

УДК 547.303/306

АЛКИЛОРТОЭФИРЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

Павлова Л. А., Давидович Ю. А., Рогожин С. В.

Систематизирован материал, характеризующий химические свойства алкиловых эфиров ортокарбоновых кислот. Обсуждены предполагаемые механизмы реакций. Показаны широкие возможности применения ортоэфиров для решения различных задач органического синтеза.

Библиография — 91 ссылка.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1803
II. Взаимодействие ортоэфиров с азотсодержащими соединениями	1804
III. Трехкомпонентные конденсации	1811
IV. Реакции ортоэфиров с соединениями, содержащими активный атом водорода	1815
V. Взаимодействие ортоэфиров с карбонильными соединениями	1824
VI. Реакции ортоэфиров с соединениями, содержащими активный атом галогена	1825
VII. Взаимодействие ортоэфиров с кремнийорганическими соединениями	1826
VIII. Дегидрогалогенирование галогеналкилортоэфиров	1827
IX. Взаимодействие алкилортоэфиров с двуокисью серы	1827
X. Бромирование ортоэфиров	1829
XI. Ортоэфиры в реакциях трансферного окисления	1829
XII. Свободнорадикальные превращения ортоэфиров	1830
XIII. Некоторые аспекты применения ортоэфиров	1831

I. ВВЕДЕНИЕ

Знакомство с литературой последних лет показывает, что интерес к ортоэфирам — активным химическим реагентам — не ослабевает, стимулируя открытие все новых аспектов применения этих соединений. Цель данного обзора в систематизации сведений, относящихся к использованию алкилортоэфиров в органическом синтезе, которые появились в литературе за период с 1971 по 1984 г. и не включены в опубликованные ранее обзоры [1–6].

Одной из фундаментальных работ, посвященных синтезу и свойствам ортоэфиров и их аналогов, является книга Де Вольфа [1], в которой дан глубокий анализ всевозможных химических превращений ортоэфиров, тиоортоэфиров, амидоацеталей, эфироаминалей, ортоамидов с обсуждением предполагаемых механизмов реакций. Несколько позже опубликован обзор того же автора [2], широко охватывающий способы синтеза ортоэфиров. Химии ортоэфиров, ацеталей и кеталей посвящена одна из глав книги [3]; особое внимание в ней уделено методам синтеза ортоэфиров и механизму их гидролиза.

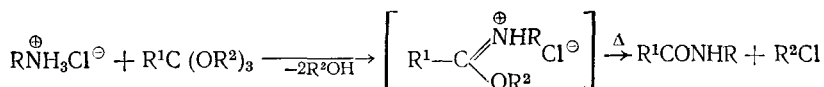
Отечественная литература по синтезу и свойствам ортоэфиров представлена обзорами [4, 5], по химии циклических ортоэфиров — сборником материалов [6].

Поскольку в перечисленных литературных источниках достаточно подробно описаны современные методы синтеза ортоэфиров, проанализированы данные по гидролизу ортоэфиров и представлены в обобщенном виде материалы, относящиеся к синтезу и поведению циклических ортоэфиров, данный обзор не включает аналогичные разделы.

II. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОРТОЭФИРОВ С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

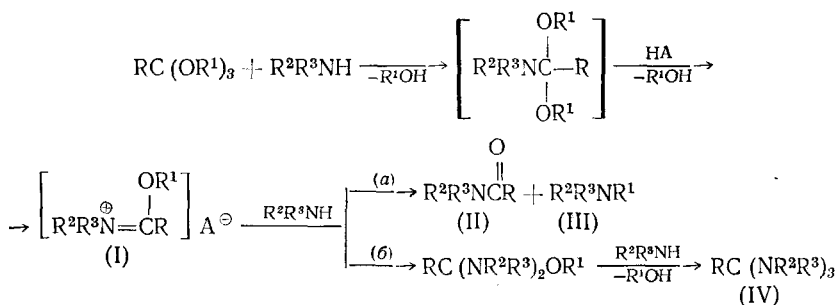
1. Реакции с первичными и вторичными аминами

Показано [7], что алкилортоэфиры могут успешно использоваться для ацилирования первичных и вторичных аминов и эфиров аминокислот. Реакцию проводят путем непродолжительного нагревания (70—90°С) аминокомпонента, взятого в виде гидрохлорида (или иной соли), с алкилортоэфиром. При этом наблюдается образование спирта, алкилгалогенида и соответствующего N-ацильного производного аминокомпонента, выход которого в большинстве случаев превышает 90%. Природа получаемых продуктов дает основание предполагать, что реакция, в основном, протекает через стадию образования солей имидоэфиров, которые при повышенных температурах претерпевают «пиннеровское» расщепление на амид и алкилгалогенид:



Следует отметить, что механизм взаимодействия ортоэфиров с аминами в большинстве случаев определяется тем, находится ли аминогруппа в свободном состоянии или в реакцию вводится соль аминокомпонента; небезразлично также, образована ли соль слабой или сильной кислотой.

Известно [1], что реакции вторичных аминов с ортоэфирами, катализируемые кислотами, могут привести к образованию трех типов продуктов: амидоацеталей, эфироаминалей и ортоамидов. В работе [8] исследовалось взаимодействие ортоэфиров со вторичными аминами различной природы с целью изыскания удобных методов синтеза ортоамидов. Показано, что выход последних зависит, главным образом, от реакционной способности и структуры исходного амина, а также от типа кислотного катализатора, применяемого в реакции. Например, если ортоэфирами воздействовать на слабоосновные амины, такие как N-алкиланилины, то ортоамиды либо не образуются совсем (как в отсутствие катализатора, так и в присутствии *n*-толуолсульфокислоты), либо получаются с низким выходом (при катализе соляной или уксусной кислотами). В присутствии кислот реакция может протекать по следующей схеме:

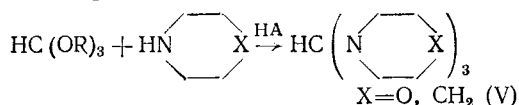


Изменения в соотношении продуктов (II), (III), (IV), получающихся в присутствии различных кислот, авторы [8] объясняют влиянием аниона A⁻ на структуру промежуточного комплекса (I).

Основными продуктами реакции ортоформатов с алкиланилинами являются N-алкилформанилиды (II) и N,N-диалкиланилины (III). Аналогично N-алкиланилинам ведет себя N-метилбензиламин, в реакции с триэтилортоформатом в присутствии *n*-толуолсульфокислоты получают примерно равные количества N-бензил-N-метилформамида и N-этил-N-метилбензиламина.

Ациклические вторичные амины в этих условиях не образуют с ортоэфирами заметных количеств ортоамидов. Лишь в результате взаимо-

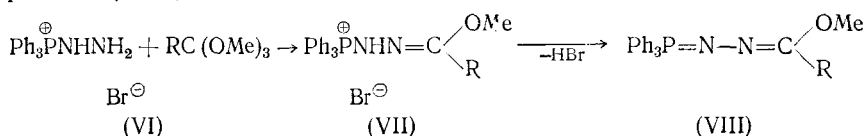
действия ортоэфиров с высокоосновными циклическими аминами, такими как морфолин, пиперидин, N-метилпиперазин, выделены соответствующие ортоамиды (V) с высоким выходом, независимо от вида используемого катализатора:



Данный метод получения ортоамидов (V) удобнее и экономичнее, чем ранее применявшиеся [9, 10], хотя и имеет некоторые ограничения: ортоамиды образуются только на основе шестичленных циклических аминов; осуществить подобные превращения пирролидина и гексаметиленмина не удалось.

2. Реакции с соединениями, содержащими гидразиновую функцию

Использование взаимодействия ортоэфиров с гидразинотрифенилфосфонийбромидом (VI) открывает новый путь синтеза *син*- и *анти*- α -метоксикалидентрифенилфосфазин (VIII) [11]. В результате атаки ортоэфиром гидразиновой функции исходного соединения (VI) образуются α -метоксикалидентрифенилфосфазинийбромиды (VII), которые путем дегидробромирования нетрудно превратить в соответствующие фосфазины (VIII):



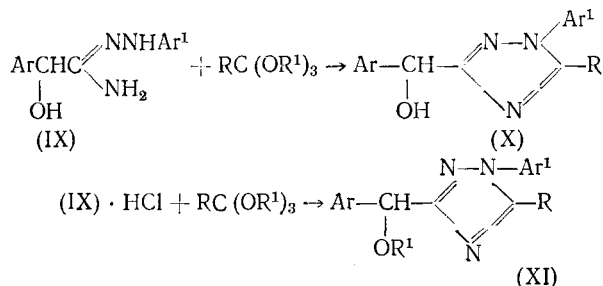
Термическое или фотохимическое разложение (VIII) приводит к получению пока еще мало изученных α -алкоксикарбенов.

3. Реакции с аминок компонентами, сопровождающиеся циклизацией

Все более широкое применение находят алкилортоэфиры в синтезе разнообразных гетероциклических производных.

Реакция получения триазолов из ортоэфиров и арилзамещенных гидразонов карбоновых кислот известна давно [12]. Продолжаются исследования механизма аналогичных реакций и побочных процессов.

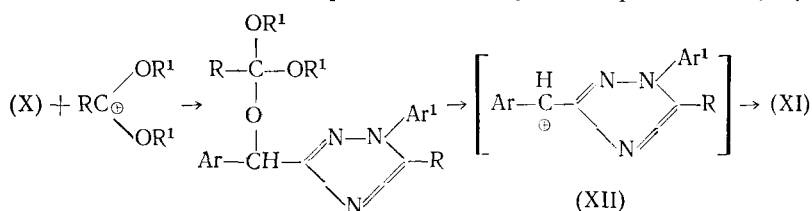
Показано [13], что алкилортоэфиры, реагируя с N-ариламидразоном миндальной кислоты (IX) (в виде свободного основания), образуют 1,3,5-тризамещенные триазолы (X), причем гидроксильная группа в боковой цепи остается неизменной. Если же в качестве исходного соединения использовать гидрохлорид амидразона (IX), то получается соответствующий триазол с алкилированной гидроксильной группой (XI):



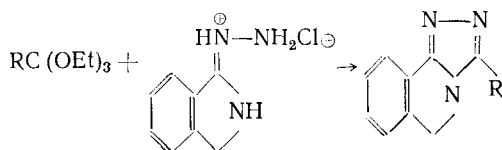
Соответствующее монохлорированное соединение ($\text{Ar}=\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$) (IXa) в реакции с ортоэфиром, как в виде свободного основания, так и в виде гидрохлорида, образует лишь триазол типа (X) с незамещенной гидроксильной группой.

По-видимому, под действием кислоты (HCl) ортоэфир превращается в соответствующие диалкоксихарбкатионы, которые, как известно, являются сильными алкилирующими агентами. Поэтому в присутствии кислоты гидроксильная группа в боковой цепи триазола алкилируется, а в отсутствие кислоты остается неизменной. Это предположение подтверждается тем, что продукт (X) количественно превращается в соединение (XI) в растворах ортоэфиров при добавлении кислот. Монохлорированное производное (IXa) не алкилируется, вероятно, из-за стерических факторов.

Те же авторы в работе [14] проследили за аналогичными превращениями оптически активных N-ариламидразонов миндальной кислоты в присутствии неорганических кислот и без них. В отсутствие кислот реакция идет стереонаправлено: положительно вращающий амидразон образует положительно вращающий триазол. С гидрохлоридами оптически активных амидразонов получается рацемический триазол, алкилированный по гидроксильной группе. Предполагают, что в результате атаки гидроксильной группы триазола диалкоксихлорбкатионом в качестве промежуточного продукта образуется катион (XII). Дальнейшие превращения этого катиона приводят к получению рацемата (XI):

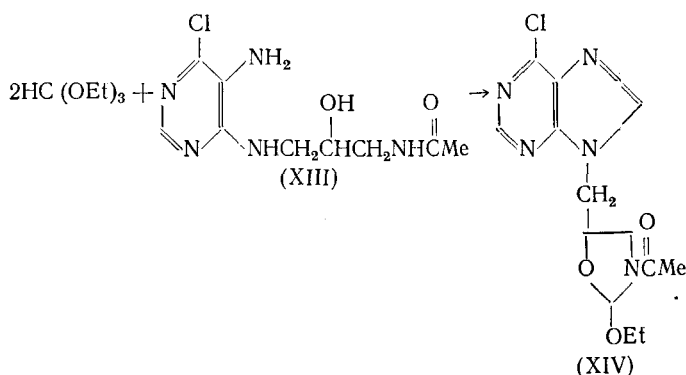


В некоторых случаях реакция между ортоэфиром и аминокомпонентом возможна только в присутствии кислоты. Так, например, реакция этилортоацетата или этилортоформиата с гидрохлоридом 1-гидразиноизоиндолина протекает лишь благодаря образованию диалкоксикарбкатионов [15]. Продукт реакции — триазолоиндолин:



В отсутствие кислоты ортоэфиры пассивны по отношению к гидразино-изоиндоленинам.

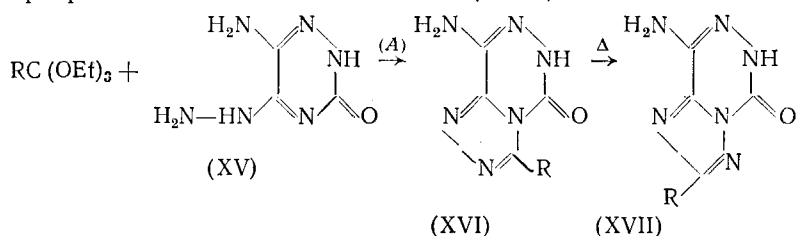
Известно, что ортоэфир, взаимодействуя с 5-амино-4-гидразинопиримидинами, образуют N-аминоимдазолпиримидины [16]. К такому же типу превращений относится реакция между ортоформиатом и диаминопиримидином (XIII) [17]



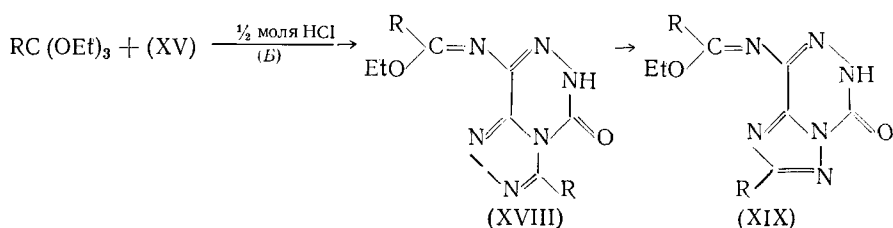
Однако в этой реакции принимают участие сразу четыре активные группировки исходного (XIII), в результате чего образуются два новых цикла: имидазольный и оксазолидиновый. Полученный дизамещенный

пурин (XIV) использован в качестве полупродукта в синтезе ациклического аналога пурамицина.

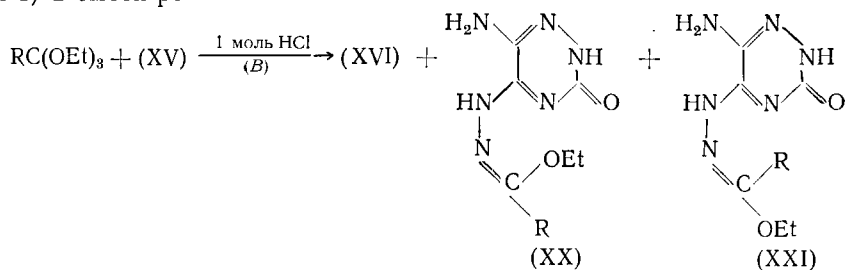
Неоднозначно протекает реакция ортоэфиров с 6-амино-5-гидразино-1,2,4-триазин-3-оном (XV) [18]. На ход этой реакции влияют несколько факторов: температурный режим, наличие в реакционной смеси кислоты и даже ее количество. Следует отметить, что при комнатной температуре в отсутствие кислот ортоэфиры не взаимодействуют с соединением (XV). При кипячении ортоэфиров с (XV) без добавок кислоты (вариант (A)) сначала происходит циклизация с образованием соединения (XVI), причем первичная аминогруппа в ней участия не принимает, затем вследствие внутримолекулярной перегруппировки продукт (XVI) превращается в более стабильный (XVII):



При комнатной температуре в присутствии некоторого количества соляной кислоты (вариант (B)) получена смесь продуктов (XVIII) и (XIX). Замечено, что (XVIII) постепенно изомеризуется в (XIX):



При проведении реакции без нагревания в присутствии эквимолярного количества кислоты (вариант (B)) выделены три продукта (XX), (XXI) и (XVI). Количественное соотношение стереоизомеров (XX) : (XXI) в смеси равно 2 : 1.



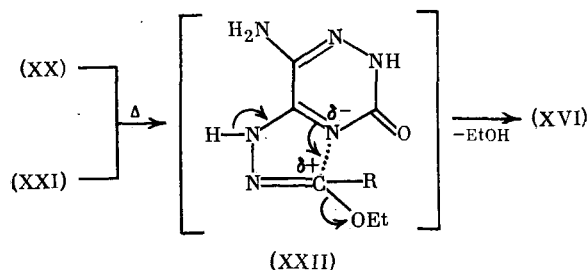
Если в смесь исходных реагентов при комнатной температуре вводят более одного эквивалента соляной кислоты (вариант (Г)), то получается единственный продукт (XVII).

В отличие от других ортоэфиров, ортоформиат реагирует с исходным (XV) с образованием продуктов типа (XVI) и (XVII), независимо от того, присутствует ли кислота в избытке или недостатке.

Рассмотрим предполагаемый механизм реакции.

Вариант (A). В отсутствие кислоты для осуществления взаимодействия реагентов необходимо нагревание реакционной смеси. Молекула ортоэфира атакует гидразиновую группу соединения (XV), как наиболее реакционноспособный нуклеофильный центр. В результате сначала образуются продукты (XX) и (XXI), которые подвергаются циклизации с одновременным элиминированием спирта (переходное состояние

(XXII)). Нагревание способствует протеканию этого процесса, что в итоге приводит к получению соединения (XVI):



Вариант (Б). При введении в реакционную смесь концентрированной соляной кислоты в сфере реакции появляются более активные электрофильные агенты — диалкоксикарбкатионы. По-видимому, они могут взаимодействовать не только с гидразиновой, но и с менее реакционноспособной в данном случае аминогруппой исходного (XV). Продуктами этой реакции являются (XVIII) и (XIX).

Итак, в присутствии кислоты, играющей роль катализатора и реагента, возможно протекание ряда конкурирующих реакций: неионное взаимодействие между ортоэфиром и исходным (XV); реакция аминокомпонента с кислотой; взаимодействие ортоэфира с кислотой; атака диалкоксикарбкатионами активных группировок исходного и промежуточных соединений; реакции циклизации, катализируемые кислотой.

Можно предположить, что продукты замещения по аминофункции типа (XVIII) и (XIX) не образуются при вариантах (Б) и (Г) вследствие протонирования аминогруппы исходного (XV).

При избытке кислоты в реакционной смеси не обнаружены соединения (XX) и (XXI), по-видимому, потому, что при участии кислоты облегчается их превращение в бициклический продукт (XVI).

Аномальное поведение ортоформата, вероятно, можно объяснить тем, что получающиеся в результате его взаимодействия с кислотой катионы

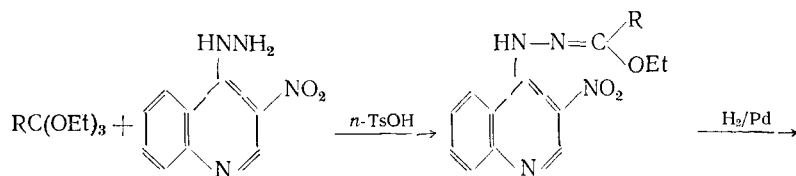
$\text{HC}^{\oplus} \begin{matrix} \diagup \text{OR} \\ \diagdown \text{OR} \end{matrix}$ наименее стабильны из ряда диалкоксикарбкатионов.

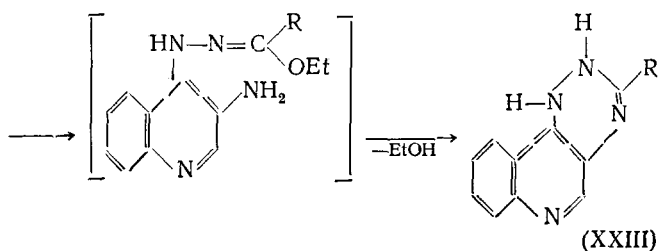
Поэтому в реакциях с ортоформатом преобладающими могут быть неионные реакции, приводящие к получению соединений (XVI) и (XVII), которые образуются и без добавок кислоты. Соединения типа (XX) и (XXI), в которых $\text{R}=\text{H}$, могли образоваться как промежуточные продукты, но они легче других подвергаются циклизации до (XVI), что следует из рассмотрения переходного состояния (XXII).

Данная работа [18] наглядно демонстрирует, насколько существенно изменение условий при проведении реакции между ортоэфирами и полифункциональными аминок компонентами.

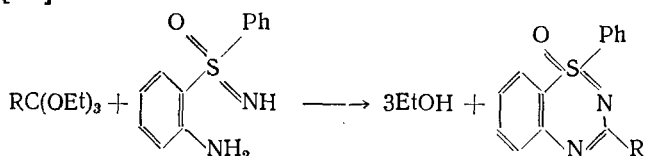
На основе алкилортоэфиров и 4-гидразино-3-нитрохинолина получены соединения (XXIII), обладающие выраженной противовоспалительной активностью, значительно превосходящей активность ацетилсалициловой кислоты [19].

Первая стадия синтеза представляет собой типичное взаимодействие алкилортоэфира с гидразиновой группой исходного хинолина, катализируемое *n*-толуолсульфокислотой. При гидрировании в присутствии палладия нитрогруппа восстанавливается до аминогруппы, вследствие чего становится возможной внутримолекулярная циклизация:

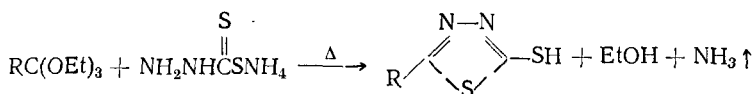




Путем взаимодействия ортоацетатов (и ортоформиатов) с S-(*o*-аминофенил)-S-фенилсульфоксимидами получены новые циклические сульфоксимины [20]



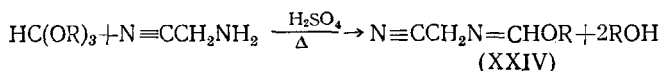
Пятичленные тиadiaзольные циклы, содержащие тиольную группу в боковой цепи, удобно получать кипячением ортоэфиров с солями N-аминодитиокарбаминовой кислоты [21]:



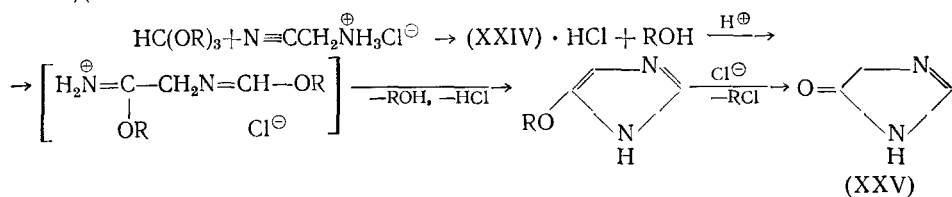
Благодаря разнообразию получаемых продуктов несомненный интерес представляет реакция между ортоэфирами и аминонитрилами.

В работе [22] описан принципиально новый подход к методам синтеза имидазолонов-5. В его основе лежит взаимодействие ортоэфиров с аминаоацетонитрилом.

Реакция между ортоформинатом и аминаоацетонитрилом имеет свои особенности. Если взаимодействие осуществлять в присутствии каталитических количеств серной кислоты с одновременным удалением спирта, то с высоким выходом получается алкил-N-цианометилметанимидат (XXIV):



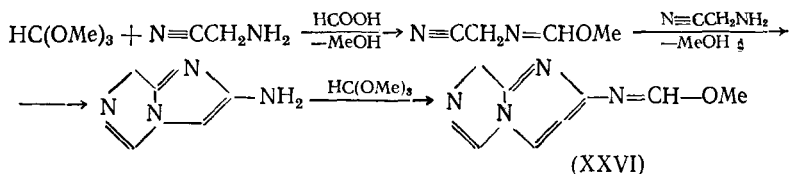
При проведении реакции ортоэфира с гидрохлоридом аминаоацетонитрила единственным продуктом становится 4-имидазолон-5 (XXV) (выход более 90%). По предположению авторов [22], сначала образуется продукт (XXIV), нитрильная группа которого подвергается алкоголизу, катализируемому кислотой (HCl). Затем происходит циклизация до 5-алкокси-1Н-имидазола, последний при атаке галогенид-ионом превращается в имидазолон-5 (XXV) с отщеплением соответствующего алкилгалогенида:



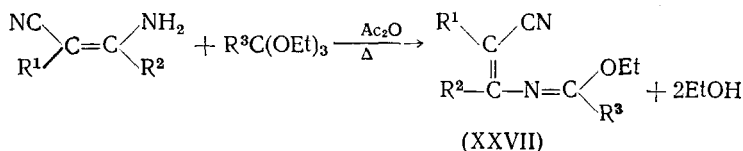
Данный метод обеспечивает высокий выход (XXV), он более прост и удобен в практическом отношении по сравнению с ранее известными способами [23, 24].

Триметилортоформинат, взятый в избытке, иначе реагирует с аминаоацетонитрилом в присутствии каталитических количеств муравьиной кислоты. Реакция протекает в несколько стадий, конечным продуктом

является метил-N-(7Н-имидазо[1,5-а]имидазол-2-ил)метанимидат (XXVI), выделенный с выходом 24%.

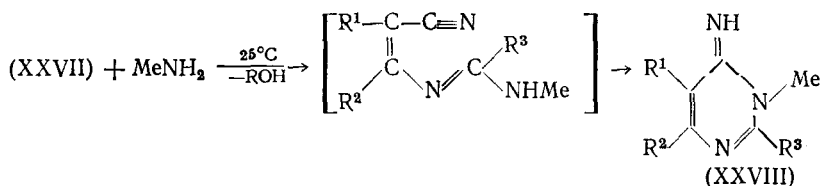


Ортоэфиры в совокупности с енаминонитрилами оказались наилучшими реагентами для синтеза С-алкилированных 1,6-дигидро-6-имино-1-метилилиримидинов (XXVIII) [25]. Ортоэфир, взаимодействуя с енаминонитрилом, образует соответствующее этоксиалкилиденпроизводное (XXVII):



Реакция протекает так же, как с аминоацетонитрилом в отсутствие кислот [22], с той только разницей, что здесь возможно образование *цис*- и *транс*-изомеров, в зависимости от строения исходного енаминонитрила.

Действием на соединение (XXVII) спиртового раствора метиламина несложно осуществить замещение этоксигруппы. Эта реакция сопровождается самопроизвольной циклизацией до пиримидина (XXVIII)

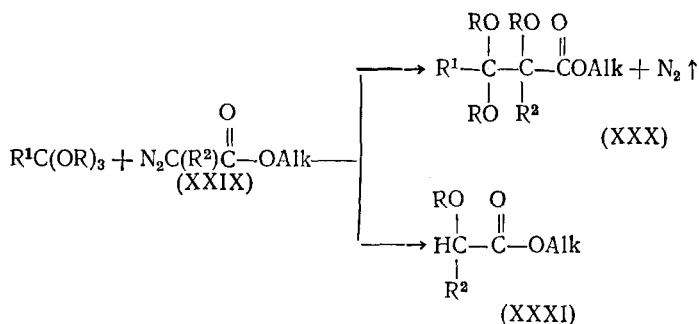


Производные этого типа прежде были труднодоступными [26]. Они представляют интерес как удобные объекты для изучения механизма перегруппировки Димрота [25].

Яд реакций с участием ортоэфиров и аминоконпонентов различных типов (аминов, амидов, амидразонов карбоновых кислот) рассмотрен в книге [27].

4. Реакции с диазосоединениями

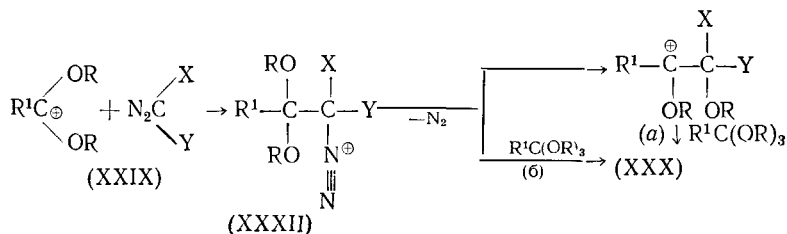
Алкилортоэфиры, в частности, ортоформиат, ортоацетат, ортопропионат, легко вступают в реакцию с диазосоединениями (XXIX) [28]. Реакция катализируется кислотами Льюиса: трифторметансульфонатом двухвалентной меди, тетраацетатом родия, эфиратом трехфтористого бора:



В результате реакции выделены основной продукт (XXX) и побочный (XXXI). Ни продолжительность реакции, ни количество катализа-

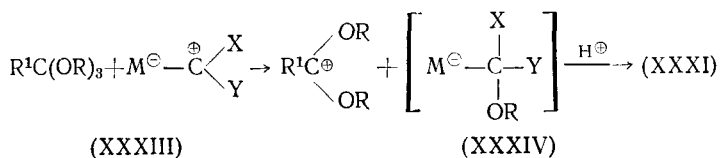
тора не влияют на выход главного продукта (XXX), как оказалось, важна лишь природа используемого катализатора. При использовании трифторметансульфоната меди или эфирата трехфтористого бора количество побочного вещества (XXXI) невелико.

Предполагают [28], что перечисленные катализаторы в комплексе с диазокомпонентом способствуют образованию диалкоксикарбкатиона, который, собственно, и является активным агентом, присоединяющимся к диазопроизводному, после чего элиминируется азот и образуется продукт (XXX):



Вероятно, при отщеплении азота от промежуточного соединения (XXXII) образуется новый электрофильный центр, к которому может мигрировать алкоксигруппа (а), либо происходит обычное замещение диазониевой группы (б).

Продукт (XXXI) становится главным, если в качестве катализаторов используют соединения переходных металлов. По-видимому, переходный металл и диазокомпонент образуют биполярный карбенный комплекс (XXXIII), к электрофильному центру которого может переноситься алкоксигруппа ортоэфира, в результате чего получают диалкоксикарбкатион и активный комплекс (XXXIV). При захвате протона комплексом (XXXIV) образуется продукт (XXXI), связь углерод — металл при этом разрушается:

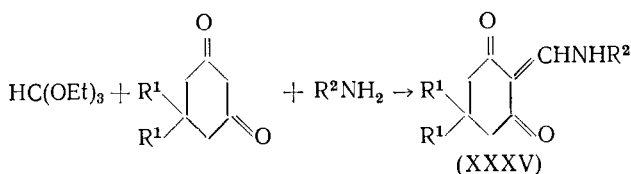


III. ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЕ КОНДЕНСАЦИИ

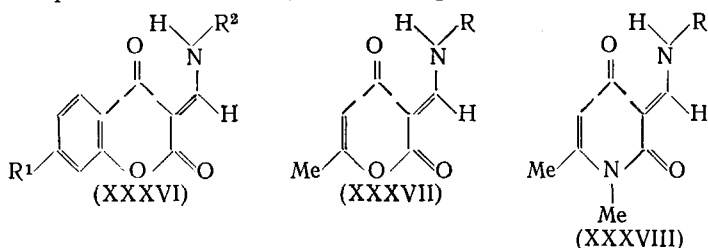
Одно из наиболее перспективных направлений — применение ортоэфиров в реакциях трехкомпонентной конденсации. Высокая реакционная способность ортоэфиров и многочисленные вариации агентов, используемых в этих реакциях, создают уникальную возможность синтеза новых структур. Механизм трехкомпонентной конденсации представлен в общем виде и подробно обсужден в обзоре [4].

Ряд работ [29—32] посвящен исследованию реакций, в которых алкилортоэфиры одновременно взаимодействуют с носителем активной метиленовой группы и носителем функции аминного типа. На применении этой реакции основан удобный метод получения обширного класса соединений — ацил- и диацеленаминов.

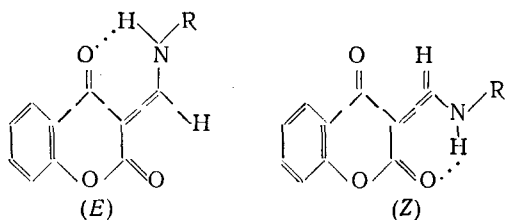
Так, например, ортоформаты легко реагируют с 1,3-циклогександионами и ароматическими аминами, образуя соответствующие енаминодикетоны (XXXV), которые, в свою очередь, могут быть превращены в гексагидрохинолиндионы [29]



Таким же образом на основе ортоформата, анилинов и циклических шестичленных 1,3-дикетонов более сложного строения получены 3-анилинометилен-2,4-хромандионы (XXXVI), 3-анилинометилен-6-метил-2,3-дигидропиран-2,4-дионы (XXXVII) и 3-анилинометилен-1,6-диметил-2,3-дигидропиридин-2,4-дионы (XXXVIII) [30]:

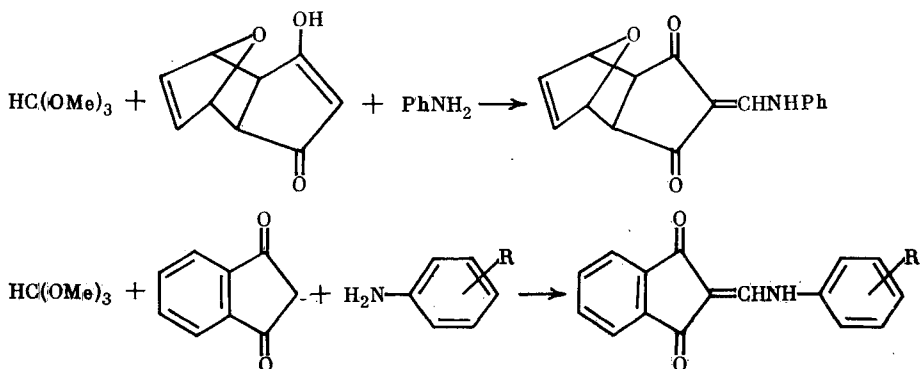


Вероятно, в силу стерических факторов, в реакции с шестичленными дикетонами и ароматическими аминами могут вступать только ортоформаты. Показано [30], что продукты реакции представляют собой смесь стереоизомеров

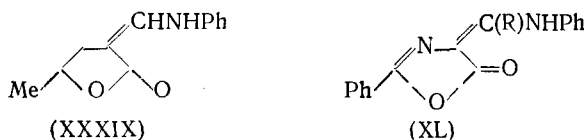


Применение пятичленных циклических 1,3-дикетонов в трехкомпонентной конденсации также оказалось удачным [31]. В этом варианте можно использовать, наряду с ароматическими, и алифатические первичные амины.

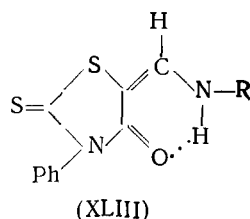
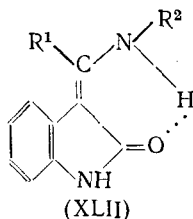
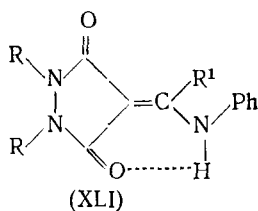
Метиленовыми компонентами могут служить и конденсированные системы, важно только, чтобы активная метиленовая группа принадлежала пятичленному циклу. Гладко протекают следующие реакции [31]:



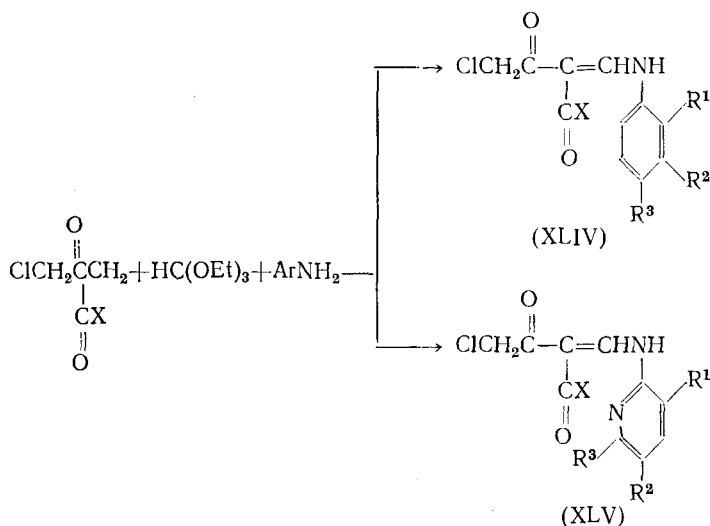
Получены также соединения (XXXIX) и (XL), каждое из которых может быть разделено на геометрические изомеры с помощью фракционной кристаллизации [31].



С участием ортоацетата и ортопропионата синтезированы производные (XLI) и (XLII). Отмечено, что (XLII) обладают цитотоксическими свойствами [31].



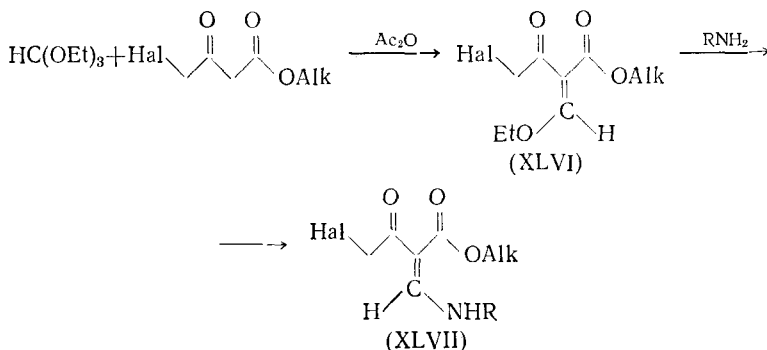
Соединения (XLIII) получают взаимодействием ортоформатов с алифатическими аминами и N-фенилроданином при повышенной температуре (150° C) [31]. В трехкомпонентной конденсации с успехом могут быть использованы алкил γ-галогенацетоацетаты при условии, что их партнерами по реакции будут ортоформаты и ароматические амины [32]. При этом на основе анилинов образуются производные (XLIV), на основе 2-аминопиридинов — (XLV), и те, и другие в виде смесей *E*- и *Z*-изомеров.



X=OAlk, NPh

Соединения (XLIV) и (XLV) используются как полупродукты в синтезе производных 3-оксипирролов, пиридо-1,2-пиримидонов и хинолинов [32].

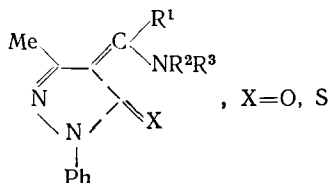
Трехкомпонентная конденсация ортоэфиров, галогенацетоацетатов и алифатических аминов осложняется побочными реакциями [32]. Поэтому соответствующие производные N-алкиламинометилена-γ-галогенацетоуксусной кислоты (XLVII) удобнее получать в две стадии. Сначала осуществляют взаимодействие ортоформата с метиленовым компонентом в присутствии уксусного ангидрида, что приводит к образованию этоксиметиленовых производных (XLVI). Последние обрабатывают алифатическими аминами и выделяют искомый продукт (XLVII)



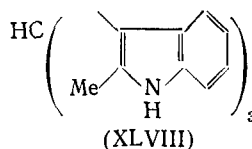
Итак, множеством примеров наглядно показано, что метод получения β,β -диациленаминов и их аналогов по типу трехкомпонентной конденсации выгодно отличается от предшествующих ему способов [33–35].

В подавляющем большинстве случаев он одностадийен, осуществляется в мягких условиях, единственный побочный продукт — спирт легко удаляется из реакционной смеси.

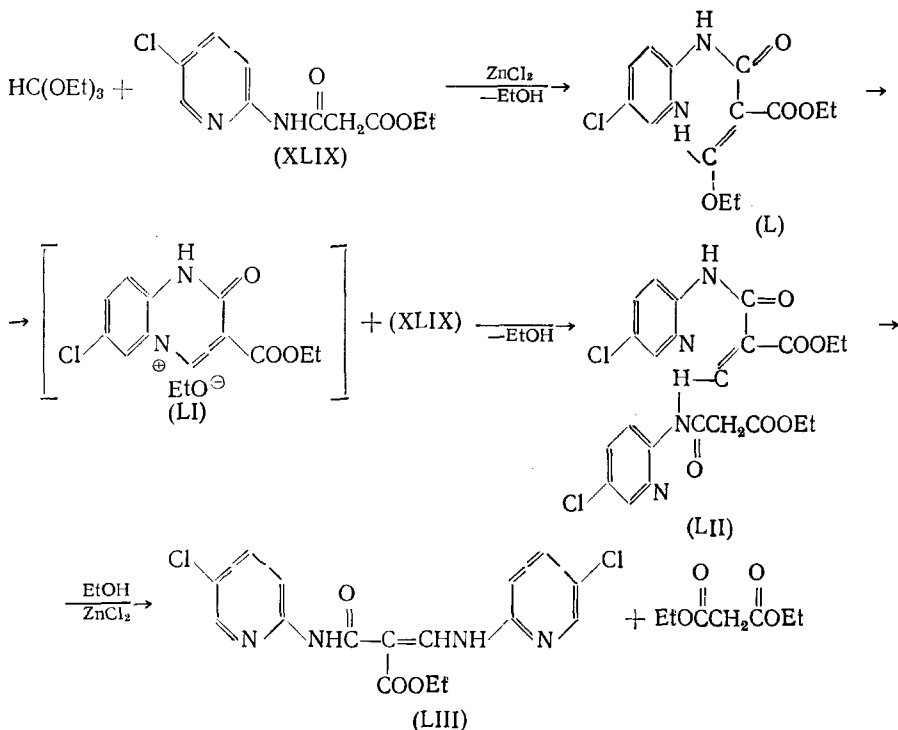
Выбор метиленовых компонентов не ограничивается рамками карбонильных производных. Методом трехкомпонентной конденсации наряду с алкиламинометилена-5-пиразолинонами получены их тиааналоги [31]:



Некоторые из опробованных метиленовых компонентов в условиях трехкомпонентной конденсации вели себя аномально. Так например, 1-инданон и 2-метилиндол вступали во взаимодействие с ортоформиатом без участия аминок компонента, образуя продукты типа (XLVIII) [31]:

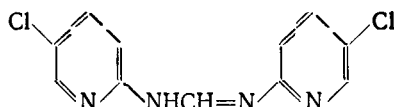


По типу трехкомпонентной конденсации может протекать взаимодействие ортоэфиров с полифункциональными соединениями. Например, в реакции с ортомуравьиным эфиром одна молекула 2-карбэтоксиацетиламинопиридина (XLIX) выступает как метиленовый компонент, а другая — как аминокомпонент [36]. Авторы предполагают, что механизм реакции может быть представлен следующей схемой:



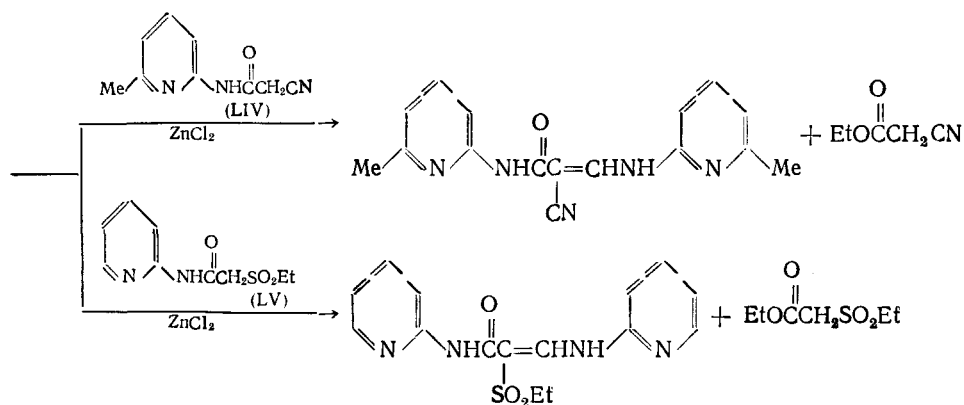
Конфигурация соединения (L) такова, что под влиянием электроотрицательного атома азота пиридинового кольца на ближайшую к нему этоксигруппу облегчается ее отщепление в виде соответствующего аниона. При этом образуется активное ионное соединение (LI), которое способно вступать в реакцию с амидным азотом исходного (XLIX). Образовавшийся продукт (LII) подвергается алкоголизу под действием побочно выделяющегося спирта при катализе хлористым цинком, причем отщепляется малоновый эфир. Таким образом получается соединение (LIII). Для повышения выхода (LIII) с 24% до 41% оказалось достаточно заменить обычно применяемый в подобных реакциях в качестве растворителя уксусный ангидрид этиловым спиртом [36].

Однотипно реагирует с ортоформиатом 2-амино-5-хлорпиридин, образуя формамидин [36]:



Когда в реакцию с ортоэфиром ввели вместо карбоэтокси- соответствующие цианацетил-(LIV) и этилсульфонилацетилпроизводные (LV), получили аналогичные продукты, хотя выход основных продуктов в этих случаях был невысок (18—29%)

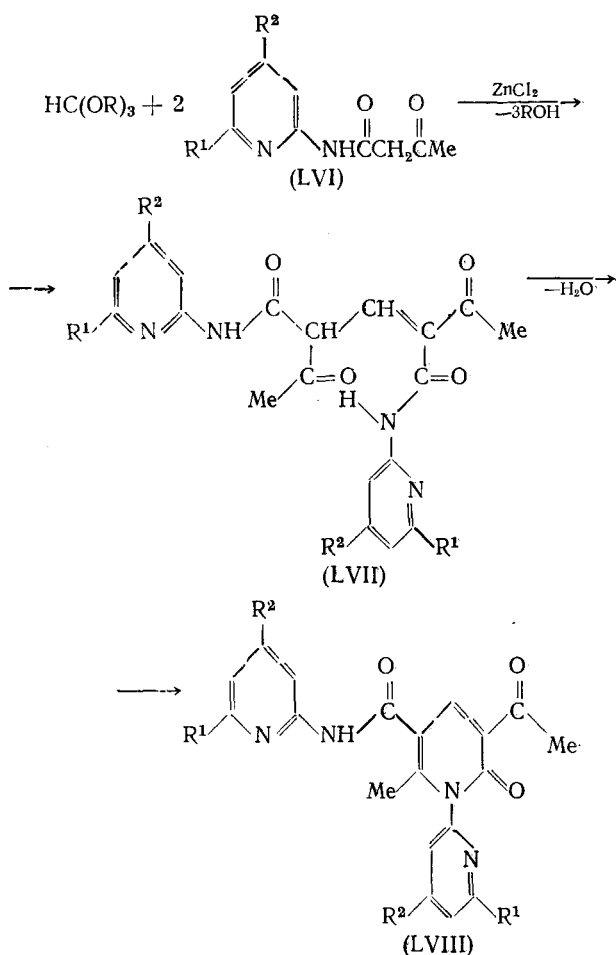
HC(OEt)_3 —



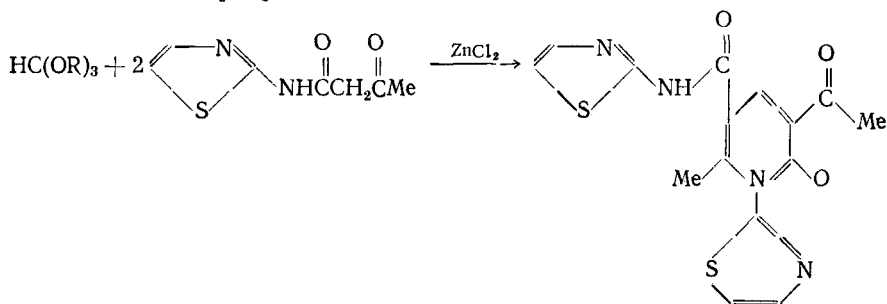
IV. РЕАКЦИИ ОРТОЭФИРОВ С СОЕДИНЕНИЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИ АКТИВНЫЙ АТОМ ВОДОРОДА

1. Взаимодействие ортоэфиров с СН-кислотами

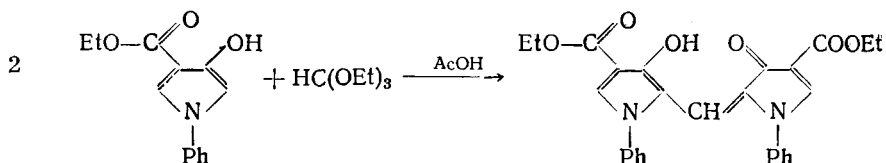
Некоторые реакции этого типа приводят к получению неожиданных результатов. Например, при взаимодействии ортоформиатов с замещенными 2-ацетоацетиламинопиридинами (LVI) в присутствии хлористого цинка получают сложные трициклические продукты (LVIII) [37]. С молекулой ортомуравьиного эфира реагируют две молекулы исходного (LVI), выступающего в качестве метиленового компонента. В соединении (LVII) настолько сближаются карбонильная и амидная группировки, что при каталитическом действии хлористого цинка происходит внутримолекулярная конденсация с отщеплением молекулы воды и образованием пиридинового цикла (LVIII):



Аналогично осуществляется взаимодействие ортоформата с 2-ацетоацетиламинотиазолом [37]:

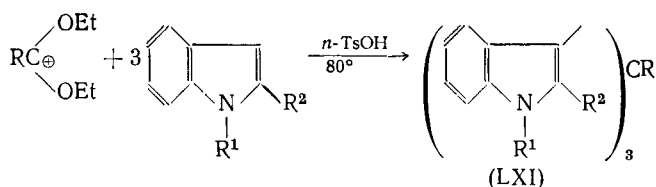


Реакция триэтилортоформата с 1-фенил-3-окси-4-карбэтоксипирролом [32] приводит к соединению, содержащему оксипиррольную и пирролиновую группировки:



Типичными представителями СН-кислот являются производные индола. Поведение и реакционная способность ортоэфиров в реакциях с дизамещенными индолами в присутствии органических кислот изучалась в работе [38]. Показано, что алкилортоэфиры участвуют в этой реакции

в виде соответствующих диалкоксикарбкатионов, которые, атакуя индол по 3-положению, где электронная плотность наиболее высока, образуют триндолилметаны.



(LIX):R=H;

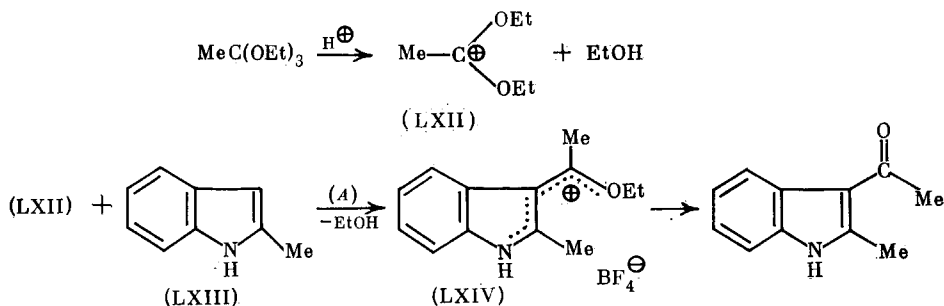
(LX):R=Me

Кинетические данные показали, что поведение карбкатионов (LIX) и (LX) в реакциях данного типа примерно одинаково, наименее реакционноспособными оказались триметоксикарбкатионы.

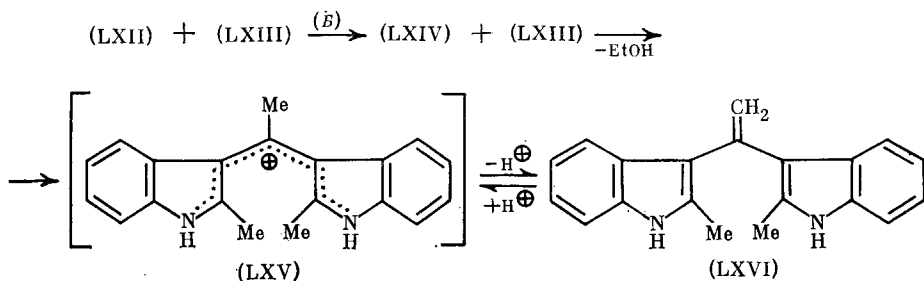
Выше рассматривались реакции, в которых аналогичные продукты (XLVIII) получены при взаимодействии 2-метилиндола с ортоэфирами в присутствии органических оснований; к сожалению, механизм реакции не обсуждался авторами работы [31].

Изменяя условия реакции, можно получать различные продукты взаимодействия ортоэфиров с 2-замещенными алкилиндоломи. Авторами [39] предложен удобный путь синтеза фармакологически активного индолилкарбазола (LXVII) на основе этилортоацетата и 2-метилиндола.

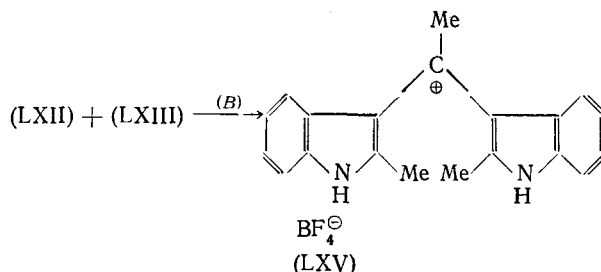
Если реакцию между триэтилортоацетатом и 2-метилиндолом (LXIII) проводить в хлористом метиле в присутствии HBF_4 при 0°C (вариант (A)), то главным продуктом является 1-этокси-1-(2-метилиндол-3-ил)этилтетрафторборат (LXIV). Эта относительно стабильная соль выделена с выходом 46%. В водно-органических средах она постепенно превращается в 3-ацетил-2-метилиндол.



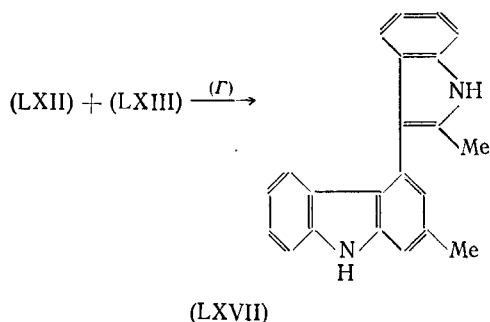
При кипячении исходных в метаноле в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты (вариант (B)) образуется бис-индолилпроизводное (LXVI). По-видимому, первоначально образовавшийся продукт (LXIV) в этих условиях вступает во взаимодействие еще с одной молекулой исходного индола (LXIII), а промежуточный продукт — бис-индолилкарбкатион (LXV), при депротонировании превращается в 1,1-бис(2-метилиндол-3-ил)этилен (LXVI) (выход 37%)



Выделить непосредственно катион (LXV) удалось в виде тетрафторборатной соли. Для этого исходный индол (LXIII) активировали реактивом Гриньяра, а именно этилмагнийбромидом, а затем осуществляли его взаимодействие с ортоэфиром в присутствии трехфтористого бора (вариант (B)), выход 19%:



В более жестких условиях при длительном кипячении реагентов в уксусной кислоте или в метаноле в присутствии концентрированной серной кислоты (Г) образуется 2-метил-4-(2-метилиндол-3-ил)-9Н-карбазол (LXVII):

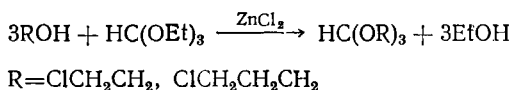


2. Реакции со спиртами и меркаптанами

Реакции алкилортоэфиров со спиртами изучены достаточно подробно [1, 2, 4—6]. Они представляют собой обмен алкоксильных групп ортоэфиров на соответствующий остаток спирта. Используя некоторые полифункциональные алканола, можно вводить в молекулу ортоэфира дополнительные активные группы. Именно с такой целью осуществлялись реакции алкилортоэфиров с хлорзамещенными спиртами, аминами и алкиламиноспиртами, этиленциангидрином [40].

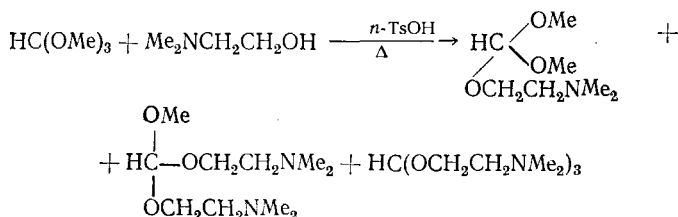
Обмениваться на О-алкильный радикал спирта могут одна, две и три алкоксигруппы ортоэфира, в зависимости от строения спирта и условий проведения реакции (мольного соотношения реагентов и характера используемого катализатора). В результате реакции обычно образуется смесь продуктов близких по строению, что влечет за собой сложность их разделения.

Индивидуальные продукты были получены на основе этилортоформата и этиленхлоргидрина, а также 3-хлорпропанола в присутствии хлористого цинка как катализатора



При взаимодействии ортоэфиров с аминоспиртами алифатического ряда в присутствии кислотных катализаторов (*n*-толуолсульфокислоты, хлористого цинка или хлористого олова) получают смеси моно-, ди- и тризамещенных аминоалкилортоэфиров, которые разделяют методом

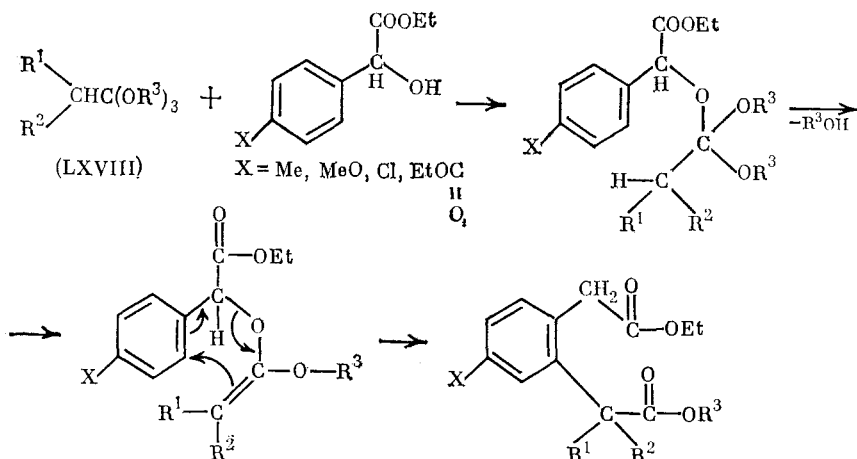
фракционной разгонки [40—43], например:



Механизм взаимодействия ортоэфиров с непередельными спиртами значительно сложнее, так как реакции такого рода обычно сопровождаются внутримолекулярными перегруппировками типа перегруппировки Кляйзена [1, 44—49, 51, 52].

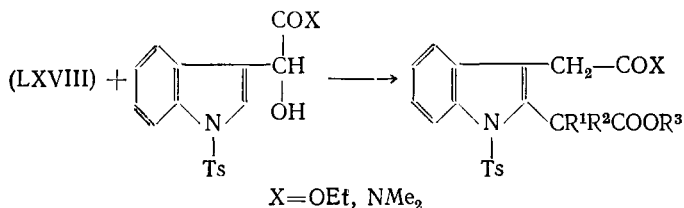
Серия работ [44—46] посвящена изучению механизма взаимодействия ортоэфиров с ароматическими производными, содержащими гидроксильную группу в α -положении боковой цепи.

Авторами работы [44] предложен удобный метод синтеза замещенных аренов, отличающийся высокой регио- и стереоспецифичностью. Он основан на применении реакции ортоэфиров с этиловыми эфирами миндальной кислоты и ее аналогов.



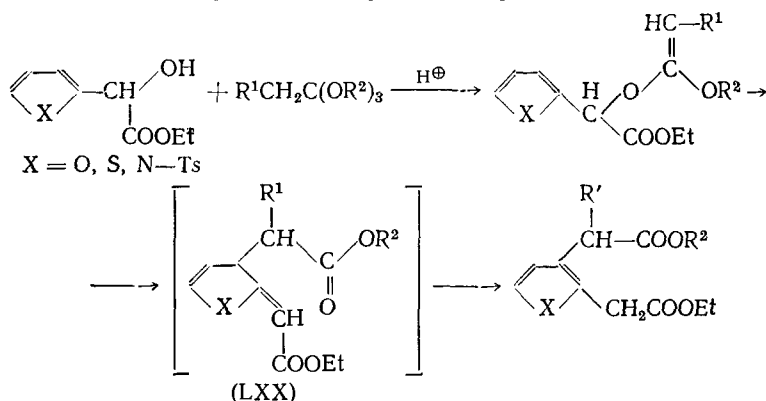
На первой стадии синтеза одна алкоксигруппа ортоэфира замещается алкоксиостатком исходного спирта; от образовавшегося продукта (LXIX) отщепляется спирт R^3OH , а затем следует собственно кляйзенская перегруппировка, которая приводит к созданию новой углерод-углеродной связи. Влияние соседней с гидроксильной карбоэтоксигруппы облегчает протекание внутримолекулярной перестройки.

Та же цепь превращений наблюдается в реакции алкилортоэфиров с эфирами и амидами 3-индолилгликолевой кислоты [44]:



Аналогично вышеописанному протекает взаимодействие ортоэфиров с другими гетероциклическими оксифирами [45, 46], но в этом случае требуется введение кислотного катализатора. Таким образом получают 2,3-дизамещенные производные фурана, тиафена, пиррола, используя

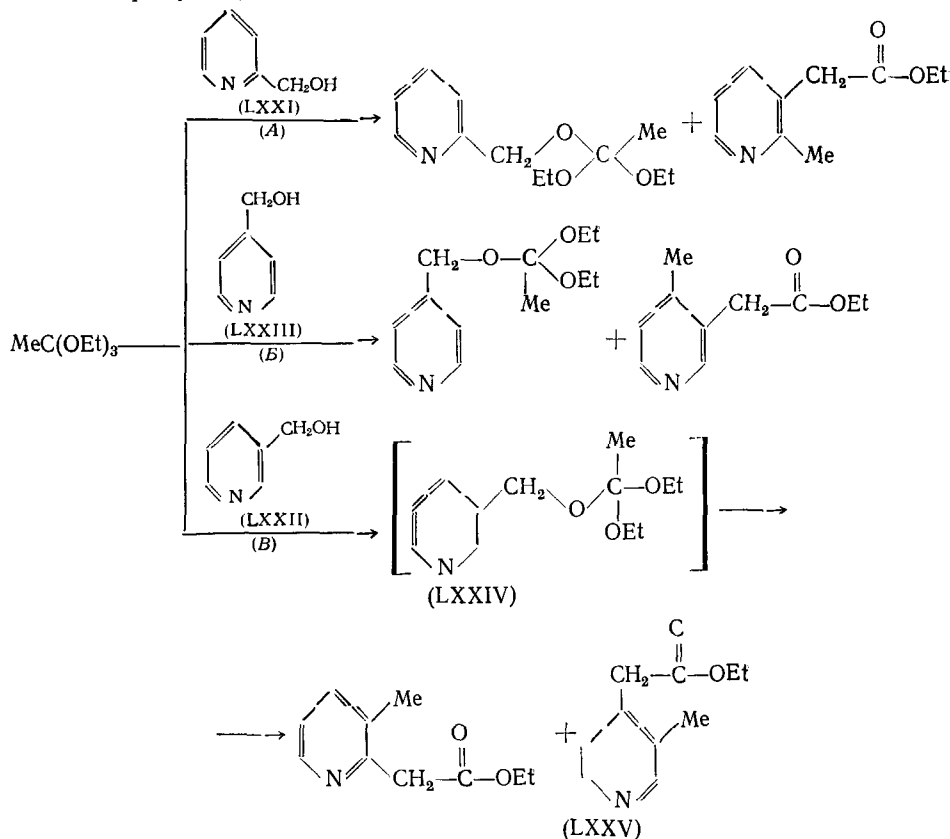
в качестве катализатора гексановую кислоту [45]:



Карбоэтоксигруппа стабилизирует промежуточный продукт (LXX). При использовании в качестве исходных производных 3-замещенных фуранов, тиафенов и пирролов образуются смеси 2,3- и 3,4-дизамещенных гетероциклических продуктов [45].

Перегруппировку Кляйзена изучали также в ряду оксиметилпиридинов и оксиметилпиридинов [46]; авторы отмечают, что для последних перегруппировка протекает необычно.

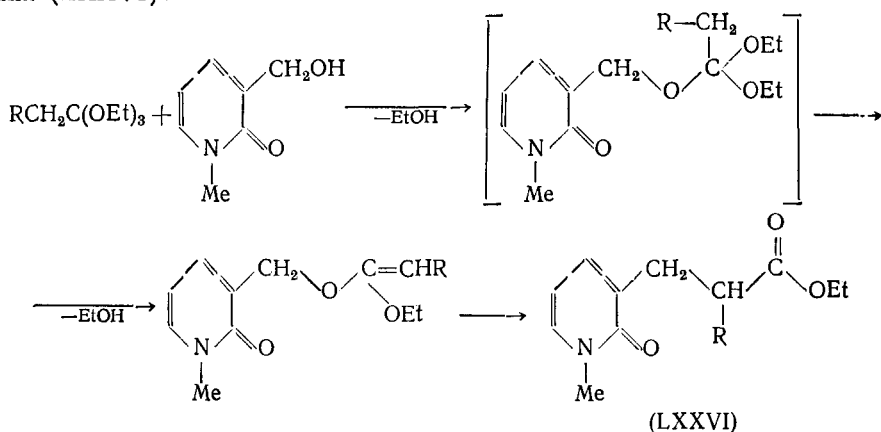
Необходимым условием для гладкого протекания перегруппировки при реакции ортоэфиров с производными пиридина (LXXI)—(LXXIII) является повышение температуры до 195°С. Результаты реакции триэтилортоацетата с 2- и 4-оксиметилпиридинами (А) и (В) отличаются от результатов в случае 3-оксиметилпиридина (В), когда неперегруппированный продукт (LXXIV) вообще не был выделен.



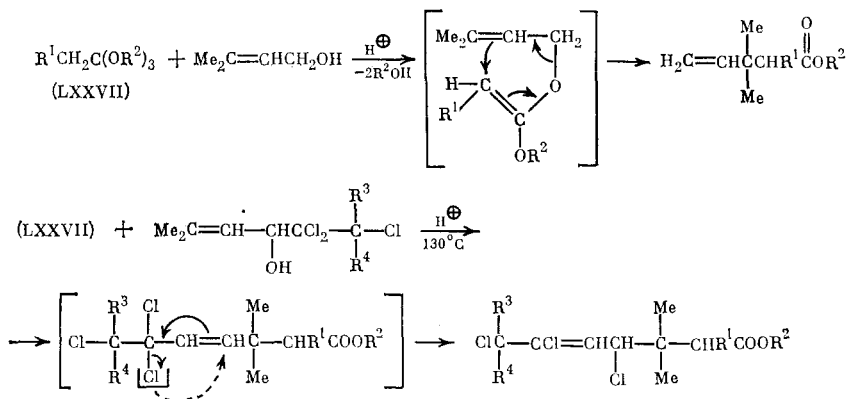
Расчет относительной электронной плотности в различных положениях пиридинового кольца показывает, что в положении 3 она максимальна.

Эти данные объясняют, почему разрыв углерод-кислородной связи в соединении (LXXIV) происходит значительно легче, чем в двух других случаях. Именно поэтому продукт (LXXIV) не был обнаружен.

Реакция ортоэфиров с 1-метил-3-оксиметил-2-пиридоном не приводит к получению продуктов типа (LXXV), вместо них образуются соединения (LXXVI):

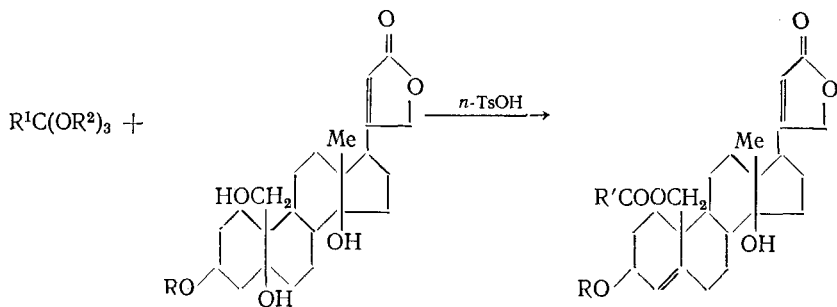


В различных целях используется взаимодействие ортоэфиров с непредельными ациклическими спиртами. Новые способы получения эфиров ненасыщенных карбоновых кислот основаны на реакции ортоэфиров с аллиловыми спиртами [47, 48], в том числе галогеналкилзамещенными [49]. Реакция ведется в присутствии кислотных катализаторов, с одновременным удалением побочно образующегося низшего спирта, а в случае галогенпроизводных — при повышенных температурах в токе азота.

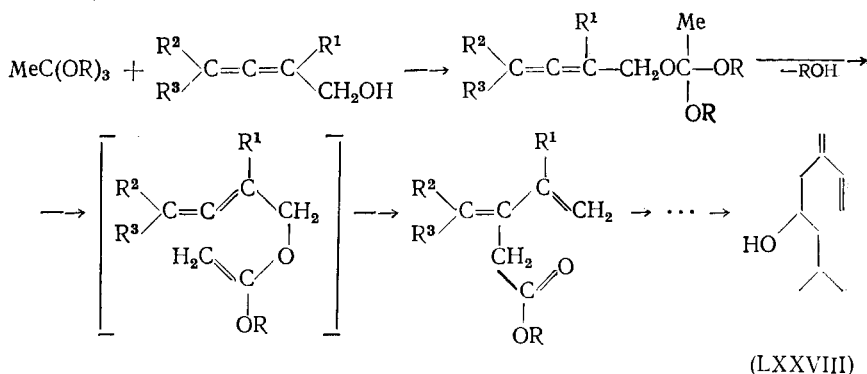


В последнем случае перегруппировка Кляйзена сопровождается переносом аниона хлора и миграцией двойной связи [49].

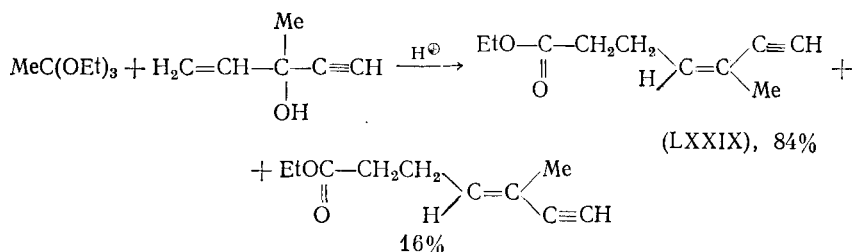
С помощью алкилортоэфиров осуществлен синтез аналогов кардиотонических гликозидов (превращением карденолидов в кардадиенолиды) [50]:



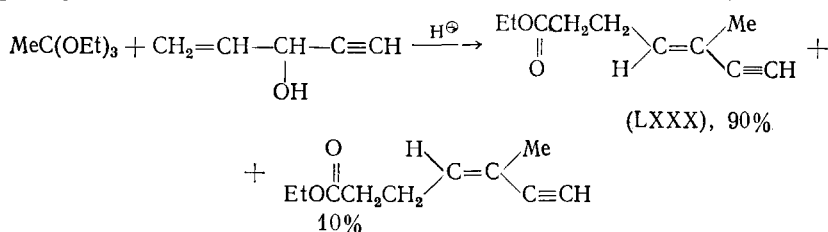
Реакция ортоэфиров со спиртами типа алленилкарбинола была использована на одной из стадий получения терпеноидов ипсенола (LXXVIII) и ипсдиенола [51]:



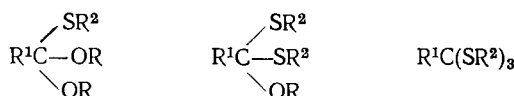
Подробно исследовано взаимодействие ортоэфиров с винилалкинилкарбинолами [52]. Главное внимание уделено изучению строения образующихся продуктов. Показано, что в результате реакции триэтилортоацетата с третичными аллилалкинильными спиртами и последующей кляйзеновской перегруппировки получают главным образом эфиры (LXXIX), в которых ацетиленовая группировка занимает *цис*-положение по отношению к эфирной боковой цепи. *транс*-Продукты образуются в очень малых количествах, например:



Реакция ортоэфиров со вторичными аллилалкинильными спиртами протекает также стереоспецифично, хотя в этом случае продуктами являются преимущественно *транс*-замещенные соединения (LXXX):



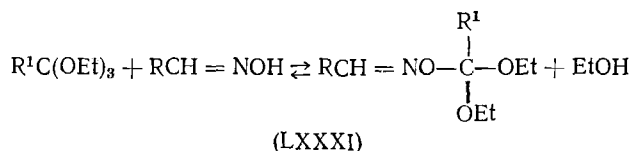
Как известно, реакции обмена алкоксигруппы ортоэфира на тиоалкильный радикал меркаптосодержащего соединения аналогичны реакциям со спиртами [1, 4—6], но проходят более энергично. Тиоаналоги ортоэфиров могут получаться тех же трех типов, что и продукты реакции со спиртами:



Варьирование условий (изменение температуры, соотношения реагентов, подбор соответствующего катализатора) позволяет увеличить выход производных одного из этих типов. Например, применение в качестве катализатора хлористого алюминия способствует образованию, в основном, тритиоортоэфиров [53].

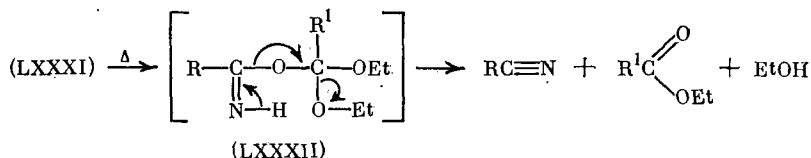
3. Реакции с оксимами

Ортоэфиры легко вступают в реакцию с оксимами, при этом одна алкоксигруппа ортоэфира замещается остатком оксима, образующимся после отрыва протона [54]:



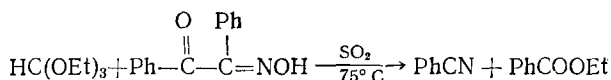
При сравнении реакционной способности стереоизомеров оксимов оказалось, что *Z*-изомер реагирует с ортоэфиром медленнее, чем *E*-изомер, причем, как свидетельствуют данные ЯМР-спектроскопии, изомеризации оксима в данных условиях не происходит.

Важно отметить, что лишь в отсутствие кислот производные (LXXXI) относительно стабильны, при кислотном катализе они подвергаются «бекмановской фрагментации», в результате которой получают соответствующие нитрил, сложный эфир и спирт. Судя по строению продукта (LXXXI) и веществ, получающихся после его фрагментации, можно предположить, что сначала происходит перегруппировка Бекмана, а затем уже распад образовавшегося продукта (LXXXII):

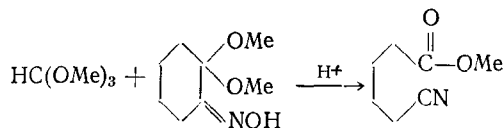


Реакция между ортоэфирами и оксимами в среде жидкой двуокиси серы протекает за несколько минут, поскольку растворитель играет роль катализатора.

Таким образом, взаимодействие ортоэфиров с оксимами представляет собой эффективный метод получения соответствующих нитрилов [54]. Например, нагревание смеси бензилмонооксима с 10% избытком триэтилортоформиата в среде жидкой двуокиси серы при 75°С позволяет получать с количественным выходом бензонитрил и этилбензоат:

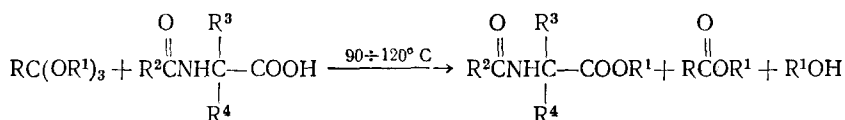


Аналогично триметилортоформиат и диметилкеталь 2-оксиминоциклогексанона в присутствии метансульфокислоты при -10°С образуют метиловый эфир 5-цианопентановой кислоты:



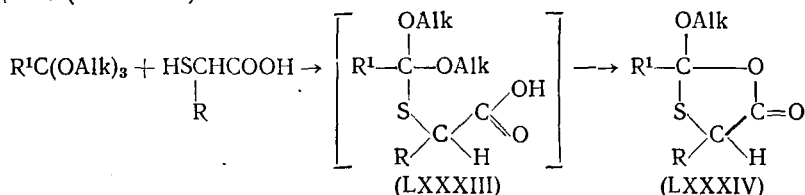
4. Реакции с карбоновыми кислотами

Высокая реакционная способность ортоэфиров дает возможность использовать их для этерификации карбоновых кислот [55]. Эфиры ортоугольной и ортоуксусной кислот в отсутствие катализаторов с количественным выходом образуют соответствующие эфиры из *N*-ациламино-кислот [56],



Реакция не сопровождается побочными процессами и рацемизацией и гладко протекает даже в случае пространственно-затрудненных аминокислот.

Очень легко ортоэфиры вступают в реакцию с α -меркаптокарбоновыми кислотами [57, 58]. Продуктами реакции являются 2-алкокси-1,3-оксатиоланоны-5 (LXXXIV). Предполагается, что сначала ортоэфир реагирует с меркаптогруппой, а из промежуточного соединения (LXXXIII) в результате отщепления соответствующего спирта AlkOH образуется гетероцикл (LXXXIV).

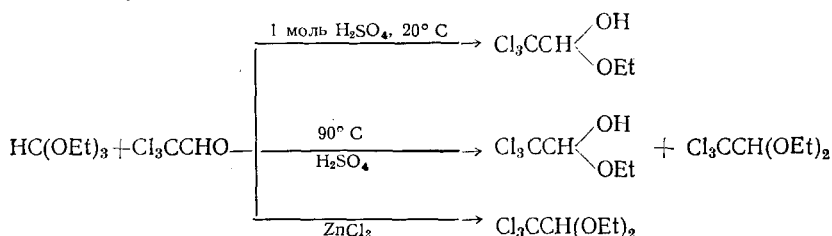


Полученные оксатиоланоны (LXXXIV) являются эффективными реагентами для синтеза амидов α -меркаптокарбоновых кислот [59, 60].

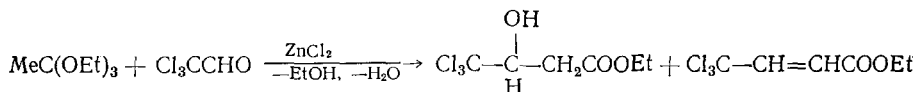
V. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОРТОЭФИРОВ С КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

1. Реакции с альдегидами и кетонами

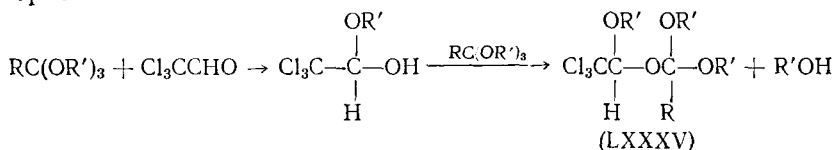
Синтез ацеталей и кеталей — достаточно подробно исследованная область применения ортоэфиров. Однако сведений о взаимодействии ортоэфиров с пергалогенированными альдегидами и кетонами в литературе немного [61, 62]. Интересна реакция ортоэфиров с хлоралем [61]. В присутствии кислотных катализаторов хлораль, как все прочие альдегиды, образует полуацетали и ацетали:



В присутствии хлористого цинка этилортоформиат и этилортокарбонат дают с хлоралем только соответствующий диэтилацеталь, этилортоацетат в этой же реакции проявляет себя иначе. В результате его взаимодействия с хлоралем получена смесь этиловых эфиров 3-окси-4,4,4-трихлорбутановой и трихлорбутеновой кислот:



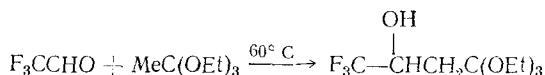
Необычно протекает реакция ортоэфиров с хлоралем в отсутствие катализаторов:



Оказалось, что при использовании в качестве катализатора слабых оснований (pK которых не выходит за пределы 7,4—9,2) и повышении температуры реакции до 100°C выход продукта (LXXXV) значительно возрастает (с 18 до 60%). Механизм реакции с участием оснований, к сожалению, не обсуждается в работе [61]. Продукт типа (LXXXV)

образуется в реакции ортоформата со фторалем (с более высоким выходом) [62].

Ортоформаты и ортоацетаты уже в отсутствие катализаторов бурно реагируют с гидратами фторала, гексафтор- и тетрафтордихлорацетона, образуя полуацетали и полукетали [62]. При повышении температуры реакции до 60°С этилортоацетат взаимодействует с фторалем по типу альдольной конденсации, что демонстрирует относительную подвижность α-протонов в молекуле ортоацетата:

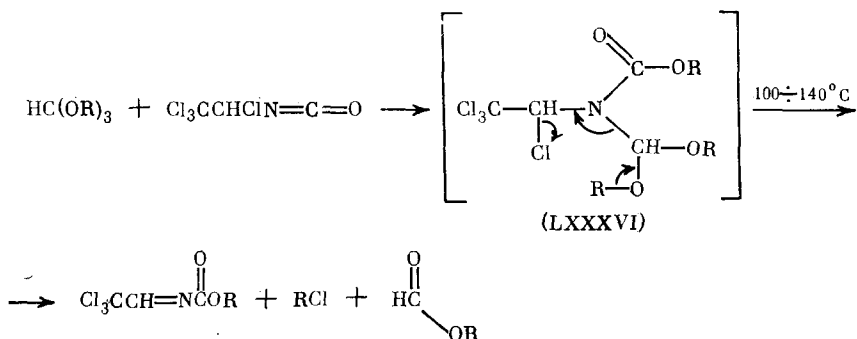


Подобные продукты получают и в реакции алкилортоацетатов с гексафтор- и тетрафтордихлорацетоном.

2. Реакции с изоцианатами

Продукты реакции ортоэфиров с изоцианатами различны в зависимости от реакционной способности и структуры изоцианата.

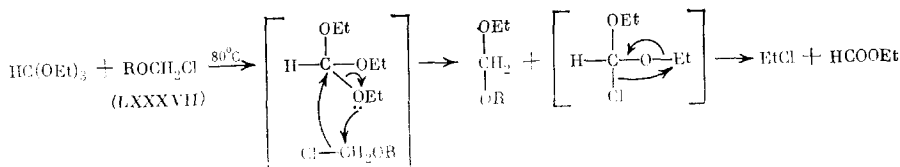
Хлорзамещенные в α- и β-положениях алкилизоцианаты, являясь более активными, вступают в реакцию с ортоэфирами в отсутствие катализирующих добавок, что приводит к образованию хлорзамещенных N-карбалкоксияльдиминов [63]. За ходом реакции следили с помощью ИК-спектроскопии. На основании данных ИК-спектров сделано предположение о том, что образуется промежуточное соединение (LXXXVI). Конечными продуктами являются азометин, алкилгалогенид и формиат:



VI. РЕАКЦИИ ОРТОЭФИРОВ С СОЕДИНЕНИЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИ АКТИВНЫЙ АТОМ ГАЛОГЕНА

1. Реакции с галогенэфирами

Один из нетрадиционных путей синтеза смешанных формалей и ацеталей основан на реакции алкилортоэфиров с α-хлорзамещенными эфирами [64]. Активный атом галогена в исходном реагенте (LXXXVII) замещается алкоксигруппой ортоэфира. Наиболее реакционноспособные галогенэфиры, как например α-хлорметилловый эфир, реагируют с ортоэфирами при комнатной температуре. Предполагаемый механизм реакции:

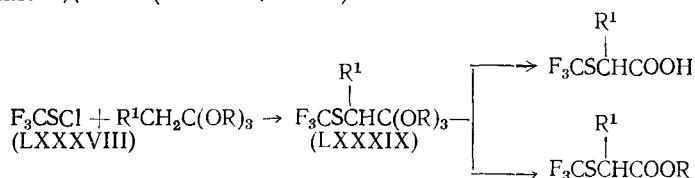


Метод прост и удобен, обеспечивает высокий выход искомого продукта [64].

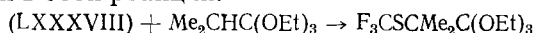
2. Реакции с сульфенилхлоридами

Предложен новый способ сульфенирования ортоэфиров с помощью тригалогенметансульфенилхлоридов [65]. Полученные с хорошим выходом моно- и бис(тригалогенметилтио)ортоэфиры являются полупродуктами в синтезе галогеналкилтиопроизводных карбоновых кислот.

Трифторметансульфенилхлорид (LXXXVIII) — наиболее активный из числа предлагаемых сульфенирующих агентов. Его взаимодействие с ортоэфиром завершается за несколько секунд с образованием монотиопроизводных (LXXXIX); ортоэфир берется в избытке и реакцию проводят при охлаждении ($-10 \div +10^\circ \text{C}$):

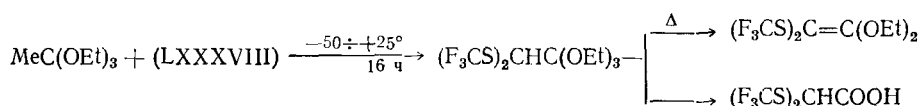


Даже такие «инертные» ортоэфиры, как например, этилортоизобутират, реагируют с (LXXXVIII), поскольку стерические факторы не являются определяющими в этой реакции.

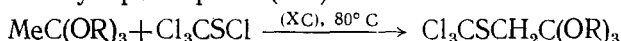


Выход моносульфенированных продуктов (LXXXIX) составляет 75—80%. В реакциях с ортоэфирами дихлорфторметансульфенилхлорид по поведению близок к (LXXXVIII).

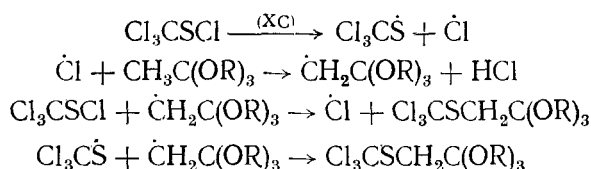
Если сульфенирующий агент брать в избытке и вместе с тем увеличить продолжительность и температуру реакции, то образуются только бис(тригалогенметилтио)ортоэфиры. Они менее стабильны, чем монотиопроизводные, так что даже в процессе перегонки с отщеплением молекулы спирта превращаются в 1,1-дитио-2,2-диалкоксиэтилены:



Трихлорметансульфенилхлорид, по мнению авторов [65], взаимодействует с ортоэфирами по радикальному механизму. Ортоэфиры вступают с ним в реакцию только в присутствии инициатора свободных радикалов — азо-бис-изобутиронитрила (XC):

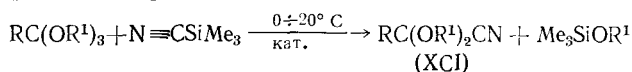


Предполагаемый механизм реакции:



VII. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОРТОЭФИРОВ С КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

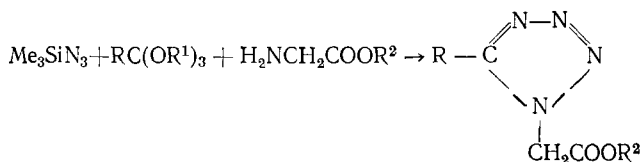
Алкилортоэфиры и цианотриметилсилан представляют собой удобные реагенты для синтеза нитрилов типа (XCI) [66, 67]. Реакция идет в присутствии катализаторов ряда кислот Льюиса: двухлористого олова, эфира трехфтористого бора



Реакция не осложняется побочными процессами и приводит к получению диалкоксинитрилов (XCI) с высоким выходом. Прежде для введения

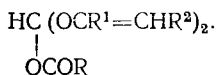
циангруппы в реакции с ортоэфиром использовали ацилцианиды; реакция, как правило, сопровождалась образованием ряда побочных продуктов [68].

В работе [69] показано, что триметилсилилазид является эффективным и кроме того, взрывобезопасным реагентом для получения 1-замещенных производных тетразола на основе ортоэфиров и эфиров аминокислот. Метод обеспечивает высокий выход (90%) и степень чистоты продукта не менее 95%.

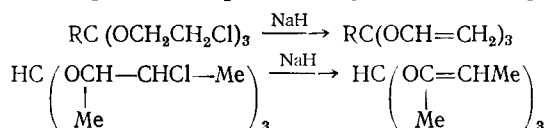


VIII. ДЕГИДРОГАЛОГЕНИРОВАНИЕ ГАЛОГЕНАЛКИЛОРТОЭФИРОВ

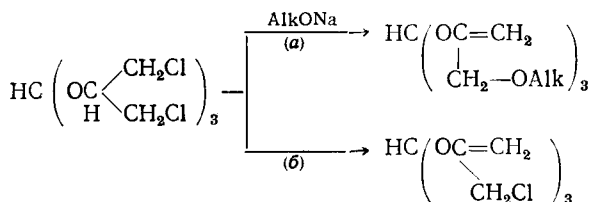
Путем дегидрогалогенирования β -хлоралкилортоэфиров получают алкенилортоэфиры [70] — соединения, известные своей высокой реакционной способностью. В работе [70] описано их применение для синтеза ди(алкенилокси) алкилкарбоксилатов



Дегидрогалогенирование β -хлорпроизводных ортоэфиров осуществляется при действии гидридом натрия или бутилатом натрия:



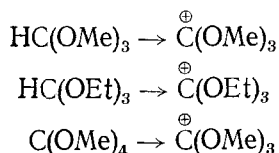
При обработке галогеналкилортоэфиров растворами алкоголятов наряду с элиминированием происходит обменная реакция (а). Эту побочную реакцию можно исключить, если использовать в качестве дегидрогалогенирующего средства гидроокись калия в водно-органической среде (б):



IX. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЛКИЛОРТОЭФИРОВ С ДВУОКИСЬЮ СЕРЫ

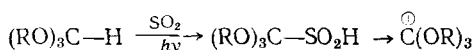
В ряде случаев для проведения реакций с ортоэфирами в качестве растворителя используют сжиженную двуокись серы. Следует отметить, что это соединение не является инертным по отношению к ортоэфирам. В зависимости от условий, продукты взаимодействия алкилортоэфиров с двуокисью серы различны.

Установлено [71], что при низких температурах при длительном облучении ультрафиолетовым светом ортоформаты и ортокарбонаты в среде жидкой двуокиси серы образуют соответствующие триалкоксикарбкатионы:



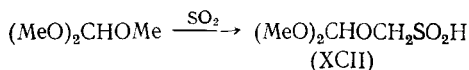
При повышении температуры до -20°C эти карбкатионы начинают раз-

лагаться, превращаясь в диалкилкарбонаты. Предполагают [71], что образование карбкатионов происходит при непосредственном участии двуокиси серы:

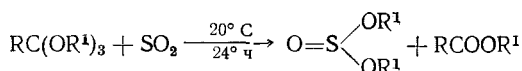


Эта реакция протекает в режиме глубокого охлаждения (-75°C) вследствие активации молекул в результате УФ-облучения.

Помимо главного, выделен побочный продукт (XCII), который образуется в результате присоединения нуклеофильного агента (SO_2) к электроположительному атому углерода алкоксигруппы ортоэфира:

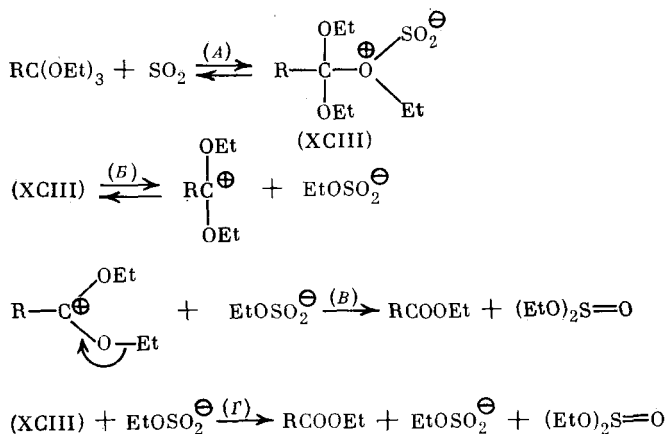


Если смесь сжиженной двуокиси серы с алкилортоэфиром выдержать в запаянной ампуле при комнатной температуре, то продуктами реакции являются диалкилсульфиты и сложные эфиры [72]



Исключение составляет ортоформиат, который относительно пассивен в среде двуокиси серы в отсутствие облучения. Только при нагревании с большим избытком SO_2 он медленно вступает в реакцию, образуя, кроме этилформиата и диэтилсульфита, диэтилкарбонат.

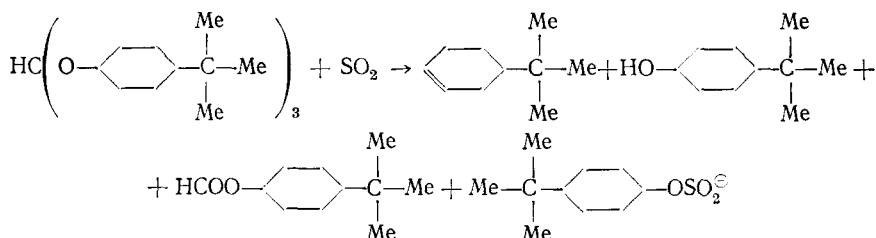
С помощью ПМР-спектроскопии показано [72], что добавление к смесям ортоэфиров даже каталитических количеств SO_2 влечет за собой немедленный обмен алкоксильными группами вследствие появления диалкоксиалкилкарбкатионов. Предполагаемый механизм реакции с SO_2 :



Промежуточное соединение (XCIII), по-видимому, создается за счет координационной связи атома серы сернистого ангидрида со свободной электронной парой кислорода алкоксильной группы ортоэфира (A). Затем оно подвергается распаду по C—O-связи (B). Обе эти реакции обратимы. Предполагают, что основные продукты реакции получаются в результате атаки алкилсульфитным анионом диалкоксикарбкатиона (B), либо промежуточного соединения (XCIII) (Г).

Правильность предполагаемого механизма подтверждается поведением вторичных триалкоксиметанов в реакциях с SO_2 в тех же условиях. Замещение образовавшимся вторичным алкилсульфитным анионом у вторичного атома углерода карбкатиона (XCIV) стерически затруднено, поэтому получают соответствующие олефин, алканол, вторичный

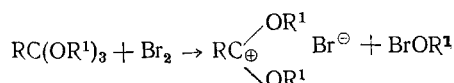
алкилформиат и алкилсернистая кислота. Например, [72]:



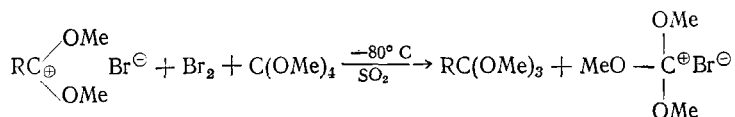
Итак, в отличие от фотохимической реакции, взаимодействие молекул ортоэфира с SO_2 без притока энергии извне приводит к образованию менее стабильных по сравнению с триалкоксикарбкатионами диалкоксикарбкатионов.

Х. БРОМИРОВАНИЕ ОРТОЭФИРОВ

В работе [73] изучалось поведение диметоксикарбенейбромидов в жидкой двуокиси серы. Бромирование ортоэфиров производилось при $-60 \div -80^\circ \text{C}$. Ортоэфиры реагируют с бромом по ионному механизму, за ходом реакции следили с помощью ЯМР-спектроскопии. Это типичная реакция нуклеофильного замещения. Ион Br^\oplus отрывает от молекулы ортоэфира алкокси-анион, а Br^\ominus способствует стабилизации образовавшегося диалкоксиалкилкарбкатиона:

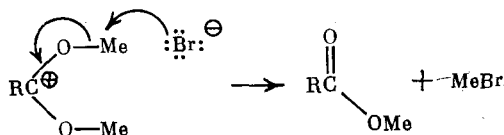


Показано, что, если бромирование ортоэфиров проводится в присутствии ортокарбоната, то образуются более стабильные триалкоксикарбкатионы. Это происходит за счет необратимой миграции метоксильной группы от ортокарбоната к диалкоксикарбкатиону:



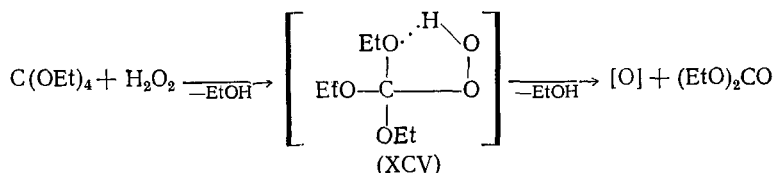
Роль растворителя в работе не обсуждалась.

Диметоксикарбенейбромиды стабильны лишь при температурах ниже -50°C , при более высоких происходит их распад по схеме:

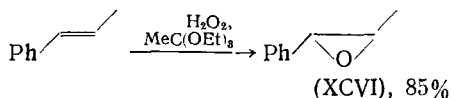


ХІ. ОРТОЭФИРЫ В РЕАКЦИЯХ ТРАНСФЕРНОГО ОКИСЛЕНИЯ

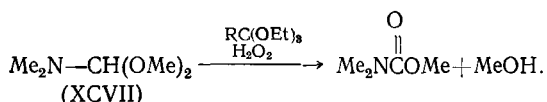
Найдено [74, 75], что перекись водорода в присутствии ортоэфиров удобно использовать для мягкого окисления олефинов до соответствующих эпоксипроизводных. Предполагают, что ортоэфиры, взаимодействуя с перекисью водорода, образуют промежуточные продукты (XCV) (относительно стабильные за счет водородной связи), которые служат переносчиками и генераторами атомарного кислорода.



В качестве трансферных окислительных агентов совместно с перекисью водорода были опробованы этиловые эфиры муравьиной, уксусной, ортобензойной и угольной кислот. Лучшие результаты, независимо от структуры окисляемого олефина, получены при использовании прежде всего этилортокарбоната, затем этилортоацетата. Данный метод позволил осуществить получение труднодоступных эпоксипроизводных, например (XCVI), с более высоким выходом:

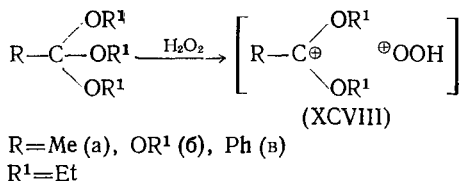


Этим же способом можно получать пероксиды, такие, как 9,10-эндопероксид 9,10-дифенилантрацена. При окислении таким способом амидоацеталей (XCVII) выделяют соответствующие карбаматы:



Механизм реакции специально не изучался. Гипотетическое строение промежуточного соединения (XCV) не подтверждено физико-химическими методами исследования. Нам кажется допустимым предположение о том, что активный окислительный агент может представлять собой ионный комплекс типа (XCVIII).

Перекись водорода, как и другие слабые кислоты, при добавлении к ортоэфирам способна продуцировать диалкоксикарбокатионы, которые стабилизируются, связываясь с анионом HOO^\ominus :



Поскольку комплексы (XCVIII б) стабильнее, чем комплексы (XCVIII а), а комплексы типа (XCVIII в) относительно стабильны, но пространственно затруднены по сравнению с (XCVIII а), становится понятным преимущество использования ортокарбоната по сравнению с другими ортоэфирами.

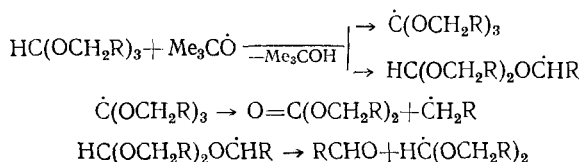
XII. СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ОРТОЭФИРОВ

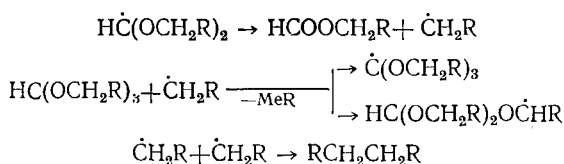
Изучению поведения триалкоксиметанов в реакциях со свободными радикалами при повышенных температурах ($120-150^\circ\text{C}$) посвящены работы [76, 77]. Методом ЭПР показано, что алкилортоформиаты реагируют со свободными радикалами с образованием три- и моноалкоксиалкильных радикалов, фрагментация которых приводит к получению соответствующих карбонатов и формиатов. Иницирование радикальных превращений осуществлялось *трет*-бутоксильными радикалами.



На основании кинетических данных сделаны выводы относительно активности ортоформиатов в реакциях данного типа в сравнении с линейными и циклическими ацетальми.

Механизм гомолитических жидкофазных превращений алкилортоформиатов демонстрируется на примере триэтоксиметана:

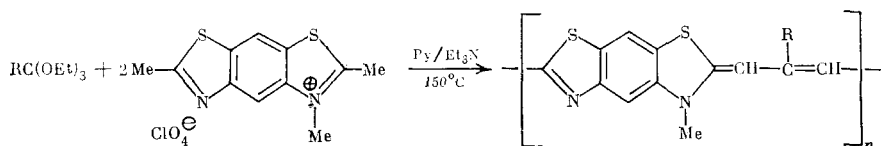




Оказалось, что цепные радикальные реакции в ряду ортоэфиров можно наблюдать и при значительно более низких температурах (60° С), если в качестве инициатора свободных радикалов использовать дициклогексилпероксикарбонат [78]. Цепь радикальных превращений, аналогична выше описанной, основные продукты реакции те же, что и при высокотемпературном режиме.

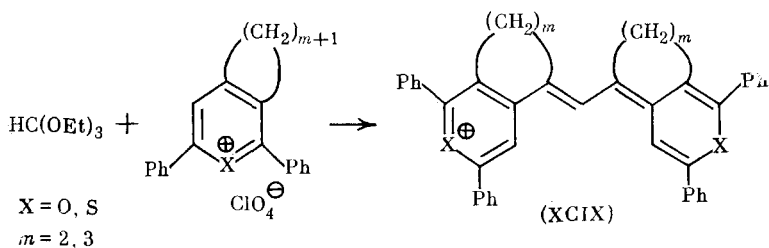
ХИИ. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОРТОЭФИРОВ

Ортоэфиры давно известны как незаменимые реагенты в синтезе красителей [4]. Успешно продолжают развиваться разработки в области цианиновых красителей [79]. Предложен новый способ получения полимерных цианинов на основе ортоэфиров и перхлората 2,3,6-триметилтиазоло[4,5-f]-бензотиазолия в присутствии слабых органических оснований [80]:



Условия проведения реакции позволяют достигнуть высокой степени конденсации, что благоприятно отражается на качестве получаемых красителей.

Путем взаимодействия триэтилортоформиата с солями дифенилзамещенных производных циклопента[с]пирилия, а также его тиоаналога и 5,6,7,8-тетрагидробензо-3,4-пирилия получены пирилокарбоцианины (XCIX) [81], являющиеся геометрическими изомерами ранее описанных пирило-2-цианинов [82].



Показано [81, 82], что введение мостиковых этиленовых и триметиленовых группировок приводит не только к стабилизации получаемых красителей, но и к углублению их окраски.

На основе алифатических алкилортоэфиров и малонитрила в результате серии превращений получены производные изоксазолопиримидина, обладающие высокой до- и послевсходовой избирательной гербицидной активностью [83]. Пропилортокарбонат и пропилортобензоат оказались высокоэффективными добавками, приводящими к проявлению синергизма некоторыми инсектицидами [84].

Выявлена возможность использования ортоэфиров, помимо альдегидов и эпоксидов, в реакциях каталитического карбонилирования в присутствии амидов карбоновых кислот с целью получения N-ацил-α-аминокислот [85].

Наиболее широкое применение ортоэфиры получили в качестве компонентов активных и стереоспецифичных катализаторов в процессе поли-

меризации пропилена [86—89], этилена [90], а аминоалкилортоэфиры — в процессах получения полиуретанов [41—43] и полиизоцианатов [43].

Найдено [91], что ортоэфиры являются необходимым компонентом для получения специальных эластичных цементирующих материалов.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Wolfe R. H. Carboxylic Ortho Acid Derivatives. N. Y.—L.: Acad. Press, 1970, p. 3.
2. De Wolfe R. H. Synthesis, 1974, p. 153.
3. Bergstrom R. G. In: The Chemistry of Ethers, Crown Ethers, Hydroxyl Groups and Their Sulphur Analogues, Pt 2/Chichester: Wiley, 1980, p. 881.
4. Межеричкий В. В., Олехнович Е. П., Дорофеев Г. Н. Успехи химии, 1973, т. 42, с. 896.
5. Межеричкий В. В., Олехнович Е. П., Лукьянов С. М., Дорофеев Г. Н. Ортоэфиры в органическом синтезе. Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1976, с. 5.
6. Сыркин А. М., Хекимов Ю. К., Рахманкулов Д. Л., Кантор Е. А., Чалова О. Б., Куладзе Т. К., Курбанов Д. А., Антонова А. М. Ортоэфиры и их гетероаналоги/Под ред. Рахманкулова Д. Л. Ашхабад: Изд-во Министерства высшего и среднего специального образования Туркм. ССР, 1983, с. 4.
7. Рогожин С. В., Давидович Ю. А., Коршак В. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1970, с. 727.
8. Swaringen R. A., Eaddy J. F., Henderson T. R. J. Org. Chem., 1980, v. 45, p. 3986.
9. Scheeren J. W., Nivard R. J. F. Recueil trav. chim. Pays-Bas, 1969, v. 88, p. 289.
10. Brederick H., Simchen G., Beck G. Liebigs Ann. Chem., 1972, B. 762, S. 62.
11. Merrill G. B., Shechier H. Tetrahedron Letters, 1975, p. 4527.
12. Верещагина Н. Н., Постовский И. Я. Научн. докл. высшей школы. Химия и хим. технол., 1959, с. 341.
13. Frasser J. K., Neilson D. G., Newlands L. R., Watson K. M., Butt M. I. J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I, 1975, p. 2280.
14. Frasser J. K., Neilson D. G., Watson K. M., Heatlie J. W. M. Ibid., 1977, p. 646.
15. Бабичев Ф. С., Романов Н. Н., Шмайлоза В. П. Укр. хим. журн., 1976, т. 42, с. 1159.
16. Temple C., Kussner C. L., Montgomery J. A. J. Org. Chem., 1969, v. 34, p. 3161.
17. Vince R., Isakson R. G. J. Med. Chem., 1973, v. 16, p. 37.
18. Lovelette C. A., Geagan K. J. Heterocycl. Chem., 1982, v. 19, p. 1345.
19. Пат. Великобрит. 1382781 (1975); С. А., 1975, v. 83, 43386.
20. Barnes A. C., Kennewell P. D., Tayler J. B. Chem. Commun., 1973, p. 776.
21. Пат. Великобрит. 1383292 (1975); С. А., 1975, v. 83, 43340.
22. Hosmane R. S. Tetrahedron Letters, 1984, v. 25, p. 363.
23. Freter K., Liebigs Ann. Chem., 1957, B. 607, S. 174.
24. Leplawy M. T., Jones D. S., Kenner G. W., Sheppard R. C. Tetrahedron, 1960, v. 21, p. 39.
25. Brown D. J., Tenega K. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1974, p. 372.
26. Brown D. J., England B. T. J. Chem. Soc. C, 1971, p. 2507.
27. Watson K. M., Neilson D. G. In: The Chemistry of Amidines and Imidates/Ed. by Pat-tai S. et al. L.: Wiley, 1975, p. 385.
28. Doyle M. P., Trudell M. L. J. Org. Chem., 1984, v. 49, p. 1196.
29. Zacharias G., Wolfbeis O. S., Junek H. Monatsh. Chem., 1974, B. 105, S. 1283.
30. Ollinger P., Wolfbeis O. S., Junek H. Ibid., 1975, B. 106, S. 963.
31. Wolfbeis O. S. Ibid., 1981, B. 112, S. 369.
32. Wolfbeis O. S., Junek H. Ibid., 1979, B. 110, S. 1387.
33. Пат. Великобрит. 614471 (1948); С. А., 1949, v. 43, 8692.
34. Terutaro Oga, Reiko Tanno, Kyoto Nishda. Repts. Sci. Research. Inst., 1952, v. 28, p. 259; С. А., 1953, v. 47, 5284.
35. Benary E., Konrad R. Ber. 1923, B. 56, S. 44.
36. Seidel M. C., Van Tuyle G. C., Weir W. D. J. Org. Chem., 1970, v. 35, p. 1662.
37. Seidel M. C., Van Tuyle G. C., Weir W. D. Ibid., 1970, v. 35, p. 1475.
38. Akgun E., Pindur U., Müller J. J. Heterocycl. Chem., 1983, v. 20, p. 1303.
39. Pindur U., Müller J. Chem.—Zig. 1984, B. 108, S. 150.
40. Azizian J. Bull. Chem. Soc. Japan, 1972, v. 45, p. 2235.
41. Пат. США 378029 (1974); РЖХим., 1974, 23С615.
42. Пат. США 3879465 (1975); С. А., 1975, v. 83, 115674.
43. Заявка ФРГ 2922967 (1980); РЖХим., 1981, 22Н67.
44. Raucher S., Lui A. S.-T. J. Amer. Chem. Soc., 1978, v. 100, p. 4902.
45. Raucher S., Lui A. S.-T., Macdonald J. E. J. Org. Chem., 1979, v. 44, p. 1885.
46. Costin C. R., Morrow C. J., Rapoport H. Ibid., 1976, v. 41, p. 535.
47. Заявка Японии 76131818 (1976); С. А., 1977, v. 86, 139414.
48. Заявка Японии 7746014 (1977); С. А., 1977, v. 87, 101965.
49. Заявка Японии 76131821 (1976); С. А., 1977, v. 86, 139417.
50. Заявка ФРГ 2227223 (1972); С. А., 1974, v. 80, 96231.
51. Bertrand M., Viala J. Tetrahedron Letters, 1978, p. 2575.
52. Kosley R. W. Diss. Abstr. Int. B., 1978, v. 38, p. 3696.
53. Feugeas C., Olschwang D. Compt. rend. 95 Congr. Soc. savan. Sec. des Sci. t. I, Paris, 1975, p. 129.
54. Rogic M. M., Van Peppen J. F., Klein K. P., Demmin T. R. J. Org. Chem., 1974, v. 39, p. 3424.

55. *Cohen H., Mier J. D.* Chem. and Ind., 1965, p. 349.
56. *Рогожин С. В., Давидович Ю. А., Коршак В. В.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1969, с. 2858.
57. *Давидович Ю. А., Даванкова Л. А., Рогожин С. В.* Авт. свид. СССР 513038 (1974); Бюл. изобр., 1976, № 17, с. 83.
58. *Давидович Ю. А., Павлова Л. А., Рогожин С. В.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1978, с. 468.
59. *Давидович Ю. А., Даванкова Л. А., Рогожин С. В., Суворов Н. Н.* Авт. свид. СССР 518490 (1974); Бюл. изобр., 1976, № 23, с. 75.
60. *Давидович Ю. А., Павлова Л. А., Рогожин С. В.* Журн. орг. химии, 1978, т. 14, с. 664.
61. *Петров К. А., Тихонова Н. А., Шекотихина Н. А.* Там же, 1977, с. 13, с. 939.
62. *Петров К. А., Тихонова Н. А., Шекотихина Н. А.* Там же, 1977, т. 13, с. 943.
63. *Синица А. Д., Пархоменко Н. А., Бонадык С. В.* Журн. орг. химии, 1976, т. 12, с. 974.
64. *Багдасарян Г. Б., Айриян Л. Ш., Бадалян К. С., Инджикян М. Г.* Арм. хим. журн., 1980, т. 33, с. 69.
65. *Mendelson W. L., Liu J.-H., Kilmer L. B., Levinson S. H.* J. Org. Chem., 1983, v. 48, p. 298.
66. *Utimoto K., Wakabayashi Y., Shishiyama Y., Inoue M., Nozaki H.* Tetrahedron Letters, 1981, v. 22, p. 4279.
67. *Utimoto K., Wakabayashi Y., Horie T., Inoue M., Shishiyama Y., Obayashi M., Nozaki H.* Tetrahedron, 1983, v. 39, p. 967.
68. *Hünig S., Shaller R.* Angew. Chem., 1982, B. 94, S. 1.
69. Заявка ФРГ 2854015 (1980); РЖХим, 1981, 6Н184.
70. *Van Melick J. E. W., Scheeren J. W., Nivard R. J. F.* Rec. trav. chim. des Pays-Bas, 1973, v. 92, p. 775.
71. *Nooi J. R., Van der Hoeven P. C., Haslinghuis W. P. H.* Ibid., 1972, v. 91, p. 161.
72. *Rogic M. M., Klein K. P., Balguist J. M., Oxenrider B. C.* J. Org. Chem., 1976, v. 41, p. 482.
73. *Dusseau Ch. H. V., Steinberg H., de Boer Th. J.* Recueil trav. chim. des Pays-Bas, 1979, v. 98, p. 22.
74. *Rebek J., McCready R.* J. Org. Chem., 1979, v. 44, p. 1485.
75. *Rebek J., McCready R.* Tetrahedron Letters, 1979, p. 1001.
76. *Костюкевич Л. Л., Калашников С. М., Пастушенко Е. В., Злотский С. С., Рахманкулов Д. Л.* Журн. орг. химии, 1981, т. 17, с. 1858.
77. *Костюкевич Л. Л., Калашников С. М., Пастушенко Е. В., Злотский С. С., Рахманкулов Д. Л.* Там же, 1981, т. 17, с. 1863.
78. *Хатунцев И. И., Пастушенко Е. В., Злотский С. С., Терентьев А. Б., Рахманкулов Д. Л.* Там же, 1984, т. 20, с. 1347.
79. *Макин С. М., Помогаев А. И.* Успехи научной фотографии, 1984, т. 22, с. 27.
80. *Kossmehl G., Vocionek P.* Makromol. Chem., 1981, B. 182, S. 3427.
81. *Кудинова М. А., Курдюков В. В., Ищенко А. А., Толмачев А. И.* Химия гетероцикл. соединений, 1984, с. 451.
82. *Кудинова М. А., Деревянко Н. А., Дядюша Г. Г., Ищенко А. А., Толмачева А. И.* Там же, 1981, с. 1195.
83. Пат. США 3816090 (1974); РЖХим., 1975, 120527.
84. *Moorthy B. K.* Diss. Abst. Int., B, 1976, v. 36, p. 4491.
85. *Reffet D.* Thèse doct. ing. chim. org. Univ. Parissud., 1982; РЖХим., 1983, 3Ж102.
86. Заявка ФРГ 30323318 (1981); С. А., 1981, v. 94, 175871.
87. Пат. Бельгии 889010 (1981); С. А., 1982, v. 96, 52897.
88. Пат. Бельгии 888581 (1981); С. А., 1982, v. 96, 35909.
89. *Karayannis N. M., Lee S. S.* Makromol. Chem. Rapid Commun., 1983, v. 4, p. 663.
90. Пат. США 4400303 (1983); С. А., 1983, v. 99, 159035.
91. Заявка Великобрит., 2023124 (1979); С. А., v. 92, 184890.

Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова, АН СССР, Москва