерес для органического синтеза как в лабораторном, так и в промышленном аспекте. Поэтому химии кетонов, главным образом, простейшего из них, было посвящено несколько обзоров; из них — в последние годы — работы Лейси<sup>3</sup>, Кагана<sup>4</sup>, несколько ранее — Хенфорда и Зауера<sup>5</sup>, Кведбека<sup>6</sup>. Химии недокиси углерода был посвящен недавний обзор Дацкевича и Бейлина<sup>7</sup>.

Однако все упомянутые авторы не касались вопроса о реакционной способности (а также не систематизировали данные о методах генерации) кетонов *in situ*, которая порой отличается от реакционной способности кетонов, выделенных в свободном виде, причем в одних и тех же взаимодействиях.

Целью настоящего обзора является обобщение литературных сведений (по 1967 г. включительно), касающихся методов генерации кетонов *in situ* и их участия в реакциях циклоприсоединения\*. Ограничение, заключающееся в рассмотрении только этого типа реакций, объясняется тем, что именно в этих превращениях ярче всего проявляется специфическая реакционная способность кетонов *in situ*. В той же связи здесь обсуждаются реакции ди- и тримеризации, причем намеренно

\* Термин «циклоприсоединение» применен нами вследствие его широкого распространения в химической литературе, вместо более правильного, на наш взгляд, термина «циклообразование».

оставляется в стороне реакционная способность самих димеров, изложенная с достаточной полнотой в имеющихся обзорах по химии дикетена.

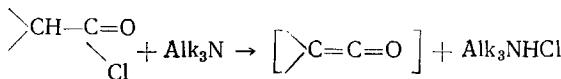
Отступление от этого общего принципа изложения будет сделано лишь при обсуждении механизма присоединения к кетенам (в том числе и к кетенам *in situ*), когда для лучшего понимания вопроса представляется целесообразным дать общее представление и о некоторых других реакциях присоединения кетенов, помимо циклоприсоединения.

Нам представляется также целесообразным рассмотрение кетенов, промежуточно возникающих в результате перегруппировки Вольфа<sup>8</sup> при фотолизе и термолизе диазокарбонильных соединений, ограничить исключительно реакциями циклоприсоединения к этим кетенам *in situ*, тем более что при осуществлении перегруппировки Вольфа в аprotонной среде некоторые кетены удается выделить и охарактеризовать в индивидуальном виде<sup>9,10</sup>.

В обзоре не рассматриваются также структурные аналоги кетена, например сульфены *in situ*, химии которых был посвящен недавний обзор Оплица<sup>11</sup>.

## 2. Методы генерирования кетенов *in situ*

Одним из ранних и наиболее распространенных способов генерации кетенов *in situ* является отщепление галоидоводородов от галоидангидридов кислот с атомом водорода в  $\alpha$ -положении при действии сильноосновных *трет.-аминов*<sup>12, 13</sup>:



Однако этот метод долгое время не использовался, так как сначала удалось выделить в виде мономера и применить далее в препаративных целях один лишь дифенилкетен. Другие же кетены, образующиеся таким способом, ди- и тримеризовались до выделения. Лишь в последние годы наметилась активизация поисков препартивного применения кетенов *in situ* с использованием различных компонентов-«перехватчиков».

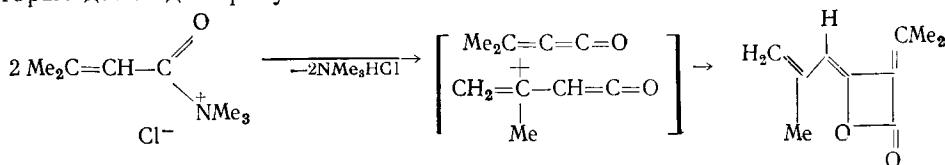
Дегалоидированием галоидангидридов моно- и дизамещенных уксусных кислот удалось генерировать и ввести без выделения в дальнейшие превращения многие кетены, не описанные в индивидуальном состоянии. Так, например, после неудачных попыток Штаудингера<sup>14</sup> выделить дихлоркетен термолизом дихлормалонового ангидрида, в литературе не было сведений об участии этого кетена в каких-либо взаимодействиях, пока в 1965 г. Стивенс с сотр.<sup>15</sup> не получили дихлоркетен в качестве промежуточного продукта из дихлорацетилхлорида и триалкиламина в присутствии циклопентадиена как перехватчика кетена *in situ*.

Аналогично Халл<sup>16</sup> получил дифторкетен.

Благодаря распространению такого способа генерации кетенов *in situ* на взаимодействие *трет.-аминов* с дихлорангидридами кислот типа  $\text{ClCO} - (\text{CH}_2)_n - \text{COCl}$  стали доступны и промежуточные *бис*-кетены<sup>17-21</sup>.

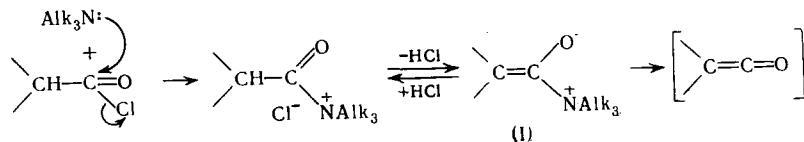
Промежуточное возникновение кетенов при взаимодействии *трет.-аминов* с хлорангидридами  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных кислот представляется маловероятным, поскольку  $\alpha$ -водородный атом в этом случае далеко не столь подвижен, как в замещенных ацетилхлоридах. Тем не менее, образование  $\beta$ -лактона при сольволизе четвертичной соли, полученной из хлорангидрида диметилакриловой кислоты и триметиламина, свидетельствует, по мнению авторов<sup>22</sup>, о промежуточном образовании кетенов, ко-

торые далее димеризуются:

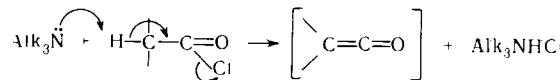


Механизм взаимодействия хлорангидридов кислот с *трет.*-аминами не был предметом специального изучения. Но, поскольку удалось выделить аддукты хлорангидридов кислот со слабоосновными *трет.*-аминами (пиридином N, N-диалкиланилинами и т. п.), то по аналогии предполагалось<sup>13</sup>, что при взаимодействии хлорангидридов кислот с сильноосновными аминами также образуется четвертичная соль типа  $\text{Alk}_3\overset{+}{\text{N}}-\text{CORCl}^-$ .

По мнению Працейус<sup>23</sup>, кетен образуется из этой четвертичной соли через промежуточное биполярное соединение (I) кетена с триалкиламином:

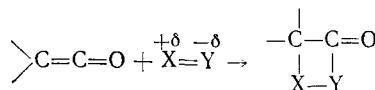


Такой механизм образования промежуточных кетенов из четвертичных аммониевых солей, аналогичный Гофмановскому расщеплению, является одним из возможных. С другой стороны, промежуточные кетены могут получаться и без предварительного образования четвертичных солей из хлорангидридов с аминами — по механизму бимолекулярного отщепления E2:



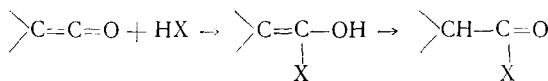
Вопрос о том, какой из этих двух механизмов реализуется при взаимодействии, важен для выяснения направления вторичного процесса — присоединения реагента «перехватчика» по  $\text{C}=\text{O}$  или  $\text{C}=\text{C}$ -связи промежуточного кетена, если только при реакции не образуется стабилизованный кетен.

Между тем долгое время не было достаточной ясности и в этом отношении — относительно направления реакций присоединения к стабильным кетенам. Большинство авторов считали равновероятным как присоединение по  $\text{C}=\text{C}$ -связи кетенов, так и присоединение по  $\text{C}=\text{O}$ -связи с последующей изомеризацией до продукта присоединения по связи  $\text{C}=\text{C}$ <sup>24-26</sup>. Мюллер<sup>27</sup>, подытоживая различные точки зрения, высказал предположение, что реагенты, содержащие кратные связи ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{N}=\text{N}$  и т. д.), присоединяются к кетенам по их  $\text{C}=\text{C}$ -связи с образованием циклоаддуктов:



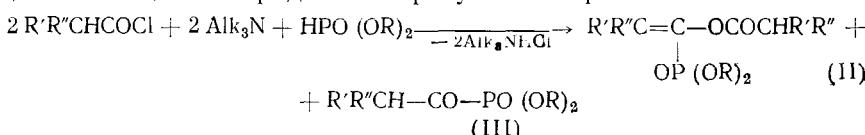
Реагенты, не содержащие кратных связей, главным образом вещества с подвижным атомом водорода — вода, амины, спирты, кислоты — присоединяются к кетенам по их карбонильной группе с возможной (но не

обязательной) последующей изомеризацией винилового спирта в карбонильное производное:



В некоторых случаях удается ацилировать промежуточный виниловый спирт второй молекулой кетона, тогда, естественно, изомеризация не происходит. Так присоединяются по карбонильной группе кетена си-нильная кислота<sup>28</sup>, реагенты Гриньара<sup>29</sup>, литийалюминийгидрид<sup>30</sup>, диалкилфосфиты<sup>31, 32</sup>.

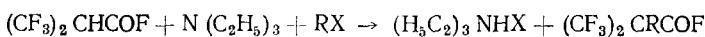
Промежуточные кетены из хлорангидридов кислот и третичных аминов, по-видимому, также вступают в реакции присоединения как по  $\text{C}=\text{C}-$ , так и по  $\text{C}=\text{O}$ -связи. Присоединение по связи  $\text{C}=\text{O}$  наблюдалось, например, при взаимодействии диалкилфосфитов сmono- и дизамещенными ацетилхлоридами в присутствии триэтиламина<sup>33</sup>:



При  $\text{R}'=\text{R}''=\text{H}$ ;  $\text{R}=\text{CH}_3$  выход **II** — 70%, **III** — 16%. Образование в этом случае наряду с ацилоксивинильным аддуктом (**II**),  $\alpha$ -кетофосфитовых эфиров (**III**) можно объяснить как присоединением по связи  $\text{C}=\text{C}$  промежуточного кетена *in situ*, так и изомеризацией производного винилового спирта, которая может происходить параллельно ацилированию оксигруппы второй молекулой кетена *in situ*; наконец, причиной образования **II** и **III** может быть различие в скоростях присоединения производного винилового спирта и диалкилфосфита по связи  $\text{C}=\text{C}$  кетена *in situ*.

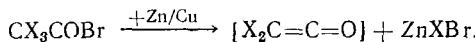
Хотя обсужденный метод генерации кетенов *in situ* нашел широкое применение, он не является универсальным. Неудачные попытки перехвата многих потенциально возможных кетенов без предварительного выделения их из реакционной смеси объясняются, видимо, малой длительностью существования промежуточных кетенов в виде мономеров при температуре опыта, либо малой скоростью реакции перехвата кетенов *in situ*, в результате чего основными продуктами реакции часто оказываются смелообразные олигомеры, в лучшем случае — димеры и тримеры кетенов.

Совершенно иначе взаимодействует с триэтиламином фторангидрид гексафторизомасляной кислоты<sup>34</sup>. При этом не образуются ни фтористоводородная соль триэтиламина, ни известный в индивидуальном виде перфтордиметилкетен или продукты его олигомеризации, а выделяется фторфосген и сложный аддукт с амином. В присутствии алкилгалогенида RX получается соответствующий галогенид триэтиламмония, но не фторид, образование которого могло бы косвенно подтверждать промежуточное возникновение кетена:



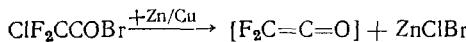
Из других методов генерации кетенов *in situ* представляет практический интерес дегалоидирование галоидангидридов  $\alpha$ -галоидкислот, например, с помощью цинка, активированного медью<sup>35-37</sup>. Легче всего в эту реакцию вступают бромангидриды тригалоидзамещенных уксусных кислот в инертном по отношению к кетенам растворителе (эфир,

этилацетат):

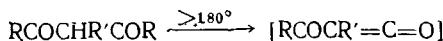


где  $\text{X} = \text{Cl}^{35}$ ,  $\text{Br}^{36}$ .

Аналогично был получен дифторкетен, который *in situ* перехватывался аммиаком во избежание олигомеризации<sup>37</sup>:

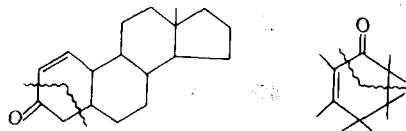


Известны и другие способы генерирования промежуточных кетенов с перехватом их *in situ*. Например, Циглер и Штерк<sup>38</sup> с помощью ИК спектроскопии, а также последующим сольволизом подтвердили промежуточное образование кетенов при термолизе  $\beta$ -дикетонов:

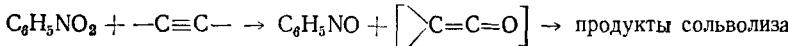


Циглер с сотр.<sup>30</sup> предполагали также промежуточное возникновение кетена при дегидратации бензилмалоновой кислоты ацетангиридом.

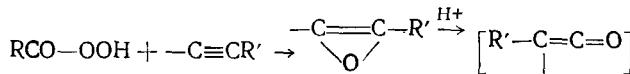
Масс-спектрометрически обнаружено<sup>40</sup> образование кетенов при бомбардировке электронами сопряженных циклогексенонов (волнистой чертой показан фрагмент образующегося кетена):



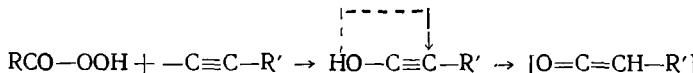
По мнению Шнейбаума<sup>41</sup>, окисление некоторых ацетиленов нитробензолом сопровождается промежуточным образованием кетенов, которые *in situ* перехватываются путем сольволиза:



«Кетенный» механизм предполагается<sup>42</sup> также для реакции замещенных ацетиленов с надкислотами; согласно этой точке зрения гипотетическая промежуточная  $\alpha$ -окись ацетиlena перегруппированывается в кетен, подвергающийся *in situ* сольволизу:

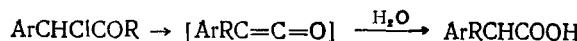


По нашему мнению, промежуточное образование кетенов в этой реакции может быть объяснено и иначе — окислением ацетиlena до алкин-1-ола с последующей перегруппировкой Эльтекова:

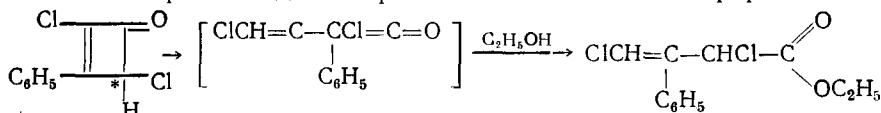


Такая схема может удовлетворительно объяснять промежуточное образование только монозамещенных кетенов, в то время как предложенная Стиллом и Уайтхерстом<sup>42</sup> приемлема и для дизамещенных кетенов *in situ*.

Промежуточное возникновение кетена предполагалось Ришаром<sup>43</sup> для объяснения превращения  $\alpha$ -галогенкетонов в кислоты в ходе перегруппировки Фаворского



При алкоголизе оптически активного дихлорфенилциклобутенона Дженн и Робертс<sup>44</sup> выделили рацемический сложный эфир:



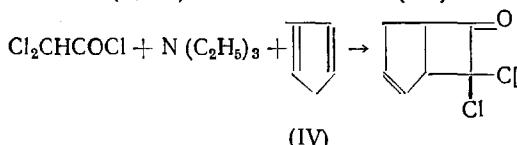
Авторы объясняют рацемизацию промежуточным образованием кетена, в котором асимметрический углеродный атом исходного кетена теряет асимметрию вследствие перехода в состояние  $sp^2$ -гибридизации.

### 3. Циклоприсоединение кетенов *in situ*

a. По связи  $C=C$

Для перехвата кетенов *in situ* реагентами с двойной связью применяют, как правило, активированные олефины, например, циклические диены. В этом случае с высокими выходами получаются продукты 1,2-циклоприсоединения.

Так впервые было подтверждено промежуточное образование ди-хлоркетена из дихлорацетилхлорида и триэтиламина, при этом использование в качестве «перехватчика» циклопентадиена<sup>15</sup> позволило получить 7,7-дихлор-бицикло-(3,2,0)-гепт-2-ен-6-он (IV)

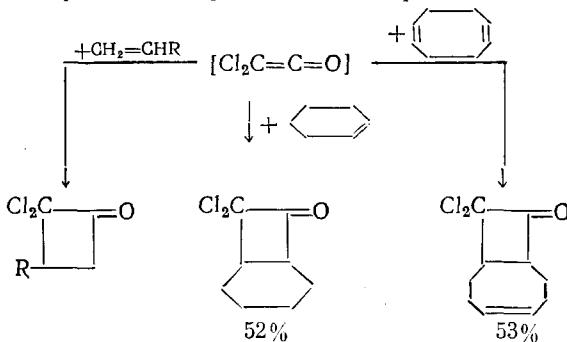


Дальнейшее превращение **IV** привело к новому методу синтеза троподона.

Соответствующий бициклический дигроманалог был синтезирован<sup>36</sup> аналогично, причем для генерации промежуточного дигромкетена применялось как дегалоидирование трибромацетилбромида цинком, так и реакция дигромацетилхлорида с триэтиламином.

Монозамещенные промежуточные кетены *in situ* присоединяются к циклическим диенам по той же схеме<sup>45</sup>.

Неактивированные олефины также реагируют с кетенами *in situ* с образованием циклических продуктов, при этом электрофильные заместители в молекуле кетена благоприятствуют его перехвату олефином. Например, дихлоркетен *in situ* реагирует энергичнее, чем диметилкетен *in situ*. В качестве перехватчика используются: цикlopентен<sup>46</sup>, циклогексен<sup>47</sup>, циклооктадиен<sup>47</sup>, стирол<sup>47</sup>, винилэтиловый эфир<sup>47</sup>. Во всех случаях получаются производные циклобутанона. Ниже приведены выходы соответствующих реакций перехвата дихлоркетена *in situ*:

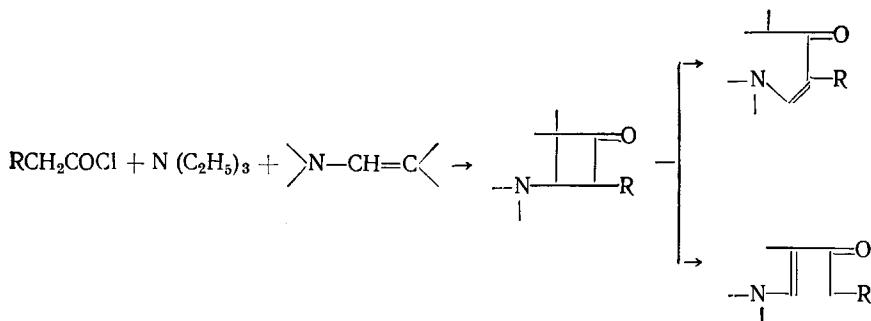


при  $R = C_6H_5$  (19%),  $R = C_3H_7$  (31%),  $R = OC_2H_5$  (45%)

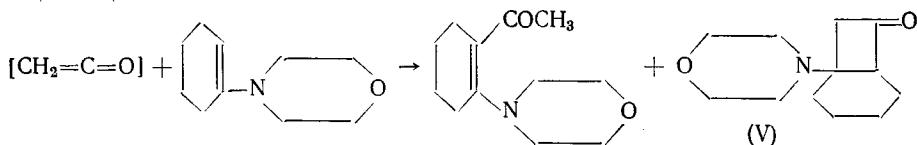
Выбор способа генерации промежуточных кетенов в присутствии олефинов определяется как природой олефина, так и активностью кетена и продолжительностью его существования в виде мономера. В случае олефинов, не полимеризующихся в присутствии галогенидов цинка, пригоден метод генерирования кетенов *in situ* дегалоидированием галоидангидридов  $\alpha$ -галоидкислот. В противном случае, например при использовании виниловых эфиров в качестве перехватчиков кетенов *in situ*, более удобен метод генерации, основанный на взаимодействии замещенных ацетилхлоридов с триалкиламинами,— разумеется, если сами кетены *in situ* не полимеризуются в присутствии амина и (или) его соляной кислой соли со скоростью, соизмеримой со скоростью перехвата<sup>5,47</sup>.

Есть упоминание<sup>48</sup> о присоединении дихлоркетена *in situ* к индену (с выходом 12%), в результате дальнейшего превращения аддукта был получен соответствующий 4,5'-бензтрополон.

Енамины присоединяются к альдокетенам *in situ* с образованием производных  $\beta$ -аминоциклогексанона-2, которые в условиях реакции могут с раскрытием цикла превращаться в ациклические винилоги амидов:



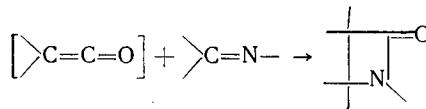
При реакции кетена *in situ* с 1-морфолиноциклогексеном в роли «перехватчика» наличие в реакционной смеси бициклического продукта присоединения (V) подтверждено<sup>49</sup> с помощью ИК спектроскопии. В качестве же главного продукта реакции был выделен 1-морфолино-2-ацетилциклогексен:



#### б. По кратным связям углерод — азот

Присоединение стабильных кетенов в реагентам, содержащим двойную или тройную связь углерод — азот, удается осуществить только в весьма жестких условиях, при этом в реакцию вступает лишь высокополяризованная связь  $C=N$ .

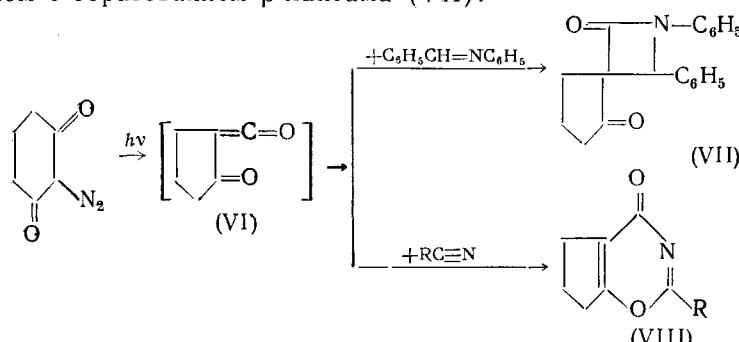
В противоположность этому кетены *in situ* присоединяются как к  $C=N$ , так и к  $C\equiv N$ -связям в мягких условиях с образованием циклических продуктов. Присоединение промежуточных кетенов к азометинам приводит к  $\beta$ -лактамам<sup>50</sup>:



Синтез  $\beta$ -лактамов с помощью циклоприсоединения к кетенам *in situ* широко изучен<sup>51–54</sup> в связи с использованием его для синтеза пенициллинов, молекулы которых содержат конденсированные  $\beta$ -лактамные циклы. В качестве источника кетенов в этом случае применяют хлорангидриды фталоил- и сукцинилглицина, которые вводят в реакцию с триэтиламином в присутствии соответствующих азометинов.

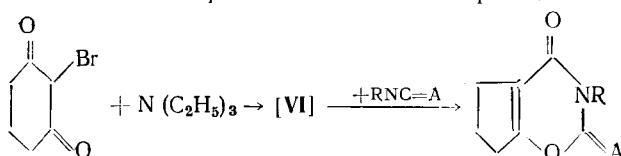
Для синтеза  $\beta$ -лактамов через кетены *in situ* применяют также фотолиз  $\alpha$ -диазокарбонильных соединений<sup>55</sup>. При этом отмечается, что кетены с электроотрицательными заместителями (например, *p*-хлор- и *p*-нитрофенилкетены) вступают в реакцию циклоприсоединения по связи C=N перехватчика с трудом, либо не реагируют вовсе (в противоположность влиянию заместителей того же характера на циклоприсоединение кетенов *in situ* к олефинам).

Промежуточные  $\alpha$ -оксокетены проявляют выраженную тенденцию к 1,4-циклоприсоединению реагентов с кратными связями<sup>56</sup>, однако при реакции с анилами все же образуются 1,2-циклоаддукты, хотя и с низкими выходами. Например,  $\alpha$ -оксокетен (VI) *in situ* реагирует с бензальанилином с образованием  $\beta$ -лактама (VII):

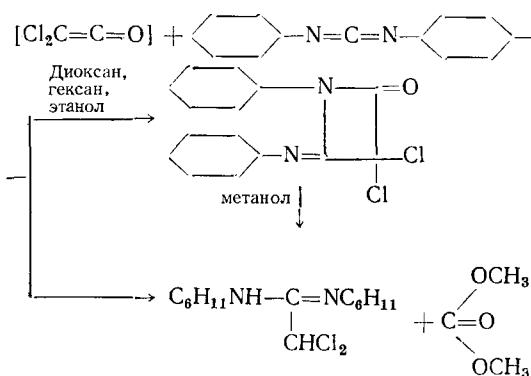


Напротив, при взаимодействии того же кетена (VI) *in situ* с нитрилами образуется продукт 1,4-циклоприсоединения — конденсированный кето-1,3-оксазин (VIII).

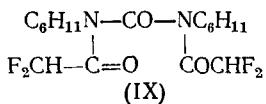
Реакции промежуточного кетена (VI) с изоцианатами и изотиоцианатами изучали Сельвараджан с сотр.<sup>57</sup>, причем для генерации кетена *in situ* применялось действие триэтиламина на 2-бромциклогексадион-1,3:



где  $\text{A} = \text{O}, \text{S}$



Дифторкетен *in situ* с карбодиимидом реагирует с образованием ацилированной дициклогексилмочевины (IX)<sup>16</sup>:



В этом случае продукт 1,4-цикlopрисоединения получается с выходом порядка 25%.

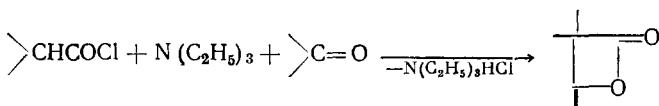
Халл<sup>16</sup> обнаружил, что карбодиимида присоединяются к кетенам *in situ* с раскрытием только одной связи C=N; при этом, если процесс ведется в кипящем диоксане, гексане или этаноле, то аддукт состава 1:1 представляет собой β-лактам, если же растворителем служит метанол, то конечным продуктом реакции является замещенный дихлорацетамидин, образующийся, по мнению автора, в результате сольволиза первоначально образующегося β-лактама:

#### в. По карбонильной группе

Стабильные кетены присоединяются по карбонильной группе альдегидов и кетонов с образованием β-лактонов. Эти реакции происходят только в присутствии различных катализаторов, поляризующих карбонильную группу альдегида или кетона. Как правило, такими катализаторами являются кислоты Льюиса<sup>3,58-61</sup>.

Очевидно, что катализаторы этого типа неприменимы в случае реакций альдегидов или кетонов с кетенами *in situ*, генерируемыми действием триалкиламинов на хлорангидриды кислот, поскольку льюисовы кислоты будут немедленно блокироваться аминами. Поэтому для синтеза β-лактонов через кетены *in situ*, генерируемые таким методом, применяют в качестве перехватчиков только высокополяризованные карбонильные компоненты, не нуждающиеся в дополнительной активации катализатором.

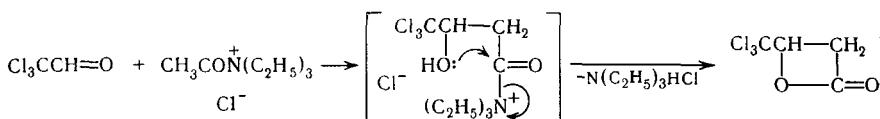
Так, β-трихлорметил-β-пропиолактон был синтезирован<sup>62</sup> с выходом 92% из ацетилхлорида, триэтиламина и хлорала. Замена ацетилхлорида на метансульфохлорид позволила синтезировать соответствующее производное β-сультона<sup>63</sup>. Боррман и Веглер<sup>64</sup> показали, что этот способ синтеза β-лактонов имеет общий характер. Для генерации промежуточных кетенов авторы применяли хлорангидриды уксусной, дихлоруксусной и замещенных в ядре феноксикусных кислот, а в качестве перехватчиков — полигалоидзамещенные альдегиды и кетоны:



При использовании оптически активных сильноосновных *трет*-аминов (например, бруцина) для генерации кетенов *in situ* можно получить<sup>65</sup> оптически активные β-лактоны с одним или двумя асимметрическими углеродными атомами.

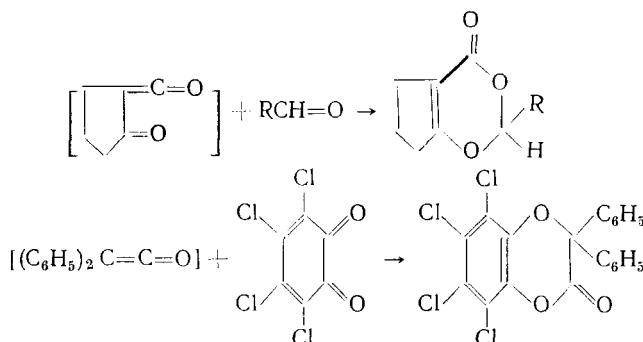
Хотя на первый взгляд «кетенный» механизм синтеза β-лактонов из замещенных ацетилхлоридов и *трет*-аминов в присутствии карбонильных компонентов-перехватчиков кажется наиболее вероятным, этот процесс, по нашему мнению<sup>66</sup>, можно объяснить и иначе, минуя промежуточное возникновение кетена. Так, можно предполагать, что сначала по сильно поляризованной карбонильной группе перехватчика присоединя-

ется четвертичная соль амина с хлорангидридом, обладающая подвижным атомом водорода в  $\alpha$ -положении к карбонилу; затем происходит внутримолекулярное ацилирование спиртового гидроксила с отщеплением солянокислого триэтиламина и замыканием  $\beta$ -лактонного цикла (показано на примере синтеза  $\beta$ -трихлорметил- $\beta$ -пропиолактона):



В пользу такого механизма свидетельствует, например, тот факт, что выход дикетена при этом ничтожен, а при достаточном разбавлении равен нулю. Между тем, как будет показано ниже, димеризация кетенов *in situ* сильно катализируется *трет.*-аминами и их солями. Это несомненно должно было привести к снижению выхода  $\beta$ -лактона, если бы при реакции образовывался промежуточный кетен. С другой стороны, отсутствие в реакционной смеси побочного дикетена можно объяснить меньшей скоростью его образования из кетена *in situ*, по сравнению со скоростью перехвата последнего карбонильным соединением. Такая точка зрения подтверждается тем, что выходы других  $\beta$ -лактонов (кроме  $\beta$ -трихлорметил- $\beta$ -пропиолактона) не столь высоки<sup>64</sup>, хотя о побочном образовании димеров кетенов не сообщается.

Убедительных доводов в пользу того или иного из рассмотренных механизмов синтеза  $\beta$ -лактонов из хлорангидридов кислот, триалкиламинов и карбонильных соединений пока нет. При использовании же других методов генерации промежуточных кетенов в присутствии карбонильных соединений  $\beta$ -лактоны не образуются. Так, при генерации кетенов *in situ* гермоловизом или фотолизом  $\alpha$ -диазокарбонильных соединений в присутствии альдегидов<sup>56</sup> или хинонов<sup>67, 68</sup> были выделены лишь продукты 1,4-циклоприсоединения, имеющие строение кетодиоксанов:

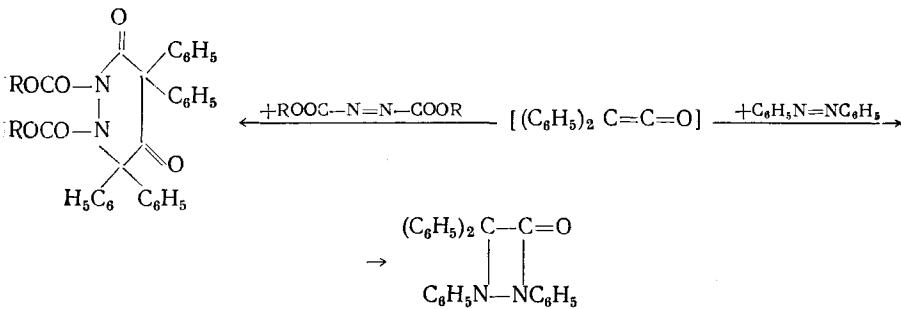


Следует отметить, что такое сравнение реакционной способности кетенов *in situ*, генерируемых двумя различными методами в присутствии альдегидов, не вполне правомерно, поскольку в приведенных примерах кетены, возникновение которых предполагается, имеют различное строение; помимо этого, в работах<sup>56, 67, 68</sup> для перехвата использовались карбонильные соединения с недостаточно поляризованной карбонильной группой. Этим, по-видимому, и объясняется предпочтительное 1,4- а не 1,2-циклоприсоединение.

## г. По связи N=N

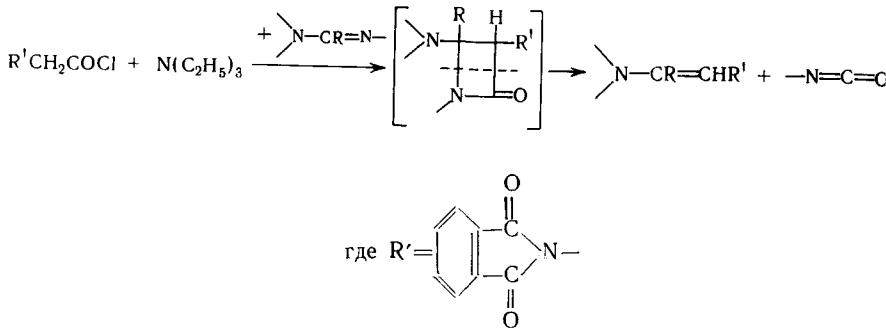
Циклоприсоединение стабильных кетенов, например дифенилкетена к азосоединениям, осуществляется только при УФ облучении с образованием аддуктов состава 1 : 1, имеющих строение 1,2-диазациклогубтанона-3<sup>69, 70</sup>.

В противоположность этому, реакция азосоединений с промежуточным дифенилкетеном *in situ*, генерируемым фотолизом  $\alpha$ -диазокарбонильных соединений, приводит как к аддуктам состава 1 : 1<sup>71</sup>, так и 2 : 1<sup>68</sup>:

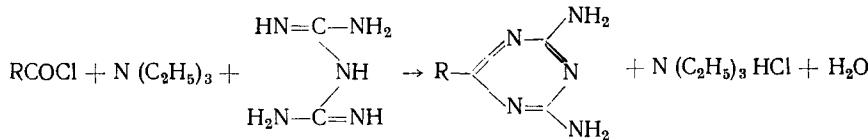


## д. К амидинам, гуанидинам, производным мочевины

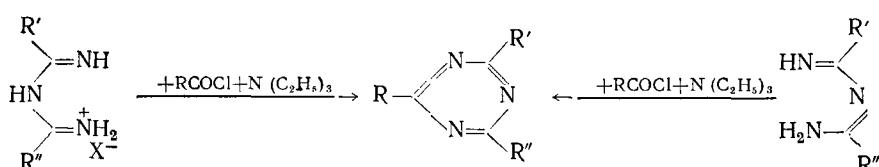
К полностью замещенным у азота амидинам промежуточные кетены присоединяются *in situ*, по-видимому, по связи C=N с образованием  $\beta$ -лактамов<sup>72</sup>, при дальнейшей деструкции которых, по мнению авторов, получаются конечные продукты — енамин и изоцианат; для генерации кетена при этом использовалась реакция хлорангидрида фталоилглицина с триэтиламином, которая в присутствии азометинов<sup>51–54</sup> (см. стр. 1078) приводила к получению  $\beta$ -лактамов с высокими выходами:



При взаимодействии хлорангидридов кислот с бигуанидином в присутствии триэтиламина получаются производные 1, 3, 5-триазина<sup>73, 74</sup>



Соответствующие 1, 3, 5-триазины образуются и при использовании в качестве перехватчиков производных биурета, дитиобиурета и солей S-алкилгуанилизотиурония<sup>75</sup>:

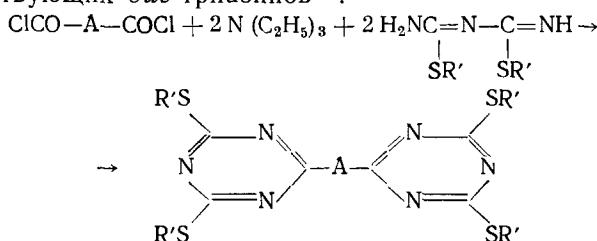


$\text{R}'=\text{NH}_2; \text{R}''=\text{SR}''$ .

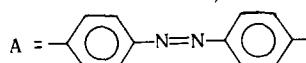
$\text{R}'=\text{R}''=\text{OR}''; \text{SR}''$ .

Следует, однако, отметить, что в этих реакциях применялись не только хлорангидридыmono- и дизамещенных уксусных кислот, сохраняющих незамещенный атом водорода в  $\alpha$ -положении, но также и хлорангидриды кислот, лишенных возможности быть источником промежуточных кетенов, например, трихлорацетилхлорид, замещенные бензоилхлориды, хлорангидриды  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кислот. Эти факты позволяют считать, что синтез триазинов в этих условиях может и не сопровождаться образованием кетенов как промежуточных структур.

Взаимодействие хлорангидридов дикарбоновых кислот с триэтиламином в присутствии производных дитиобиурета приводит к образованию соответствующих *бис*-триазинов<sup>75</sup>:

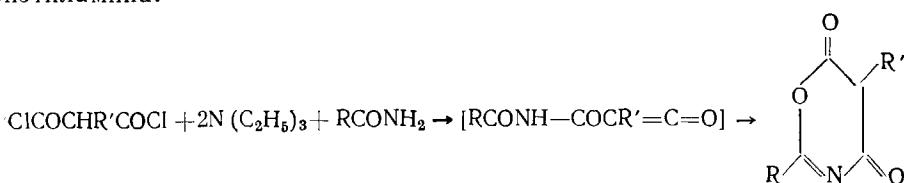


В случае  $\text{A}=(\text{CH}_2)_n$  этот процесс может сопровождаться промежуточным образованием кетена или *бис*-кетена, в то время как при



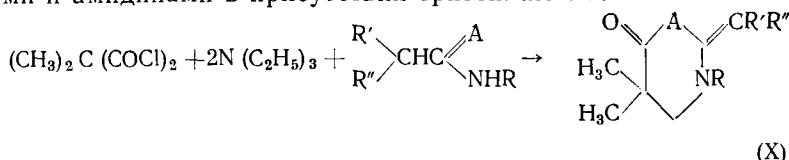
промежуточные кетены не образуются.

Циглер с сотр.<sup>76,77</sup> предложили «кетенный» механизм для синтеза дикето-1,3-оксазинов взаимодействием незамещенного или монозамещенных хлорангидридов малоновой кислоты с амидами в присутствии триэтиламина:



Такой механизм подтверждается, по мнению авторов<sup>76,77</sup> тем, что в случае дизамещенных малонилдихлоридов им не удалось осуществить аналогичные превращения.

Однако спустя некоторое время, Мартин с сотр.<sup>78</sup> успешно синтезировали ряд производных 1,3-оксазина, 1,3-тиазина и пиримидина (X) взаимодействием дизамещенных малонилдихлоридов с амидами, тиоамидами и амидинами в присутствии триэтиламина:

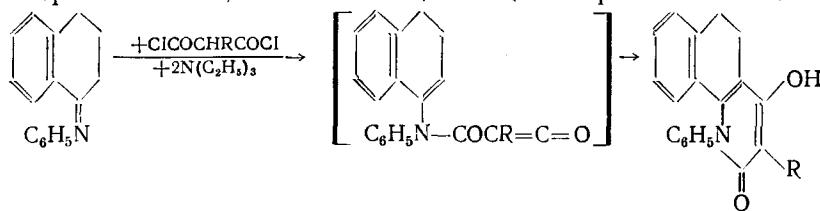


где  $\text{A}=\text{O}, \text{S}, \text{NR}''$ .

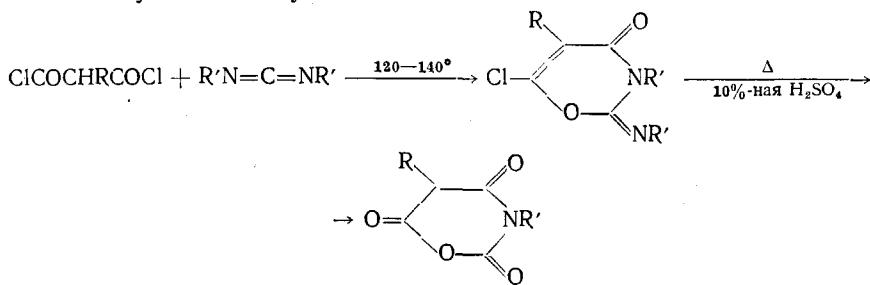
Разумеется, в данном случае промежуточное возникновение кетена исключается.

Более того, при реакции амида масляной кислоты с диметилмалонилдихлоридом производные дикето-1,3-оксазина ( $X$ ,  $A=O$ ,  $R'=R''=CH_3$ ) получаются как в присутствии триэтиламина [в этом случае  $R=COCH(CH_3)_2$ ], так и в его отсутствие (тогда  $R=H$ ).

Однако образование кетенов при взаимодействии монозамещенных малонилдихлоридов с трет.-аминами подтверждается не только образованием пирилонов-2 при использовании кетиминов и азометинов в качестве «перехватчиков», но и с помощью ИК спектроскопии<sup>79-81</sup>:



Предполагается<sup>82</sup>, что синтез барбитуровых кислот циклоприсоединением монозамещенных малонилдихлоридов к карбодиимидам также осуществляется по «кетенному» механизму:



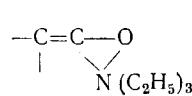
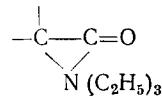
где  $R = H, Alk$ ;  $R' = H, C_6H_5$ .

#### 4. Циклическая ди- и тримеризация

Реакции циклоприсоединения к кетенам *in situ* осложняются их полимеризацией, обычно ограничивающейся ди- и тримеризацией. Эти побочные процессы наиболее существенны при генерации кетонов из хлорангидридов кислот действием триалкиламинов.

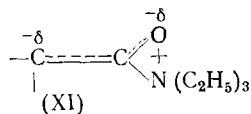
Еще в ранних работах Штаудингера<sup>83, 84</sup> было обнаружено, что стабильные кетены полимеризуются в присутствии трет.-аминов. Казалось бы, это должно указывать на взаимодействие кетенов с триалкиламиналами, однако о природе этого взаимодействия и до настоящего времени нет единого мнения.

Ведекинд<sup>85, 86</sup> выделил с низкими выходами соединения слабоосновного характера, которые по своему составу являлись продуктами присоединения триэтиламина к кетену в отношении 1:1 («кетении») или 2:1 («кетенаты»), соответственно. «Кетениям» были приписаны следующие мезомерные структуры с пятивалентным азотом:



Результаты Ведекинда не обсуждались почти 30 лет, пока Миллер и Джонсон<sup>87</sup> не опровергли вообще существование «ведекиндовских кетениевых оснований», доказав, что «кетении» являются диэтиламидаами соответствующих кислот, образующимися за счет примеси диэтиламина в исходном триэтиламине. Это позволяет объяснить как низкие выходы «кетениев» Ведекинда, так и их «аномальную», по его мнению, реакционную способность.

С помощью ИК спектроскопии Працейус и Эме<sup>88</sup> не удалось обнаружить взаимодействие триалкиламинов с кетенами, а приведенная ниже возможная структура аддукта (XI) была отвергнута на основании спектральных данных:

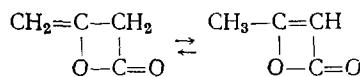


Однако последующее кинетическое исследование и измерение изотопного эффекта в реакции алкоголиза кетенов в присутствии третичных аминов позволило Тилле и Працейус<sup>89</sup> приписать строение (XI) предполагаемому комплексу кетена с амином.

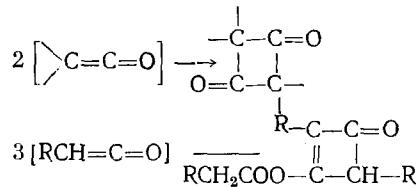
Ди- и тримеризация кетенов *in situ* наблюдается при всех без исключения способах их генерации<sup>2, 3, 5, 90–92</sup>. При этом наиболее детально изучен катализ этих процессов трет.-аминами и их солями<sup>93</sup>. Исследование закономерностей полимеризации кетенов *in situ* и зависимости строения димеров и тримеров кетенов от способа их генерации позволяет направлению синтезировать продукты определенной степени полимеризации<sup>94</sup>.

Димер простейшего из кетенов — дикетен — получается с высоким выходом из кетена *in situ* при взаимодействии ацетилхлорида с триалкиламином<sup>93</sup>. Следует отметить, что скорость димеризации кетена *in situ* больше, чем скорость димеризации стабильного кетена.

С помощью современных методов исследования структуры (ПМР<sup>95</sup>, применение изотопов<sup>96</sup>) удалось решить длительный спор о строении дикетена и показать, что он является  $\beta$ -лактоном:

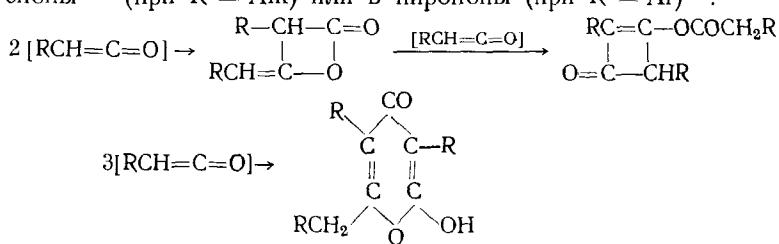


Позже было установлено<sup>94</sup>, что за исключением самого кетена, который даже в отсутствие катализаторов легко превращается в  $\beta$ -лактон, другие кетены *in situ* самопроизвольно димеризуются в 1,3-циклогубтандионы<sup>95</sup>, либо тримеризуются с образованием производных 3-оксициклогубтенона<sup>97</sup>:

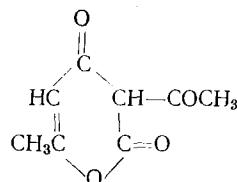


*Tert.*-амины и их соли катализируют как димеризацию промежуточных альдокетенов *in situ*, образующихся при взаимодействии хлорангидридов кислот с *tert*-аминами, в  $\beta$ -лактоны<sup>98</sup>, так и их тримеризацию в 3-ацил-

оксибутеноны<sup>99</sup> (при R = Alk) или в пираноны (при R = Ar)<sup>100</sup>:



Помимо этого, в случае незамещенного кетена *in situ*, получающегося при взаимодействии ацетилхлорида с триэтиламином, может происходить дальнейшая димеризация дикетена с образованием тетрамера — дегидрацетовой кислоты (XII)<sup>101</sup>:

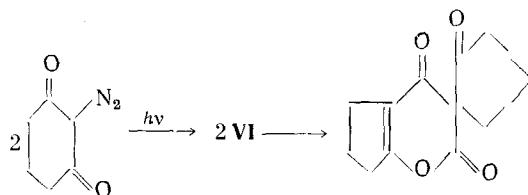


(XII)

Иначе димеризуются кетены *in situ*, возникающие при дегалоидировании галоидангидридов  $\alpha$ -галоидкислот цинком. В этом случае образующийся при реакции галогенид цинка способствует димеризации кетенов в  $\beta$ -лактоны как при R = Alk, так и при R = Ar<sup>95</sup>.

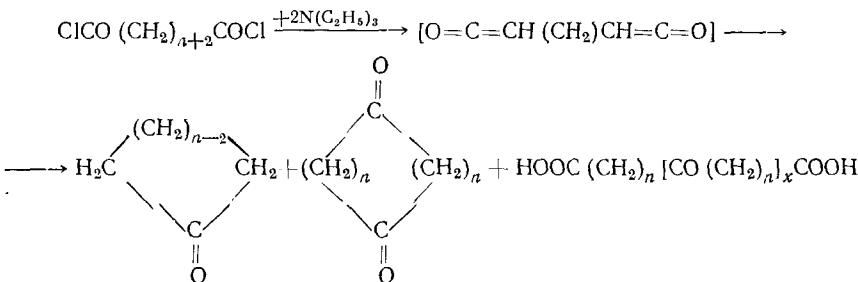
Кетены *in situ* из  $\alpha$ -диазокарбонильных соединений димеризуются в присутствии серебряных и медных катализаторов перегруппировки Вольфа с образованием 1,3-цикlobутандионов<sup>68</sup>.

Штеттер с сотр.<sup>102</sup> показали, что димер промежуточного кетена из 2-диазодигидрорезорцина является *спиро*-пираноном:



Своеобразно взаимодействуют с третичными аминами дихлорангидриды типа ClCO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COCl.

Образующиеся в этом случае промежуточные *бис*-кетены превращаются в смесь циклических кетона и дикетона; помимо этого, авторы<sup>17–21</sup> наблюдали образование полимера, строение которого не устанавливали.



Этим способом были синтезированы некоторые ранее труднодоступные, биологически активные природные соединения (мускон, цибетон и др.). Решающую роль при этом играет концентрация реагентов: например, в случае себацинилдихлорида выделить циклокетоны удается лишь при реакции в очень сильно разбавленных эфирных растворах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. N. Wilsmore, J. Chem. Soc., **1907**, 1938.
2. H. Staudinger, Die Keten, Stuttgart, 1912.
3. Р. Лейси, в кн. Успехи органической химии, т. 2, «Мир», М., 1964, стр. 204.
4. Н. Каган, Ann. chim., **10**, 203 (1965).
5. В. Хенфорд, Дж. Зауэр, Органические реакции, ИЛ, М., сб. 3, 1951, стр. 110.
6. G. Quadbeck, Angew. Chem., **68**, 361 (1956).
7. Л. Б. Дашкевич, В. Г. Бейлин, Усп. химии, **36**, 947 (1967).
8. Л. Л. Родина, И. К. Коробкина, Там же, **36**, 611 (1967).
9. G. Schroeter, Ber., **42**, 2396 (1909).
10. H. Staudinger, H. Hirzel, Ber., **49**, 2522 (1916).
11. G. Opitz, Angew. Chem., **79**, 161 (1967).
12. См.<sup>5</sup>, стр. 122.
13. N. Sonntag, Chem. Rev., **52**, 237 (1953).
14. H. Staudinger, E. Anthes, H. Schneider, Ber., **46**, 3541 (1913).
15. H. Stevens, R. Reich, D. Brandt, K. Fountain, E. Gaughan, J. Am. Chem. Soc., **87**, 5257 (1965).
16. R. Hull, J. Chem. Soc., **1967**, 1154.
17. K. Ziegler, A. Eberle, H. Ohlinger, Ann., 504, 94 (1933).
18. J. Sauer, J. Am. Chem. Soc., **69**, 2444 (1947).
19. A. Blomquist, R. Holley, R. Spencer, Там же, **70**, 34 (1948).
20. A. Blomquist, R. Spencer, Там же, **69**, 472 (1947).
21. A. Blomquist, R. Spencer, Там же, **70**, 30 (1948).
22. G. Payne, J. Org. Chem., **31**, 718 (1966).
23. G. Pracejus, Ann., **622**, 10 (1959).
24. К. Д. Неницеску, Органическая химия, ИЛ, М., т. 1, 1962, стр. 686.
25. П. Каррер, Курс органической химии, Госхимиздат, Л., 1960, стр. 227.
26. Л. Физер, М. Физер, Органическая химия, т. 1, «Химия», М., 1965, стр. 454.
27. Е. Мюллер, Новые воззрения в органической химии, ИЛ, М., 1960, стр. 378.
28. S. Deakin, N. Wilsmore, J. Chem. Soc., **1910**, 1968.
29. J. Beel, E. Vejvoda, J. Am. Chem. Soc., **76**, 905 (1957).
30. V. Micovic, M. Rogic, M. Mikhailovic, Tetrahedron, **1**, 340 (1957).
31. R. McCoppin, H. Coover, J. Org. Chem., **23**, 830 (1958).
32. В. А. Никитина, А. Н. Пудовик, ЖОХ, **29**, 10219 (1959).
33. Г. Ф. Гаврилин, Б. А. Вовси, Авт. свид. СССР 189849; Бюлл. изобр., 1967, № 1, 19.
34. И. Л. Кунянц, Ю. А. Чебурков, М. Д. Баргамова, Изв. АН СССР, сер. хим., **1966**, 1048.
35. W. Brady, H. Liddell, W. Vaughn, J. Org. Chem., **31**, 626 (1966).
36. W. Brady, Там же, **31**, 2676 (1966).
37. Н. Н. Яровенко, С. П. Моторный, Л. И. Киренская, ЖОХ, **27**, 2796 (1957).
38. E. Ziegler, H. Sterk, Monatsh. Chem., **98**, 1104 (1967).
39. H. Wittmann, V. Illi, E. Ziegler, Там же, **98**, 1108 (1967).
40. A. Burligame, C. Fenselan, W. Richter, W. Dauben, G. Shaffer, N. Vietmeyer, J. Org. Chem., **39**, 3346 (1967).
41. M. Schneibaum, J. Org. Chem., **29**, 2200 (1964).
42. J. Stille, D. Whitehurst, J. Am. Chem. Soc., **86**, 4871 (1964).
43. G. Richard, Bull. Soc. chim. France, **5**, 286 (1938).
44. E. Jenny, J. Roberts, J. Am. Chem. Soc., **78**, 2005 (1956).
45. J. Jaz, E. Denis, Bull. soc. chim. Belg., **75**, 845 (1966).
46. L. Ghosez, R. Montaigne, P. Mollet, Tetrahedron Letters, **1966**, 135.
47. W. Brady, O. Waters, J. Org. Chem., **32**, 3703 (1967).
48. R. Turner, T. Seden, Chem. Commun., **13**, 399 (1966).
49. G. Opitz, M. Kleemann, F. Zimmermann, Angew. Chem., **74**, 32 (1962).
50. Дж. Шихан, Э. Корей, в кн. Органические реакции, ИЛ, М., сб. 9, 1959, стр. 516.
51. J. Sheehan, E. Ryan, J. Am. Chem. Soc., **73**, 1204 (1951).
52. J. Sheehan, E. Ryan, Там же, **73**, 4367 (1951).
53. J. Sheehan, R. Ruhle, E. Cogey, G. Laubach, E. Ryan, Там же, **72**, 3828 (1950).

54. J. Sheehan, G. Laubach, Там же, **73**, 4376 (1951).
55. W. Kirmse, L. Horner, Chem. Ber., **89**, 2759 (1956).
56. H. Stetter, K. Kiehs, Там же, **98**, 2099 (1965).
57. R. Selvarajan, K. Narasimhan, S. Swaminathan, Tetrahedron Letters, **1967**, 2089.
58. Г. Заугг, в кн. Органические реакции, ИЛ, сб. 8, 1956, стр. 392.
59. H. Nagemeyer, Ind. Eng. Chem., **41**, 765 (1949).
60. Y. Etienne, N. Fischer, Heterocycl. compds. with three- and fourmembered rings, Intersci. publ., N. Y., 1964, стр. 724.
61. H. Kröper, в кн. Houben — Weyl, Methoden der Organischen Chemie, IV Aufl., G. Thieme Verlag, Stuttgart, т. 6, вып. 2, стр. 515, 1963.
62. Ф. И. Лукницкий, Б. А. Вовси, Авт. свид. № 176882; Бюлл. изобр., **1965**, № 24.
63. Ф. И. Лукницкий, Б. А. Вовси, ДАН, **172**, 1327 (1967).
64. D. Börgmann, R. Wegler, Chem. Ber., **99**, 1245 (1966).
65. D. Börgmann, R. Wegler, Там же, **100**, 1575, (1967).
66. Ф. И. Лукницкий, Б. А. Вовси, ЖОрХ, **2**, 1895 (1966).
67. L. Horner, K. Sturm, Ann., **597**, 1 (1955).
68. L. Horner, E. Spietschka, A. Gross, Ann., **573**, 17 (1951).
69. A. Cook, D. Jones, J. Chem. Soc., **1941**, 189.
70. G. Schenk, N. Engelhard, Angew. Chem., **68**, 71 (1956).
71. L. Horner, E. Spietschka, Chem. Ber., **89**, 2766 (1956).
72. G. Hilgetag, L. Paul, A. Draeger, Там же, **96**, 1697 (1963).
73. Ам. пат. 2437691, С. А., **42**, 5475 (1948).
74. K. Rackmann, Ann., **376**, 163 (1910).
75. H. Eilingsfeld, H. Scheuermann, Chem. Ber., **100**, 1874 (1967).
76. E. Ziegler, H. Meindl, Monatsh. Chem., **95**, 1318 (1964).
77. E. Ziegler, G. Kleineberg, K. Belegratis, Там же, **97**, 10 (1966).
78. J. Martin, K. Brannock, R. Meen, J. Org. Chem., **31**, 2966 (1966).
79. E. Ziegler, G. Kleineberg, K. Belegratis, Monatsh. Chem., **98**, 77 (1967).
80. E. Ziegler, K. Belegratis, Там же, **98**, 219 (1967).
81. E. Ziegler, K. Belegratis, Там же, **98**, 221 (1967).
82. G. Kleineberg, E. Ziegler, Там же, **96**, 1352 (1965).
83. H. Staudinger, Helv. Chim. Acta, **8**, 306 (1925).
84. H. Staudinger, H. Schneider, P. Schotz, Там же, **6**, 291 (1923).
85. E. Wedekind, M. Miller, Ber., **42**, 1269 (1909).
86. И. Губен, Методы органической химии,ОНТИ, т. 8, вып. 2, 1935 г. стр. 111.
87. L. Miller, J. Johnson, J. Org. Chem., **1**, 135 (1936).
88. H. Pracejus, G. Oehme, Ztschr. Chem., **4**, 426 (1964).
89. A. Tille, H. Pracejus, Chem. Ber., **100**, 196 (1967).
90. A. Boese, Ind. Eng. Chem., **32**, 16 (1940).
91. H. Voswinkel, Ber., **21**, 3499 (1878).
92. H. Fournier, Bull. Soc. Chim. France, **7**, 651 (1892).
93. A. Bader, H. Gutowsky, G. Williams, P. Yomkwitch, J. Am. Chem. Soc., **78**, 2385 (1956).
94. D. Farnum, J. Johnson, R. Hess, T. Marshall, B. Webster, Там же, **87**, 5191 (1965).
95. H. Staudinger, A. St. Bereza, Ber., **44**, 533 (1911).
96. J. Roberts, R. Armstrong, R. Trimble, H. Burd, J. Am. Chem. Soc., **71**, 843 (1949).
97. E. Enk, H. Spess, Angew. Chem., **73**, 834 (1961).
98. C. Hill, G. Senter, J. Am. Chem. Soc., **71**, 364 (1949).
99. E. Rothman, J. Org. Chem., **32**, 1683 (1967).
100. E. Wedekind, J. Hausermann, W. Weisswange, M. Miller, Ann., **378**, 261 (1911).
101. E. Wedekind, Ann., **318**, 100 (1901).
102. H. Stetter, K. Kiehs, Tetrahedron Letters, **1964**, 3531.

Ленинградский  
химико-фармацевтический институт