

УДК 547.25—128 : 547.28

**РЕАКЦИИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ОРГАНИЧЕСКИМИ
ПРОИЗВОДНЫМИ ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ И ГИДРИДНЫМИ
ВОССТАНОВИТЕЛЯМИ: ЭФФЕКТЫ СРЕДЫ И КАТИОНА**

Соловьев А. А., Белецкая И. П.

Проанализированы эффекты среды и катиона в реакциях щелочных солей СН-кислот и гидридных восстановителей с карбонильными соединениями.

Библиография — 73 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	793
II. Реакции щелочноорганических соединений с альдегидами	794
III. Реакции щелочноорганических соединений с кетонами	803
IV. Реакции гидридного восстановления карбонильных соединений	808
V. Заключение	812

I. ВВЕДЕНИЕ

Реакции карбонильных соединений с металлорганическими производными широко используются в синтетической органической химии в качестве одного из основных методов формирования углерод-углеродной связи. Однако несмотря на огромное количество работ, посвященных практической разработке синтезов на основе карбонильных соединений, до недавнего времени представления о механизмах таких процессов были достаточно расплывчатыми. Лишь в последнее десятилетие начались систематические исследования влияния природы растворителя, размера и заряда катиона на кинетику и механизм реакций с участием карбонильных соединений. Так, в 1978 г. в работе [1] была построена первая модель механизма реакции карбонильных соединений с органическими производными щелочных металлов, в основе которой лежит чрезвычайно плодотворная идея о возможности активации карбонильной группы путем координации атома кислорода с катионами металлов и дезактивации действующего нуклеофила (группировки R металлорганического соединения) за счет ассоциации с образованием ионных пар. Вместе с тем необходимо отметить, что эта, по существу, кинетическая схема явно недооценивает известного из других работ термодинамического фактора, в частности, того, что в случае достаточно термодинамически устойчивых карбанионов присоединение по карбонильной группе может происходить обратимо, а термодинамическая стабильность продукта должна тоже зависеть от катиона и растворителя. Поэтому именно сейчас, когда так вырос интерес к проблемам механизма реакций карбонильных соединений, необходим более детальный анализ всех факторов, действующих в этих процессах, чтобы при постановке задач последующих исследований можно было опереться на весь комплекс теоретических представлений в этой области.

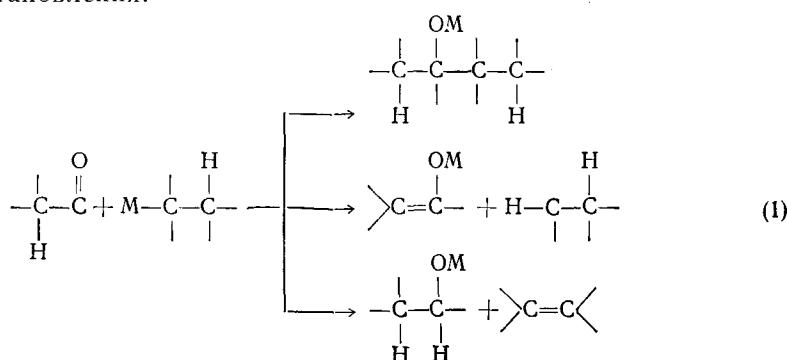
В настоящем обзоре рассмотрены, в первую очередь, реакции щелочноорганических соединений с альдегидами и кетонами, которые приводят к образованию C—C-связи и для которых имеются сведения о влиянии катиона и растворителя на скорость, выход и состав образующихся продуктов. Именно для этих реакций чаще всего удается связать термодинамические и кинетические параметры с состоянием металлорганических соединений в растворе (типом ионных пар, присутствием свободных карбанионов, образованием ассоциатов ионных пар) и способностью ка-

тиона к координации с карбонильным кислородом, что имеет решающее значение для установления механизма процесса. В обзоре мы попытались критически рассмотреть данные оригинальных работ и интерпретировать их, когда это возможно, с единой точки зрения.

Следует отметить, что с точки зрения эффектов среды и катиона имеется весьма много общего между реакциями органических производных щелочных (и щелочноземельных) металлов с карбонильными соединениями и процессами восстановления карбонильной функции щелочными алюмо- и боргидридами. Нередко одни и те же авторы проводят параллельные исследования процессов обоих этих типов. Поэтому в некоторых случаях, когда это необходимо для моделирования отдельных стадий реакции или для создания более общей картины, в обзоре приведены данные о реакционной способности щелочных енолятов и купратов, магнийорганических соединений, а также рассмотрены реакции гидридного восстановления карбонильной группы.

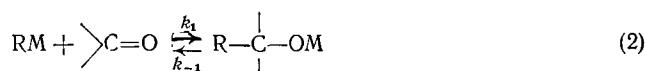
II. РЕАКЦИИ ЩЕЛОЧНООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С АЛЬДЕГИДАМИ

Реакции щелочноорганических и магнийорганических соединений с карбонильными соединениями (альдегидами и кетонами) в принципе могут протекать по трем направлениям [2]: присоединения, енолизации (при наличии в карбонильном соединении достаточно подвижного протона) и восстановления:



Относительные вклады каждого из этих направлений определяются структурой металлоганического и карбонильного соединений, зарядом и размером иона металла M , природой растворителя, температурой и некоторыми другими факторами. Проще всего проанализировать влияние условий проведения реакции на ее скорость и конечный результат для случая взаимодействия щелочноорганических соединений с альдегидами, где, как правило, происходит образование лишь продукта присоединения. Однако начнем мы этот раздел с одной из важнейших особенностей реакций присоединения по карбонильной группе — ее обратимости.

Вероятно, впервые идея об обратимости нуклеофильного присоединения по карбонильной группе возникла при исследовании в 1950 г. кинетики реакций, в которых в качестве нуклеофилов были выбраны лигтийорганические соединения [3]. Наблюдаемые закономерности авторам удалось объяснить лишь в рамках кинетической схемы, включающей быструю стадию расщепления образующегося алкоголята на исходные реагенты:

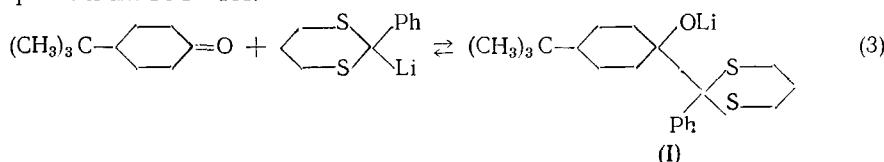


Другие авторы обнаружили [4, 5], что легкость аналогичного расщепления карбинолятов β -гидроксиэфиров $\text{PhRC(OM)CH}_2\text{COOR}'$ (где $\text{R} = \text{CH}_3$, Ph , а $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{изо-}\text{C}_3\text{H}_7$, и $\text{трет-}\text{C}_4\text{H}_9$), полученные путем металлизации соответствующих ОН-кислот амидами щелочных металлов в толуоле, жидким амиаке, диэтиловом и дибутиловом эфирах, сильно зависит от размера противоиона. Так, выход бензофенона при выдержи-

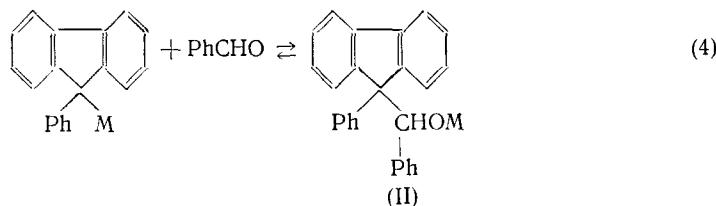
вании $\text{Ph}_2\text{C}(\text{OM})\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ в жидким аммиаке в течение четырех часов составлял 89 и 71%, если $\text{M}=\text{Na}$ или K , но 0%, если $\text{M}=\text{Li}$. Достаточно легко расщепляются в эфире и жидким аммиаке также и карбиноляты $\text{Ph}_2\text{CHC}(\text{OM})\text{Ph}_2$, где $\text{M}=\text{Na}$ или K ; при этом образуются [6, 7] бензофенон и щелочное производное дифенилметана.

Согласно данным Крама [8, 9], выход ацетофенона, образующегося при расщеплении карбинолятов общей формулы $(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_3)(\text{Ph})\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{Ph})(\text{OM})$ в диметилсульфоксиде (ДМСО) резко возрастает с увеличением радиуса щелочного катиона M : 25% (Li , 24 ч, 170° С), 28% (Na , 24 ч, 75° С) и 68% (K , 12 ч, 25° С). Аналогичным образом расщепление щелочных производных триалкилкарбинолов на соответствующее карбонильное соединение и щелочноорганическое соединение происходит тем эффективней, чем больше радиус атома металла: $\text{Li} < \text{Na} < \text{K}$ [10].

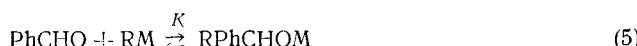
Термодинамическая стабильность щелочного алкоголята зависит не только от размера щелочного катиона, но и от растворителя. На это указывает явное снижение выхода продукта присоединения (I) 2-фенил-2-литий-1,3-дитиана к 4-трит-бутилциклогексанону: 90% (циклогексан), 75% (тетрагидрофуран, — ТГФ) и 0% (гексаметилфосфотриамид — ГМФТА)¹, а также количественный распад этого соединения (предварительно полученного в циклогексане) на исходные реагенты при замене растворителя на ГМФТА.



Исследования реакции щелочных производных 9-фенилфлуорена с бензальдегидом показывают [12, 13], что относительная термодинамическая стабильность продукта присоединения, фенил-(9-фенил-9-флуоренил)карбинолята (II), уменьшается одновременно как с увеличением радиуса атома металла, так и с ростом полярности среды.



В диметоксиэтане (ДМЭ) выход (II) снижается в ряду $\text{Li} \approx \text{Na} > \text{K} > \text{Cs}$ и при переходе от растворителей эфирного типа к диполярным аprotонным растворителям. В ГМФТА распад (II) на исходные реагенты происходит вне зависимости от размера атома металла. ГМФТА дестабилизирует не только (I) и (II), но и карбиноляты лития и цезия, образующиеся [14, 15] в реакции (5) щелочных солей дифенилацетонитрила, 1,3-дифенилиндена, 9-карбометоксифлуорена и флуорадена с бензальдегидом. В ДМЭ в присутствии 3–4 мол. % ГМФТА выход RPhCHOM не превышает 5% [15].



Благодаря возможности спектральной регистрации концентрации щелочной соли СН-кислоты на любой стадии ее реакции с бензальдегидом, в частности, при достижении реакционной системой положения равновесия, впервые были проведены [14–16] измерения константы равновесия K и изучены факторы, влияющие на ее величину. В реакции щелочных солей 9-фенилфлуорена с бензальдегидом в ДМЭ константа равновесия

¹ Основным направлением реакции в ГМФТА является енолизация, которая будет подробно рассмотрена в следующем разделе обзора.

Таблица 1

Константы равновесия реакции [14—16] щелочных солей в бензальдегидом в ДМЭ при 25° С

CH-кислота (RH)	pK_a^a	K, л/моль ($c=10^{-4}$ моль/л)		
		Li ⁺	K ⁺	Cs ⁺
9-Бензилфлуорен	22,0	—	—	>100
1-Метил-3-фенилинден	—	—	—	38
Этилдифенилацетат	22,4	—	—	29
Дифенилацетонитрил	17,8	23	15	22
9-Фенилфлуорен	18,5	—	14	15
1,3-Дифенилинден	12,8	16	—	2,4
Флуораден	10,5	7,2	2,8	2,2
9-Карбометоксифлуорен	10,4	1,8	—	0,25
9-Цианофлуорен	8,5	—	—	0,32

^a Значения pK_a из [17].

монотонно снижается с увеличением концентрации ГМФТА. Для литиевой соли величины K равны 208, 25 и 6 л/моль при концентрации ГМФТА соответственно 5,6, 8,2 и 10,7 об.%, для натриевой соли — 39,6 и 0,7 л/моль при концентрации ГМФТА соответственно 1,4, 3,5 и 10,7 об.%. В согласии с результатами качественных наблюдений [4—10] K (Li) > $> K$ (Na) в реакционной среде одного и того же состава (10,7 об.% ГМФТА), что связано с большей термодинамической устойчивостью карбинолятов лития.

Измерения константы равновесия были проведены [14—16] также в ДМЭ для реакций бензальдегида со щелочными солями CH-кислот различной структуры, pK_a которых варьировали в интервале около 14 единиц (табл. 1). Общими закономерностями в изменении константы равновесия при этом являются: 1) рост K с уменьшением термодинамической стабильности реагирующего карбаниона (в присутствии фиксированного катиона), мерой которой служит pK_a сопряженной CH-кислоты и 2) снижение K с увеличением радиуса щелочного катиона (при фиксированной CH-кислоте). Изменение K в ряду Li>K>Cs согласуется с результатами исследования термодинамической стабильности щелочных алкоголятов различной структуры [4—10]. В то же время, сдвиг равновесия (5), в сторону исходных реагентов с увеличением термодинамической стабильности карбаниона — факт, который трудно установить без строгих количественных измерений, хотя интуитивно он выглядит достаточно естественно.

На основании результатов исследования равновесия (5) в работах [13, 15] разработан энергетический подход к определению относительной термодинамической стабильности продукта присоединения. В этом подходе принимается во внимание, что щелочные соли CH- и OH-кислот являются ионными соединениями, а в растворе существуют в виде равновесной смеси свободных карбанионов, ионных пар и даже (в случае щелочных карбинолятов) ассоциатов ионных пар. Одним из главных факторов, влияющих на положение равновесия (5), является энергия взаимодействия заряженных фрагментов ионной пары RPhCHO-M⁺: чем она меньше, тем ниже величина K . Энергия взаимодействия снижается с увеличением радиуса катиона и степени его сольватации (в присутствии ГМФТА и краун-полиэфиров [13]) — соответственно снижается и константа равновесия. Интересно, что расчет для газовой фазы [18] показывает явное снижение энергии связи C—H в метилатах щелочных металлов H—CH₂OM при переходе от Na (333 кДж/моль) к K (326 кДж/моль); еще ниже энергия связи C—H в свободном метоксид-анионе (306 кДж/моль). Можно полагать, что аналогичным образом взаимодействие в ионной паре —O—M⁺ влияет на энергию связи C—R в щелочных карбинолятах > C(OM)—R.

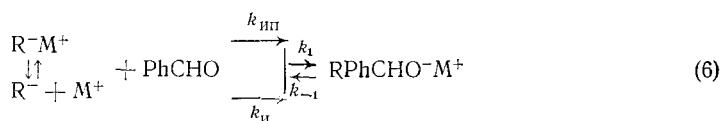
Таблица 2

Константы скорости^a реакций присоединения [15, 16] свободных карбанионов (k_{ii}) и их ионных пар (k_{iip}) по карбонильной группе бензальдегида в ДМЭ при 25° С

СН-кислота	M^+	$k_{ii} \cdot 10^3$	$k_{iip} \cdot 10^5$
9-Метилфлуорен	Cs ⁺	310	840
Дифенил(2-пиридинил) метан	Cs ⁺	170	570
Дифенилацетонитрил	Li ⁺	203	224
»	Cs ⁺	13,5	24,7
1,3-Дифенилинден	Li ⁺	8,8	66
»	Cs ⁺	0,85	0,34
Флуораден	Li ⁺	4,66	—
»	Cs ⁺	0,83	1,33
9-Карбометоксифлуорен	Li ⁺	22,8	2,26
»	Cs ⁺	0,32	0,52
9-Цианофлуорен	Cs ⁺	0,14	0,24

^a Размерность констант л/моль·с.

При исследовании кинетики реакций щелочных солей СН-кислот с бензальдегидом в ДМЭ было установлено [14–16], что в стадии присоединения по карбонильной группе участвуют как свободные карбанионы (константа скорости k_{ii}), так и ионные пары (константа скорости k_{iip}):

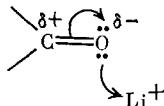


В связи с тем, что в реакции принимают участие два типа ионных частиц, причем реакционная способность свободных карбанионов значительно выше реакционной способности ионных пар, наблюдаемая константа скорости реакции k_i зависит от концентрации щелочной соли СН-кислоты достаточно сложным образом. В то же время обратная реакция (k_{-1}) происходит лишь с участием контактных ионных пар $RPhCHO^-M^+$, и наблюдаемая константа скорости не зависит от концентраций реагентов.

Закономерности, которые характеризуют изменения констант скорости k_{ii} и k_{iip} (табл. 2) в зависимости от радиуса щелочного катиона и структуры карбаниона, напоминают те, что наблюдаются в реакциях нуклеофильного алифатического замещения [19] с участием щелочных солей СН-кислот. Однако имеются и существенные отличия. Общим является большая реакционная способность свободных карбанионов вне зависимости от вариации других факторов, т. е. $k_{ii} > k_{iip}$. Поскольку практически во всех случаях (за исключением литиевых производных 1,3-дифенилиндена и флуорадена) [19, 20] ионные пары исследованных щелочных солей относятся к контактному типу, то k_{ii} превышает k_{iip} приблизительно на два порядка. В реакционной системе с сольватно-разделенными ионными парами (1,3-дифенилиндениллитий) k_{ii}/k_{iip} значительно ниже (~13).

Новым, ранее не встречавшимся в реакциях щелочных солей СН-кислот, фактом является зависимость константы скорости реакции свободного карбаниона от радиуса щелочного катиона, если сравниваются литиевые и цезиевые соли. В случае щелочных производных дифенилацетонитрила, 1,3-дифенилиндена и флуорадена $k_{ii}(Li^+)$ превышает $k_{ii}(Cs^+)$ в 6–15 раз, а для реакций щелочных солей 9-карбометоксифлуорена различие в $k_{ii}(Li^+)$ и $k_{ii}(Cs^+)$ приближается к двум порядкам. Для объяснения этого результата [14, 15] можно привлечь высказанную в рабо-

те [1] идею активации карбонильной группы путем комплексообразования катиона Li^+ с атомом кислорода:



За счет комплексообразования происходит увеличение электрофильности карбонильной группы, поскольку возрастает [1, 21] положительный заряд на атоме углерода и снижается энергия НСМО. Согласно расчетным данным, представленным в работах [1, 21], при комплексообразовании Li^+ с акролеином, бензальдегидом, ацетофеноном и алифатическими альдегидами в газовой фазе энергия НСМО этих карбонильных соединений снижается на 600–700 кДж/моль. Так как известны экспериментальные факты [21], которые свидетельствуют о возможности контроля реакций карбонильных и щелочноорганических соединений энергиями НСМО и ВЗМО, эти расчеты заслуживают особого внимания. Если координация с Li^+ снижает [1] энергию НСМО акролеина на 695 кДж/моль, то координация с Na^+ меняет энергию НСМО на 454 кДж/моль. Катионы большого размера, например Cs^+ , на энергию НСМО карбонильного соединения влияют мало. Такова теоретическая оценка возможностей координации катиона с карбонильной группой.

Экспериментальные данные подтверждают [22–25] возможность комплексообразования Li^+ с альдегидами и кетонами. Однако получены эти данные при исследованиях в растворах самих карбонильных соединений [22], в ацетонитриле [23, 24], в водно-спиртовых смесях [25]. В то же время, когда речь идет о координации щелочного катиона с карбонильной группой в растворителях эфирного типа, то возникает много вопросов. Во-первых, нет убедительных термодинамических данных в пользу такой координации. Известно, что основность эфирных растворителей, как правило, выше основности карбонильных соединений. Так, параметр основности Камлете – Тафта $B_{\text{кт}}$ [26] ацетона и циклогексана равен соответственно 0,37 и 0,41, а эфира и ТГФ – соответственно 0,49 и 0,47. Изменение ΔH при комплексообразовании Li^+ с ТГФ, ДМЭ и глицином на 0,3–20 кДж/моль по абсолютной величине превышает соответствующий параметр для реакции Li^+ с ацетоном [27]. Правда, имеются данные [28], что энергия комплексообразования Li^+ с эфиром, формальдегидом и ацетальдегидом близки: соответственно –163, –149 и –169 кДж/моль.

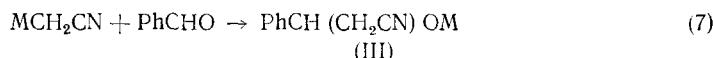
Во-вторых, в реакционной среде концентрация карбонильного соединения обычно на один-два порядка ниже концентрации эфирного растворителя. Таким образом, если комплекс щелочного катиона с карбонильной группой и образуется, то, вероятно, его концентрация должна быть небольшой и сильно зависеть от условий проведения реакции.

В настоящее время концепция [1] комплексообразования щелочного катиона с карбонильной группой широко используется [21, 29–35] и при интерпретации результатов исследования реакций литиевых производных с альдегидами и кетонами. В связи с этим можно упомянуть также о данных, полученных при изучении родственных систем. Флуораденилон [36] и карбанионы бензильного типа [37] реагируют с окисью этилена медленнее, чем их литиевые ионные пары, поскольку, как полагают авторы, катион, входящий в состав ионной пары, содействует раскрытию эпоксидного цикла за счет координации с атомом кислорода.

Среди результатов, полученных [16] при исследовании кинетики реакций щелочных солей СН-кислот с бензальдегидом, большой интерес представляет еще один экспериментальный факт. Константы скорости присоединения карбанионов ($k_{\text{и}}$) и их цезиевых ионных пар ($k_{\text{иip}}$) по карбонильной группе меняются симбатно константам скорости реакций этих же частиц в процессах нуклеофильного алифатического замещения. Более того, логарифмы констант скоростей нуклеофильного присоединения и нуклеофильного замещения связывает линейная зависимость.

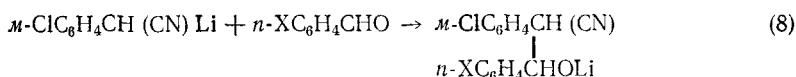
Это свидетельствует о том, что нуклеофильность ионных частиц определяет их реакционную способность в обоих процессах.

Интересные эффекты среды и катиона наблюдаются [29] в реакциях щелочных производных нитрилов с бензальдегидом и его *пара*-замещенными. Выход продукта присоединения (III) в реакции (7) не очень зависит от размера атома металла — 98% (Li), 70% (Na) и 80% (K) — однако максимального значения достигает он все-таки в реакции литиевой соли.



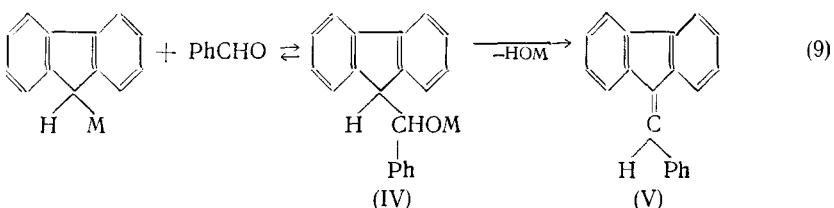
В свете проведенного выше рассмотрения взаимодействий щелочных солей СН-кислот с альдегидами, эти данные являются косвенным указанием на обратимость реакции (7), хотя авторы [29] о таком важном моменте вообще не упоминают. Кстати, если оценить для реакции (7) константы равновесия, взяв в качестве исходных концентраций реагентов 0,1 моль/л [29], то получаются вполне разумные значения — 10⁴ (Li), 80 (Na) и 200 (K) л/моль. С учетом того, что реакцию (7) проводили не в ДМЭ, а в ТГФ, и при —80°C, а не при 25° (р_{K_a} ацетонитрила составляет 24), полученные константы неплохо согласуются с данными, приведенными в табл. 1. Интересно, что изменение константы равновесия в зависимости от катиона (Li⁺>K⁺>Na⁺) имеет одинаковый характер как для реакции щелочных солей дифенилацетонитрила [15], так и для реакции щелочных солей ацетонитрила. Судя по времени завершения реакции (7), ее скорость изменяется в ряду: Li>Na>K. Такой результат (при условии, что в ТГФ при концентрации щелочной соли 0,1 моль/л реагируют как свободные карбанионы, так и ионные пары или даже ассоциаты ионных пар) явно свидетельствует об участии катиона в активации карбонильной группы. Это подтверждается фактом уменьшения скорости реакции при добавлении криптанда [2, 1, 1] к литиевой соли ацетонитрила. Однако скорость реакции KCH₂CN в присутствии криптанда [2, 2, 2] возрастает, что, по мнению авторов [29], уже связано с увеличением доли свободных карбанионов. В то же время криптанд [2, 2, 1] не влияет на скорость реакции NaCH₂CN, что авторы объясняют компенсацией двух эффектов — с одной стороны, подавлением активации карбонильной группы, а с другой — увеличением вклада реакции с участием более активных свободных карбанионов.

Время полупревращения реакции литиевой соли *m*-хлорфенилацетонитрила с ароматическим альдегидом в ТГФ при —80° снижается в следующем ряду X: CN (15 мин)>H (10 мин)>OCH₃ (5 мин). При добавлении ГМФТА этот ряд обращается: CN (0,5 мин)<H (2 мин)<<OCH₃ (45 мин).



При этом скорость реакции анисового альдегида снижается, тогда как другие альдегиды реагируют быстрее. Авторы интерпретируют эти результаты [29] с точки зрения взаимного расположения энергетических уровней НСМО альдегида относительно ВЗМО карбаниона, полагая что в ТГФ благодаря координации Li⁺ с карбонильной группой энергии НСМО всех трех альдегидов выравниваются и оказываются ниже энергии соответствующих НСМО в ТГФ — ГМФТА, где рассматриваемая координация отсутствует.

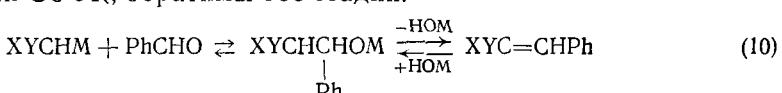
При исследовании реакции щелочных солей флуорена с бензальдегидом в различных условиях были получены [12, 13] данные о влиянии растворителя и катиона не только на стадию присоединения нуклеофила по карбонильной группе, но и на следующую стадию элиминирования молекулы щелочи, т. е. процесс, моделирующий кротоновую конденсацию. Незамещенные флуоренильные соли в отличие от 9-замещенных (ср. уравнение (4)) реагируют с бензальдегидом по схеме (9):



Превращение флуорениллития или флуоренилнатрия в продукты реакции в эфире и ДМЭ при концентрациях щелочноорганических соединений в интервале 0,01–0,1 моль/л и концентрациях бензальдегида в интервале 0,03–0,4 моль/л происходит менее, чем за 1 с. Заметно медленнее реагируют литиевая и натриевая соли флуорена в ГМФТА или его калиевая, цезиевая и тетра-*n*-бутиламмониевая соли в любом из использованных растворителей (эфире, ДМЭ, ГМФТА). В этих условиях для полного расходования карбаниона требуется около 1 мин. Замедление реакций в эфире и ДМЭ в присутствии K^+ , Cs^+ и Bu_4N^+ по сравнению с Li^+ и Na^+ или замедление реакций флуорениллития и флуоренилнатрия при переходе к ГМФТА (или при введении сольватирующих добавок типа краун-полиэфиров) обусловлено значительным сдвигом равновесия первой стадии (9) в сторону исходных реагентов. Рассматриваемые реакции в ГМФТА или в присутствии катионов большого размера в эфире и ДМЭ, в сущности, вообще происходят лишь благодаря необратимой стадии эlimинирования щелочи. Поэтому в этих условиях единственным наблюдаемым продуктом реакции является бензилиденфлуорен (V).

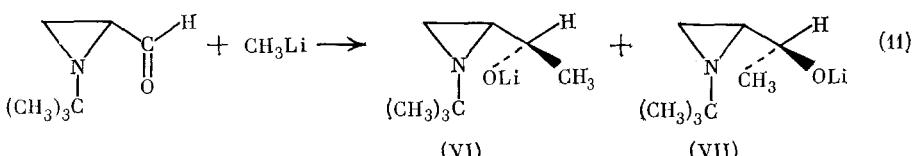
В других случаях состав продуктов зависит от конкуренции первой и второй стадий. Общей закономерностью является увеличение выхода бензилиденфлуорена с ростом основности (или уменьшением термодинамической стабильности) образующегося щелочного карбинолята. Выход бензилиденфлуорена увеличивается с ростом полярности среды в присутствии данного катиона (бензол < эфир < ДМЭ < ГМФТА в присутствии Li^+ и Na^+) и с ростом радиуса катиона в данном растворителе. В ДМЭ: $\text{Li}^+ (9\%) < \text{Na}^+ (77\%) < \text{K}^+, \text{Cs}^+, \text{Bu}_4\text{N}^+ (100\%)$; в эфире: $\text{Li}^+ (16\%) < \text{Na}^+ (70\%) \sim \text{K}^+ (69\%)$; в бензоле: $\text{Li}^+ (0\%) < \text{Na}^+ (23\%) < \text{Cs}^+ (42\%)$.

Если в реакции щелочных солей флуорена с бензальдегидом стадия эlimинирования необратима, то в конденсации Кновенагеля (10), где X и Y = CN или COOR, обратимы обе стадии.



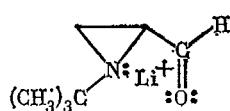
Поэтому вполне могут реализоваться ситуации, когда оба равновесия полностью сдвинуты в сторону исходных реагентов, и продукт конденсации не образуется. Примером может служить реакция [40] натриймалонового эфира с бензальдегидом в этаноле. Известно, что конденсация XYCH₂ с карбонильными соединениями происходит при использовании в качестве катализаторов аминов [38, 39].

Интересные результаты, которые могут свидетельствовать о координации катиона Li^+ с двумя гетероатомами карбонильного соединения, были получены при изучении реакции [31] метиллития с N-*трет*-бутил-2-формилазиридином:

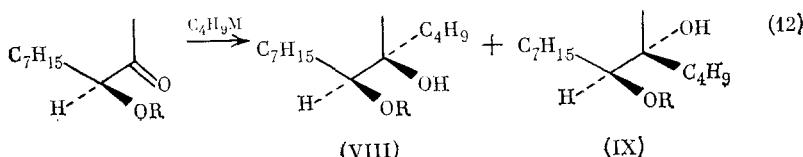


В ТГФ образуется смесь стереоизомеров (VI) и (VII), в которой доминирует (VI) (60%). При введении в реакционную среду LiBr, концент-

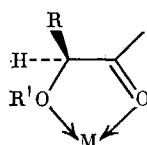
рация которого в пять раз выше концентрации метиллития, доля (VI) возрастает до 80 %. Авторы считают, что реакция идет через образование промежуточного комплекса, из которого с большей вероятностью должен получиться изомер (VI).



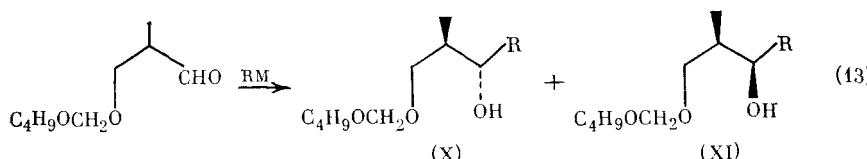
Координация катиона с кислородом обеспечивает высокую стереоселективность и при взаимодействии литий- и магнийорганических соединений с α -алкоксиальдегидами [41, 42].



В реакции (12), которая проводилась при -78° , изменение природы растворителя (*n*-гексан, хлороформ, эфир, ТГФ) мало сказывается [42] на соотношении *treo*-(VIII) и *эрритро*-(IX) изомерных продуктов: если $\text{M}=\text{Li}$ и $\text{R}=\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3$, отношение (VIII)/(IX) варьирует от 3 до 0,7 (меньше всего *treo*-изомера образуется в ТГФ). Если $\text{M}=\text{MgBr}$, отношение (VIII)/(IX) увеличивается до 9–14 в гексане, эфире и хлороформе и превышает 100 в ТГФ. Такая же высокая стереоселективность ((VIII)/(IX)=100–200) наблюдается [42] в ТГФ в аналогичной реакции магнийорганического соединения, если $\text{R}=\text{метоксиметил, метилтиометил, бензил, бензилоксиметил и фурфурилметил}$. Как предполагают авторы [42], реакция (12) протекает через образование α -хелата (пятизвенного координационного комплекса) более прочного в случае магния, чем лития.



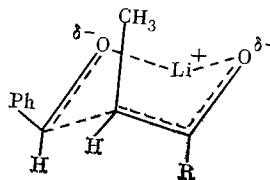
α -Хелатирование слабо проявляется [41] в реакции (эфир, -78°) метил-, винил- и *n*-бутиллития и метилмагнийбромида с β -алкоксиальдегидом:



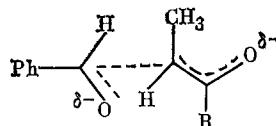
Соотношение образующихся *treo*- и *эрритро*-изомеров (X)/(XI) варьирует в этом случае лишь от 0,7 до 1,7. Однако если в реакции используются диметил- или ди-*n*-бутилкупраты лития, то соотношение (X)/(XI) увеличивается соответственно до 30 и 17. Это соотношение сохраняется достаточно высоким (12–20) и при замене группы $\text{C}_4\text{H}_9\text{OCH}_2\text{OCH}_2$ на $\text{PhCH}_2\text{OCH}_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CHCH}_2$ или $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$. Как полагают авторы [41], высокая стереоселективность реакций органокупратов с β -алкоксиальдегидами обусловлена β -хелатированием, т. е. образованием промежуточного шестивального координационного комплекса. И в то же время стереоселективность реакции органокупратов с α -алкоксиальдегидами (например, $\text{PhCH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$) невысока [41]. К сожалению, природа ярко выраженной склонности реагентов Гриньяра к α -хелатированию и купратов к β -хелатированию в этих реакциях пока

не установлена, однако прекрасные препаративные возможности, связанные с этими эффектами, очевидны.

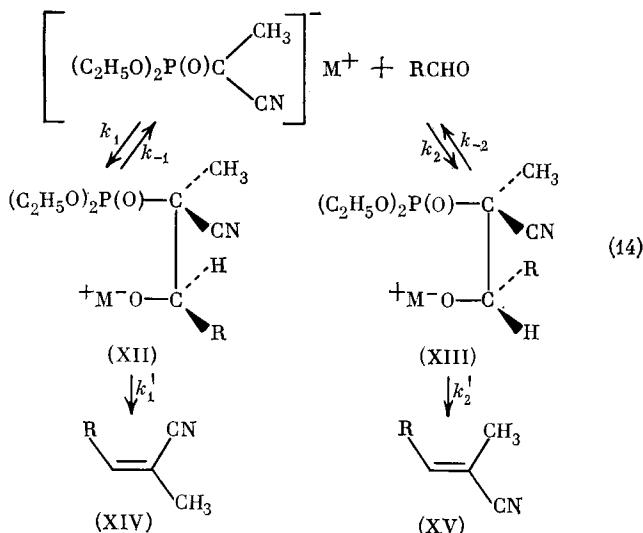
В реакции бензальдегида с литиевым енолятом этил-*трет*-бутилкетона образуется [43] исключительно эритро-альдоль, тогда как в случае литиевого енолята этилмезитилкетона возникает 92% *трео*- и только 8% эритро-альдоля. Стереоселективность первой реакции не меняется при введении в реакционную среду ГМФТА, что обусловлено, по мнению авторов [43], образованием шестизвездного переходного состояния, в котором Li^+ прочно связан с двумя атомами кислорода:



В то же время использование в этой реакции тетраалкиламмониевого енолята этил-*трет*-бутилкетона сопровождается образованием исключительно *трео*-альдоля, приводя, таким образом, к полному обращению стереоселективности по сравнению с реакцией в присутствии Li^+ . В этом случае возможность координации катиона с атомами кислорода отсутствует, и оба они в переходном состоянии располагаются таким образом, чтобы электростатическое отталкивание между ними было минимальным [43].



Заметное влияние на состав образующихся продуктов оказывают и условия проведения реакции Хорнера – Эммонса (табл. 3) [44, 45].



Стадия альдольной конденсации в реакции (14) обратима. Поэтому, как показали авторы [44, 45], продукт (XV) образуется не только при смешении исходных реагентов, но также при выдерживании полученного независимым путем (XII) в растворе ТГФ или ГМФТА (табл. 3). Аналогично, (XIV) можно получить, если в ГМФТА или ТГФ выдержать (XIII). Способ проведения эксперимента с предварительно полученными (XII) или (XIII) в значительной мере определяет соотношение между образовавшимися в конечном счете (XIV) и (XV). При низких температурах распад карбинолятов (XII) и (XIII) на исходные реагенты

Таблица 3

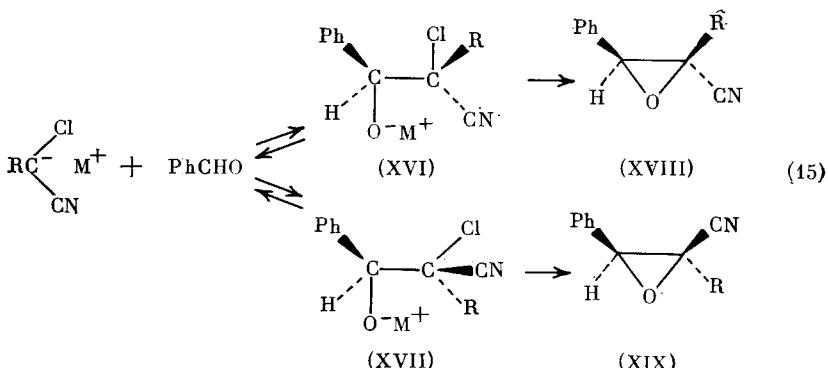
Состав продуктов реакции (14) в ТГФ в зависимости от температуры и размера щелочного катиона [44, 45]

R	t, °C	Li ⁺			Na ⁺			K ⁺		
		(XIV) ^a /(XV)	(XIV), δ ₁ /(XV)	' k ₋₁ /k ₁	(XIV) ^a /(XV)	(XIV), δ ₁ /(XV)	' k ₋₁ /k ₁	(XIV) ^a /(XV)	(XIV), δ ₁ /(XV)	' k ₋₁ /k ₁
Ph	-78	0,43	3,0	0,6	1,0	—	—	9,0	19	1
	20	0,33	0,43	13	0,66 ^d	4 ^d	0,03 ^e	1,5	—	—
	65	0,25	0,33	15	0,54	—	—	1,0	1,5	4
<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	-78	0,25	1,5	1	0,43	—	—	2,33	9,0	0,5
	20	0,25	—	—	0,43	—	—	1,5	—	—
	65	0,33	0,33	>40	0,64	—	—	1,02	1,02	>40

Примечания: порядок проведения реакций: ^a путем смешивания исходных реагентов, ^b исходя из (XII), ^c исходя из (XIII); в ГМФТА отношение (XIV)/(XV) составляет: ^d0,25, ^e16, ^f0,02.

(k₋₁, k₋₂) происходит относительно медленно, поэтому из (XII) образуется преимущественно (XIV), а из (XIII) – преимущественно (XV). При высоких температурах процесс установления равновесия происходит быстро (k₋₁/k₁' и k₋₂/k₂' велики), поэтому соотношение продуктов (XIV)/(XV) практически не зависит от способа проведения эксперимента (табл. 3).

Образование эпоксинитрилов (XVIII) и (XIX) в реакции (15) также происходит через обратимую стадию нуклеофильного присоединения по карбонильной группе [46]:

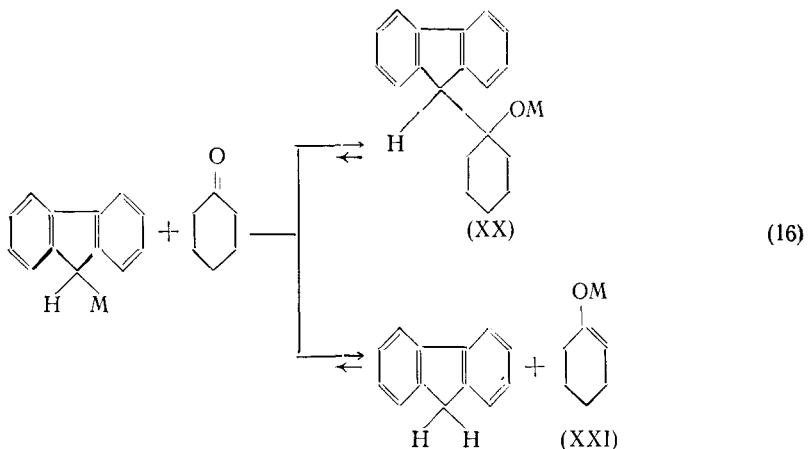


при выдерживании смеси предварительно синтезированных (XVII) и (XVI) состава 1:1 в ГМФТА (Na⁺), бензole (Na⁺ и Li⁺), ТГФ (K⁺ и Li⁺) соотношение образующихся продуктов (XIX)/(XVIII) равно соответственно >98, 0,43, 4,4 и 9. Если смешать PhCHO и RC(CN)(Cl)M, то среди продуктов реакции (15) преобладает (XIX): соотношение (XIX)/(XVIII) в случае Li⁺ в ТГФ и бензole превышает 98, а в случае Na⁺ в ГМФТА и ТГФ и в случае K⁺ в ТГФ (XIX)/(XVIII) равно соответственно >98, 4 и 4. Единственным исключением является реакция натриевой соли в бензole – (XIX)/(XVII) составляет 0,18.

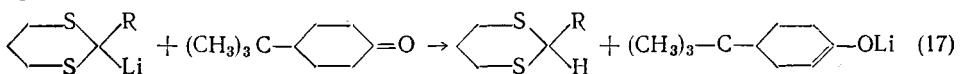
III. РЕАКЦИИ ЩЕЛОЧНООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С КЕТОНАМИ

Реакции органических производных щелочных и щелочноземельных металлов с кетонами, имеющими достаточно подвижный протон, могут приводить к образованию [2] как продукта присоединения, так и продукта енолизации. В этом случае подробные исследования эффектов среды и катиона были проведены [12, 47, 48] на примере реакции щелочных

солей флуорена с циклогексаноном, протекающей по схеме (16):



Во всех исследованных растворителях выход присоединения (XX) растет с уменьшением радиуса катиона. В ДМЭ: Bu_4N^+ , Cs^+ , K^+ (0%) < Na^+ (5%) < Li^+ (13%); в эфире: Cs^+ (0%) < Na^+ (27%) < Li^+ (72%); в бензоле: Cs^+ (7%) < Na^+ (33%) < Li^+ (80%). С другой стороны, выход (XX) в реакциях всех исследованных щелочных солей увеличивается при переходе к неполярным, не сольватирующим средам. В случае Li^+ : ГМФТА (0%) < ДМЭ (15%) < эфир (72%) < бензол (80%); в случае Na^+ : ДМЭ (5%) < эфир (27%) < бензол (33%); в случае Cs^+ : ГМФТА, ДМЭ (0%) ~ эфир (0%) < бензол (7%). В ГМФТА равновесие полностью сдвинуто в сторону исходных реагентов. В то же время в реакции 2-литий-1,3-дитиана и 2-фенил-2-литий-1,3-дитиана с 4-*трит*-бутилциклогексаноном ГМФТА влияет несколько иначе. В этом растворителе не происходит образования [11] продукта присоединения (I), но зато протекает енолизация:



Таким образом, в реакции флуорениллития с циклогексаноном в ГМФТА енолят не образуется [47, 48], но в реакции (17) в этом же растворителе енолизация происходит. Это кажущееся противоречие находит хорошее объяснение, если обратиться к результатам, полученным [49] при исследовании основности щелочных енолятов циклогексанона (а также цикlopентанона, метилэтилкетона и ацетофенона). В присутствии криптандов литиевый, натриевый и калиевый еноляты циклогексанона ($pK_a = 18$ [50]) с количественным выходом металлируют в ТГФ трифенилметан ($pK_a = 31,5$ [51]) и дифенилметан ($pK_a = 33$ [51]) — факт сам по себе удивительный, если сравнивать только приведенные выше значения pK_a этих соединений. Резкое увеличение основности щелочных енолятов циклогексанона обусловлено тем, что в присутствии криптандов они существуют, вероятно, в виде сольватно-разделенных ионных пар (или даже частично в виде свободных енолят-ионов).

Таким образом, получается, что ГМФТА, действие которого аналогично действию криптандов, настолько увеличивает основность щелочных енолятов циклогексанона, что они количественно металлируют флуорен ($pK_a = 23$), полностью сдвигая влево равновесие перепротонирования в схеме (16) (как и равновесие присоединения). В то же время величина pK_a 1,3-дитианов, вероятно, достаточно высока, чтобы произошла енолизация по уравнению (17). Существенно, что енолизация не происходит в реакциях щелочных солей флуорена с циклогексаноном и в ДМЭ [47, 48], если катионами являются K^+ , Cs^+ (или $\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+$. Это указывает, что основность енолятов растет и с увеличением радиуса катиона.

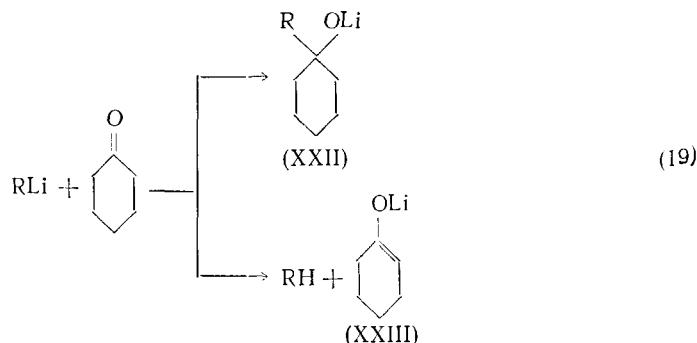
Выход продукта присоединения в реакциях щелочных солей флуорена с циклогексаноном зависит также от присутствия [47, 48] в реакционной системе добавок неорганических солей лития. Так, в реакции флуорениллития выход (ХХ) за счет введения LiClO_4 в ДМЭ увеличивается с 13 до 30%. Аналогично увеличивается [52] выход продукта присоединения пропиниллития к циклогексанону или цикlopентанону до 80–90% под действием LiBr (в отсутствие соли выход варьирует в интервале 40–60%).

Своеобразное влияние оказывает LiBr на реакцию флуоренилкалия и флуоренилцезия с циклогексаноном в ДМЭ. Его добавки приводят [48] к мгновенному расходованию карбаниона, однако образуется при этом только щелочной енолят. Вероятно, наблюдаемый эффект в первую очередь обусловлен протеканием [53, 54] обменной реакции:



Однако отсутствие продукта присоединения [48] наводит на мысль, что LiBr активирует не только карбонильную группу, но и α -CH-связь кетона. Активированный же кетон предпочитает в данном случае вступать в реакцию енолизации. Этот результат в общем согласуется с тем, что наблюдается в реакциях щелочных солей флуорена с циклогексаноном в ДМЭ: выход карбинолятов в этих реакциях всегда ниже выхода енолятов [47, 48].

Взаимодействие алкильных литийорганических соединений с циклогексаноном в эфире или ДМЭ протекает [30, 31] по схеме (19), аналогичной (16):



Однако в этом случае в силу низкой CH-кислотности RH ($\text{pK}_a > 40$ [55]) и высокой основности RLi оба направления реакции, по-видимому, практически необратимы. На состав продуктов здесь сильно влияют [30, 31] ионные и сольватирующие добавки. При взаимодействии циклогексанона с *n*-бутиллитием, *трет*-бутиллитием и этиниллитием в первых двух случаях быстро, а в последнем случае медленно с количественным² выходом образуются [30, 31] продукты присоединения (ХХII). В присутствии криптанда [2, 1, 1] в этих реакционных системах происходит исключительно енолизация, но если помимо криптанда в смесь ввести еще и эквимолекулярное количество LiBr , то единственным продуктом реакции опять становится соединение (ХХII). Для объяснения полученных результатов авторы пользуются концепцией активации карбонильной группы за счет ее комплексообразования с Li^+ . Криптанд, хорошо связывающий Li^+ , не позволяет катиону координироваться с кислородом, а LiBr выполняет роль донора способных к координации Li^+ .

Сильное влияние криптанда обнаружено [30] также при исследовании реакций *n*-бутиллития с этиловыми эфирами бензойной, α,α -диметилпропионовой и α -метилпропионовой кислот. В растворителях эфирного типа происходит присоединение алкиллитиевого соединения по карбонильной группе, добавка криптанда [2, 1, 1] реакцию полностью ингибирует и из реакционной среды можно количественно выделить

² По данным [52] выход продукта присоединения *n*-бутиллития к циклогексанону обычно не превышает 80%.

исходные сложные эфиры. Более того, оказывается [30], что аналогичным образом влияет криптанд [2, 1, 1] и на реакции алкиллитиевых соединений с карбоновыми кислотами. При большом избытке *n*-бутиллития он присоединяется по карбонильной группе бензойной, α,α -диметилпропионовой и α -метилпропионовой кислот (точнее, их литиевых солей, которые должны образовываться на первом этапе). Криптанд же это присоединение осуществить не позволяет из-за отсутствия, по мнению авторов [30], координации Li^+ с карбонильным атомом кислорода.

Выход продукта присоединения можно повысить [2], а выход енолята уменьшить, снижая температуру реакции. Если при 0° присоединение *n*-бутиллития к ацетону, циклогексанону, циклопентанону, норкамфоре и ацетофенону в эфире происходит соответственно на 67, 82, 63, 76 и 73%, то при -78° – соответственно на 80, 89, 75, 81 и 81%. Кроме того, оказывается, что в реакции *трет*-бутиллития с различными кетонами выход продукта присоединения ниже (составляя в зависимости от структуры кетона, 50–70%), чем в реакции с *n*-бутиллитием, а в случае циклогексанона он равен 53% (а не 100%, как следует из работ [30, 31]). Относительное увеличение выхода продукта присоединения с падением температуры может быть обусловлено, вероятно, двумя факторами – более низкой энергией активации реакции присоединения алкиллитиевого соединения по карбонильной группе по сравнению с реакцией переноса протона и/или более высокой термодинамической стабильностью карбонолята по сравнению с енолятом. Следует отметить, что доля продукта присоединения растет [47] с понижением температуры и в реакции флуорениллития с циклогексаноном в ДМЭ.

Аналогично тому, как это наблюдается [47, 48] в реакциях щелочных солей флуорена, увеличение размера катиона снижает [2] эффективность реакции присоединения: *трет*-бутиллитий позволяет получить 53% 1-*трет*-бутил-1-циклогексанола, а *трет*-бутилнатрий – лишь около 7%. По данным работы [56] выход продукта присоединения растет не только с уменьшением радиуса щелочного катиона, но и при переходе от Li-, Na- и K-органических к магнийорганическим производным. В реакции ряда PhM с ацетофеноном отношение выхода продукта присоединения к выходу продукта енолизации составляет для M=K 1:10 (гексан), для M=Na 1:1,4 (гептан) и для M=Li 23:1 (эфир). Енолизация вообще не происходит, если M=MgCl [56].

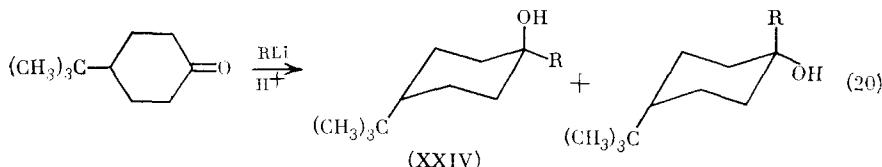
При синтезе привитых сополимеров (в реакциях полистириллития и полистирилкалия с полиметилметакрилатом, сополимерами стирола с метилвинилкетоном, акролеином или метилметакрилатом) степень прививки (т. е. доля продукта присоединения) всегда выше [57], если реакцию проводить не в ТГФ, а в неполярных средах, и если в реакцию с карбонильной функцией вступает карбанион с литиевым противоионом. В реакции карбаниона бензильного типа (полистирил-аниона) с 3-метил-2-пентаноном [57] выход продукта присоединения растет с уменьшением радиуса щелочного катиона (т. е. с увеличением его сродства к кислороду) и при переходе из ТГФ в циклогексан. Так, в ТГФ: K^+ (20%) < Na^+ (50%) < Li^+ (73%), а в циклогексане: K^+ (48%) < Na^+ (59%) < Li^+ (79%). И в этом случае авторы [57] считают, что присоединению благоприятствует координация Li^+ с карбонильной группой.

В работе [58] исследована реакция присоединения диметилмагния к бензофенону в эфире в присутствии различных сольватирующих добавок. Как установили авторы, диметилмагний вступает в реакцию в виде комплекса состава 1:1 с бидентатными и 1:2 с монодентатными сольватирующими соединениями, причем присоединение происходит без отщепления лигандов. В зависимости от природы лиганда происходит ускорение (диметиловый эфир, триэтиламин, ДМЭ, ГМФТА, β -метоксиэтилдиметиламин) или замедление (ТГФ, диоксан, тетраметилэтилендиамин) реакции.

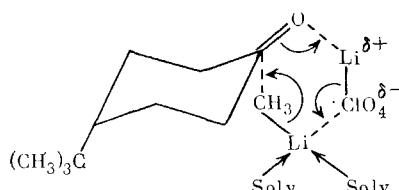
В реакциях магнийорганических соединений с кетонами можно значительно изменить [59] состав продуктов за счет изменения природы среды, как это происходит в случае щелочноорганических соединений.

В реакции *n*-пропилмагнийбромида с диизопропилкетоном в эфире соотношение продуктов присоединения и восстановления составляет 37 : 63, значительно возрастая в бензole — 64 : 36. Аналогичная ситуация наблюдается в реакции *n*-пропилмагнийбромида с изопропилциклогексилкетоном — в эфире 48 : 52, а в бензole 86 : 14 — и с пропилизопропилкетоном — в эфире 5 : 35, а в бензole 13 : 61. В случае пропилизопропилкетона образуется также значительное количество продукта енолизации, выход его снижается при переходе из эфира (60%) в бензол (26%).

Варьирование условий проведения реакций литийорганических соединений с 4-*трит*-бутилциклогексаноном (20) позволяет изменять [60—62], хотя и не в очень широких пределах, соотношение аксиального (XXIV) и экваториального изомеров образующихся спиртов.

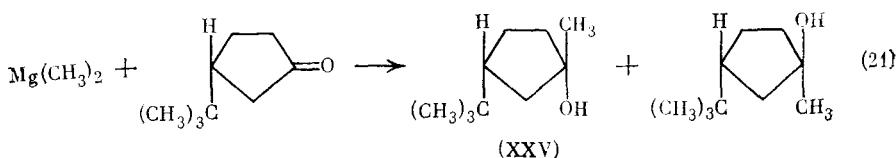


В реакции метиллития [61] в ТГФ при -78° доля (XXIV) составляет 65—69%. Введение в раствор LiBr, LiI, LiClO_4 или $\text{LiCu}(\text{CH}_3)_2$ на выход (XXIV) не влияет. При проведении реакции в эфире при -78° указанные добавки позволяют увеличить долю (XXIV) до 87—92% [61]. Добавка LiClO_4 также несколько увеличивает [62] выход (XXIV) (от 58 до 69%) в реакции фениллития, проводимой в тех же условиях. Повышение температуры от -78 до $+5^\circ$, наоборот, снижает [60] долю (XXIV), как, например, в реакции 4-*трит*-бутилциклогексанона с *n*-бутиллитием и *втор*-бутиллитием. По мнению авторов [60, 61], влияние добавок неорганических солей лития и температуры проявляется лишь при проведении реакций в эфире, потому что его комплексообразующее действие не намного превышает способность кетона образовывать комплекс с Li^+ . Поэтому в реакциях широкого круга циклических кетонов с метиллитием в эфире добавки перхлората лития должны способствовать [62] образованию переходного состояния, из которого может получаться лишь аксиальный изомер.



Следует отметить, что систематизировать влияние растворителя на стереоселективность реакций литийорганических соединений с циклическими кетонами очень трудно, поскольку каждая реакционная система, как правило, реагирует достаточно индивидуальным образом. В реакции этиниллития с 2-метилциклогексаноном [63] доля аксиального спирта при проведении реакции в неполярном растворителе (бензол, 67%) заметно выше, чем в ТГФ (42%). Аналогично в реакции этинилнатрия аксиальный изомер образуется [63] с большим выходом в бензole (53%), чем в полярной смеси ТГФ — NH_3 (41%). С другой стороны, и в эфире, и в ТГФ продукт (XXIV) образуется [60] практически с одним и тем же выходом — соответственно 69 и 65%. *n*-Бутиллитий в реакции с 7-норборненом дает [64] 50% *эндо*-изомера как в эфире, так и в *n*-гексане. То же самое справедливо и для реакции фениллития [64]: выход *эндо*-изомера в обоих растворителях 72%.

Еще слабее влияние растворителя на стереоселективность реакций магнийорганических соединений. При взаимодействии диметилмагния с 3-*трит*-бутилцикlopентаноном:



Выход цис-изомера (XXV) одинаков [65] в эфире (53%), ТГФ (52%) и анизоле (54%). Не зависит выход (XXV) от растворителя (ТГФ, анизол, эфир), если с 3-трит-бутилцикlopентаноном реагирует [65] метилмагнийбромид, он составляет те же 53–54%.

Изменение катиона в реакциях щелочноорганических соединений с циклическими кетонами, как правило, слабо сказывается на стереоселективности, особенно если процесс происходит в растворителе, хорошо сольватирующем щелочные катионы. Реакция этиниллития и этинилкалия с 3-метилциклогексаноном в смеси ТГФ – NH₃ приводит в основном к экваториальному изомеру [63]: 82% (Li⁺) и 80% (K⁺). В этой же среде, но в реакции 2-метилциклогексанона с HС≡СМ выход экваториального изомера снижается, но зависимости от катиона обнаружить не удается [63]: 45% (Li⁺), 41% (Na⁺) и 44% (K⁺). И лишь в бензоле выход аксиального изомера несколько выше [63] в присутствии Li⁺ (67%), чем в присутствии Na⁺ (53%).

IV. РЕАКЦИИ ГИДРИДНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

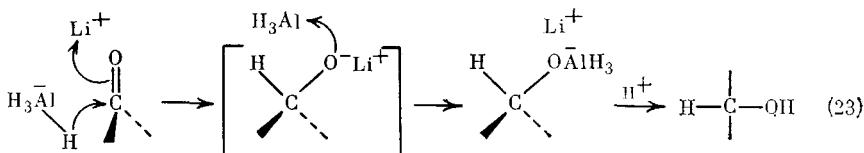
За последние годы появилось значительное число работ [32–35, 66–69], посвященных исследованию эффектов среды и катиона восстановления карбонильных соединений алюмогидридами и боргидридами щелочных металлов. Сама методология этих исследований в большинстве работ и полученные в них результаты похожи. Представить их можно в следующем виде:



Рассмотрим сначала результаты, которые получены при изучении реакций алюмогидридов щелочных металлов. В растворителях эфирного типа (ДМЭ, ТГФ, эфир, диглиг) $MAI\text{H}_4$ (где $M=\text{Na}$ или Li) восстанавливает циклогексанон [32, 33], 2-метилциклогексанон [66], 4-*тет*-бутилциклогексанон [66], цикlopентанон [32], N -*тет*-бутилацетил-2-азитридин [35], α -хлорпропиофенон [67], бензальдегид [21], ацетофенон [21], *n*-метоксиацетофенон [21] и соединения [32] общей формулы $C_2\text{H}_5\text{C}(\text{O})X$, где $X=\text{H}$, OH и $C_2\text{H}_5$, в соответствующие оксипроизводные. В присутствии криптандов ([2, 1, 1] в случае $M=\text{Li}$ и [2, 2, 1] в случае $M=\text{Na}$) оксисоединения не образуются [32, 33, 35, 66, 67] или, что значительно реже [21], скорость их образования резко снижается. Снижают скорость восстановления также добавки краун-эфиров [68] и гексаметилтриэтилентетраамина [34], но влияют они значительно слабее, чем криптанды.

Наконец, если в реакционную среду помимо криптанда ввести также и неорганическую соль лития (LiBr , LiI , LiClO_4) [32, 33, 35] или натрия (NaClO_4) [33, 35], то эффект криптанда полностью снимается и наблюдается количественное восстановление карбонильных соединений.

Для объяснения полученных результатов, как и в случае обсуждавшихся выше реакций с участием металлорганических соединений, используется идея активации карбонильной группы за счет комплексообразования с ней щелочного катиона. Таким образом, например, описывается реакция восстановления под действием алюмогидрида лития [33]:



Реакция не происходит в присутствии криптандов, поскольку при этом устраняется возможность комплексообразования щелочного катиона с карбонильной группой. Если же реакцию проводить в присутствии эквимолярных количеств алюмогидрида лития, криптанда и неорганической соли лития, то остается один эквивалент незакомплексованных Li^+ для активации карбонильной группы.

Удивительно, что ни в одной из цитированных работ не уделяется внимание тому, что может происходить в реакционной среде в присутствии криптанда. Ведь он не только устраняет возможность комплексообразования катиона с карбонильной группой, в его присутствии должны значительно увеличиться и нуклеофильность и основность отрицательно заряженного фрагмента алюмогидрида, что демонстрировали исследования реакций литийорганических соединений [30, 31]. Весьма возможно, что в присутствии криптандов MAIH_4 все-таки реагируют с кетонами, но не по механизму присоединения, а по механизму перепротонирования, т. е. енолизу подходящие карбонильные соединения. Косвенным подтверждением этому может служить то, что циклогексанон превращается в енолят под действием гидридов натрия, калия и лития, если в реакционной среде присутствуют криптанды [69]. Возникает также еще один интересный вопрос: нельзя ли объяснить влияние криптандов обратимостью присоединения гидридов по карбонильной группе? Хотя экспериментальных доказательств в пользу этого нет, однако такое предположение кажется вполне разумным.

Рассмотренная выше закономерность, наблюдаемая для реакций алюмогидридов, в общем справедлива и для реакций боргидридов щелочных металлов. Криптаны подавляют восстановление N-*трет*-бутилацетил-2-азиридина [35], циклогексанона [33] и α -хлорпропиофенона [67]. Однако при введении в систему наряду с криптаном LiClO_4 [33] или NaClO_4 [33, 35] эффект криптанда снимается. В отличие от MAIH_4 реакции MBH_4 можно проводить в гидроксилсодержащих растворителях (воде, спиртах), когда карбонильная группа способна активироваться за счет образования водородных связей с молекулами растворителя [35, 66, 67, 70]. В метаноле N-*трет*-бутилацетил-2-азиридин [35] восстанавливается NaBH_4 быстро, что не зависит от того, присутствуют ли в реакционной среде криптан [2, 2, 1], NaClO_4 или LiClO_4 . Добавка воды в эфирный растворитель позволяет получить продукт восстановления N-*трет*-бутилацетил-2-азиридина [35], α -хлорпропиофенона [67], 2-метилциклогексанона [66] и 4-*трет*-бутилциклогексанона [66], даже если в растворе присутствует криптан.

Боргидрид лития реагирует с карбонильными соединениями быстрее, чем боргидрид натрия, что наблюдается в растворителях самой различной природы: пиридине [71], изопропаноле [54, 70], воде [70]. Так, в изопропаноле LiBH_4 восстанавливает этилбензоат, а NaBH_4 нет [54]. В этом же растворителе константа скорости реакции [70] ацетона с LiBH_4 ($5 \cdot 10^{-3}$ л/моль·с) почти втрое выше, чем с NaBH_4 ($1,5 \cdot 10^{-3}$ л/моль·с). Не во всех случаях этот результат связывают с лучшей координацией Li^+ (по сравнению с Na^+) с карбонильной группой, приписывая его иногда [71] более высокой нуклеофильности литиевой ионной пары (правда, не имея на то особых оснований).

О важности активации карбонильной группы говорят данные, полученные и при изучении реакций восстановления боргидридами ацетона [70] и сложных эфиров [54]. Реакция с NaBH_4 идет только в воде и спиртах, причем скорость ее увеличивается с ростом донорной способности растворителя: изопропанол < H_2O , этанол. В ацетонитриле, пиридине, ДМФА и диглиме NaBH_4 с ацетоном практически не реагирует.

Сложные эфиры NaBH_4 не восстанавливает [54] даже в изопропаноле. Добавки LiI и LiCl ускоряют [70] восстановление ацетона под действием как NaBH_4 , так и LiBH_4 . В присутствии LiBr начинают реагировать с NaBH_4 этилацетат, этилстеарат, этилбензоат, этилциннамат и этил-*n*-хлорбензоат [54]. Здесь необходимо отметить, что если ускорение реакции LiBH_4 можно объяснить лишь электрофильным катализом, то в случае NaBH_4 неорганические соли лития создают возможность также и обмена катиона [54] (24), так что далее процесс может протекать уже с участием LiBH_4 .



Восстановление сложных эфиров действием NaBH_4 могут катализировать также MgCl_2 и MgBr_2 [54].

Противоречивые данные получены относительно каталитической роли аминов. При восстановлении ацетона [70] LiBH_4 и NaBH_4 в спиртах и диглиме считается, что они не влияют на скорость реакции. В то же время, в идентичных условиях (ацетон в диглиме+ NaBH_4) обнаружено [54] ускорение реакции в присутствии того же триэтиламина.

Из работ [34, 68, 72], посвященных изучению кинетики восстановления кетонов алюмогидридами лития и натрия, в статье [72] значительное внимание уделено исследованию состояния алюмогидридов в растворе ТГФ. Были измерены константы диссоциации MAIH_4 в широком интервале температур и рассчитаны ее термодинамические параметры. При 25°K_d для $M=\text{Li}, \text{Na}$ и Bu_4N составляет соответственно $6,9 \cdot 10^{-7}, 2,1 \cdot 10^{-7}$ и $1,8 \cdot 10^{-6}$ моль/л. На основании температурной зависимости энталпии и энтропии диссоциации был сделан вывод [72] о том, что лиевые ионные пары MAIH_4 относятся к сольватно-разделенному типу, а натриевые ионные пары — в основном, к контактному.

Для описания реакции восстановления мезитилфенилкетона под действием LiAlH_4 и NaAlH_4 в ТГФ авторы [34] используют уравнение второго порядка. Однако это уравнение неприемлемо [20], если допустить [34], что процесс идет с участием только свободных ионов или свободных ионов и сольватно-разделенных ионных пар.

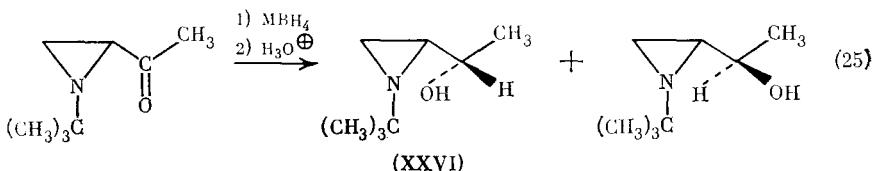
При 25° наблюдаемая константа скорости реакции мезитилфенилкетона с LiAlH_4 ($0,595$ л/моль·с) в десять раз выше, чем константа скорости реакции с NaAlH_4 ($0,0587$ л/моль·с), что, по мнению авторов [34], обусловлено не различием в состоянии этих алюмогидридов в растворе, а более эффективной активацией карбонильной группы катионом лития. Активационные параметры реакции LiAlH_4 заметно отличаются от аналогичных параметров в случае NaAlH_4 : ΔH^\ddagger соответственно $9,9$ и $17,5$ ккал/моль, а ΔS^\ddagger соответственно $-26,2$ и $-5,4$ э. е., что связано [34] с более интенсивным взаимодействием кетона с Li^+ в активированном комплексе.

В тех же условиях, что и в случае мезитилфенилкетона, проводили [57] восстановление камфоры действием LiAlH_4 и NaAlH_4 . Реакция в случае Li^+ также идет значительно быстрее, чем в случае Na^+ , однако ее кинетические порядки по LiAlH_4 ($1,0$) и NaAlH_4 ($0,73$) различаются. Автор объясняет этот результат димеризацией NaAlH_4 (литийалюмогидрид, по их мнению, существует в ТГФ в мономерной форме). Следует, правда, отметить, что обычно ассоциация ионных пар усиливается [20] с уменьшением радиуса щелочного катиона. В то же время, если воспользоваться данными работы [34], то объяснить наблюдаемые кинетические порядки по алюмогидриду нетрудно. LiAlH_4 реагирует в форме свободных ионов и сольватно-разделенных ионных пар (обычно эти частицы имеют [19, 20] сопоставимую реакционную способность), поэтому порядок по алюмогидриду должен быть близок к единице. NaAlH_4 диссоциирован [34] в ТГФ частично и реагирует лишь в виде H_4Al^- , поэтому порядок по реагенту здесь должен быть дробным [20].

Авторы работы [68] при исследовании восстановления камфоры LiAlH_4 обнаружили довольно странный факт: реакцию замедляют и LiBr , и краун-полиэфир. Чтобы объяснить его, можно предположить, что LiBr играет здесь роль не только электрофильного катализатора, но

способен также и подавлять диссоциацию LiAlH_4 за счет эффекта общего иона [20], причем последнее действие имеет более существенное значение.

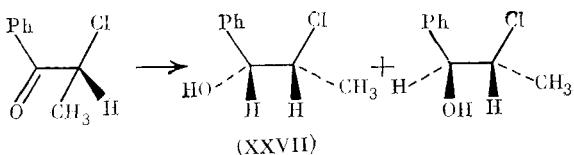
В ряде работ получены данные о влиянии природы катиона и растворителя на стереохимию восстановления карбонильных соединений. При взаимодействии алюмо- и боргидридов с N-трит-бутилацетил-2-азиридином (25):



как и в реакции N-трит-бутил-2-формилазиридина с метиллитием (ср. уравнение (11)) образуются [35] два продукта. В диглиме в отсутствие добавок продукт (XXVI) доминирует (>98 и 92% в реакциях LiAlH_4 и LiBH_4 , 80 и 70% в реакциях NaAlH_4 и NaBH_4), что обусловлено комплексообразованием щелочного катиона с двумя гетероатомами субстрата (см. стр. 801). Выход (XXVI) больше в случае Li^+ , чем Na^+ , что является следствием более эффективного комплексообразования с катионом меньшего радиуса. В присутствии добавок криптандов и солей металлов в диглиме стереохимический результат определяется катионом добавленной соли, что говорит о высокой селективности комплексообразования криптанда. В реакции LiAlH_4 (+криптанд [2, 1, 1] + NaI) выход (XXVI) такой же, как и в реакции NaAlH_4 , в отсутствие добавок, а в реакции NaBH_4 (+криптанд [2, 2, 1] + LiClO_4) — такой же, как в реакции LiBH_4 без добавок.

Поскольку при восстановлении N-трит-бутилацетил-2-азиридина действием NaBH_4 в метаноле карбонильную группу активируют не только щелочного катион, но и (не менее эффективно) молекулы растворителя, стереоселективность реакции низкая: доля продукта (XXVI) составляет около 40% [35]. Лишь в присутствии значительных количеств LiClO_4 удается увеличить выход (XXVI) до 90%.

Не очень отчетливо выражено влияние катиона и растворителя на стереоселективность реакции восстановления α -хлорпропиофенона [67]:



Выход соединения (XXVII) увеличивается с ростом сольватирующей способности растворителя (при переходе от эфира в ДМЭ), в ДМЭ он лишь незначительно уменьшается с увеличением радиуса катиона. Практически во всех случаях выход (XXVII) в одинаковых условиях незначительно выше в реакции MAlH_4 , чем в реакции MBH_4 . Выход (XXVII) в эфире составляет 72% (LiAlH_4) и 68% (LiBH_4), а в ДМЭ — 94% (LiAlH_4) и 91% (LiBH_4) в присутствии Li^+ и 90% (NaAlH_4) и 88% (NaBH_4) в присутствии Na^+ . Стереоселективность практически одинакова в ДМЭ и метаноле: в реакции NaBH_4 выход (XXVII) соответственно 88 и 85%. И в ДМЭ, и в метаноле состав продуктов не зависит от добавок неорганических солей (LiBr , NaBr).

Такое же слабое влияние оказывают условия проведения реакции — вариация растворителя (эфир, ДМЭ, метанол), катиона (Li^+ , Na^+), добавки LiBr — на стереохимию восстановления [66] 4-трит-бутилциклогексанона и 2-метилциклогексанона алюмо- и боргидридами щелочных

металлов. При восстановлении первого кетона выход *цис*-изомера варьирует в интервале 11–15%, а во втором случае — в интервале 22–39%.

Более детально рассмотрена стереохимия восстановления карбонильных соединений в обзоре [73].

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ имеющихся литературных данных о реакциях щелочноорганических соединений, щелочных бор- и алюмогидридов с карбонильными соединениями позволяет сделать совершенно определенный вывод о том, что скорость этих реакций и состав образующихся продуктов можно варьировать в широких пределах, меняя природу среды и атом металла. В отдельных случаях наблюдаемые эффекты допускают количественную трактовку, чаще их понимание возможно лишь на качественном уровне, обычно с привлечением идеи о координации катиона с карбонильным кислородом и другими гетероатомами. Хотя механизмы многих изучавшихся процессов еще не доведены до детальной ясности из-за отсутствия достаточного объема количественных данных, тем не менее уже сейчас можно говорить о существовании отчетливых закономерностей, которые могут служить основой для успешного планирования препартивных экспериментов. Так, совершенно очевидно, что стереоселективность можно увеличить, снижая полярность растворителя и уменьшая размер щелочного катиона (а иногда переходя от щелочноорганических к магний-органическим соединениям). Такими же приемами можно увеличить термодинамическую стабильность продукта присоединения и тем самым повысить его выход. С другой стороны, для увеличения скорости нуклеофильного присоединения щелочноорганического соединения следует усилить сольватацию катиона, естественно не забывая при этом о важной роли катиона в активации карбонильной группы.

Надо полагать, что дальнейшие исследования реакций щелочноорганических производных с карбонильными соединениями, проводимые на хорошем количественном уровне, позволят окончательно сформировать представления о роли различных факторов в этих реакциях и тем самым дадут возможность делать надежные прогнозы об исходе процесса в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lefour J.-M., Loupy A. *Tetrahedron*, 1978, v. 34, p. 2597.
2. Buhler J. D. *J. Org. Chem.*, 1973, v. 38, p. 904.
3. Swain C. G., Kent L. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1950, v. 72, p. 518.
4. Hauser C. R., Puterbaugh W. H. *Ibid.*, 1953, v. 75, p. 4756.
5. Hauser C. R., Dunnivant W. R. *J. Org. Chem.*, 1960, v. 25, p. 1296.
6. Hamrick P. J., Hauser C. R. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, v. 81, p. 3144.
7. Hamrick P. J., Hauser C. R. *Ibid.*, 1959, v. 81, p. 2096.
8. Cram D. J., Hauck F., Korcsky K. R. *Ibid.*, 1959, v. 81, p. 5767.
9. Cram D. J., Mateos J. L., Hauck F. *et al.* *Ibid.*, 1959, v. 81, p. 5774.
10. Zook H. D., March J., Smith D. F. *Ibid.*, 1959, v. 81, p. 1617.
11. Juaristi E., Eliel E. L., Kenan W. R. *Tetrahedron Letters*, 1977, p. 543.
12. Белецкая И. П., Соловьев А. А., Карпюк А. Д., Кучерявенко О. П., Реутов О. А. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1981, с. 698.
13. Белецкая И. П., Соловьев А. А., Карпюк А. Д., Кучерявенко О. П., Реутов О. А. Журн. орг. хим., 1982, т. 18, с. 1355.
14. Соловьев А. А., Карпюк А. Д., Белецкая И. П., Реутов О. А. Докл. АН СССР, 1982, т. 262, с. 116.
15. Соловьев А. А., Карпюк А. Д., Белецкая И. П., Реутов О. А. Журн. орг. хим., 1983, т. 19, с. 2240.
16. Соловьев А. А., Белецкая И. П., Реутов О. А. Там же, 1983, т. 19, с. 2253.
17. Петров Э. С., Терехова М. И., Шатенштейн А. И. Журн. общ. хим., 1974, т. 44, с. 1118.
18. Steigerwald M. L., Goodard W. G., Evans D. A. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1979, v. 101, p. 1994.
19. Соловьев А. А., Белецкая И. П., Реутов О. А. Журн. орг. хим. 1983, т. 19, с. 1822.
20. Соловьев А. А., Белецкая И. П., Реутов О. А. Там же, 1982, т. 18, с. 1373.
21. Loupy A., Seyden-Penne J., Tchoubar B. *Tetrahedron Letters*, 1976, p. 1677.
22. Yamada H. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1960, v. 33, p. 780.
23. Regis A., Corset J. *Canad. J. Chem.*, 1973, v. 51, p. 3577.

24. Davidson W. R., Kebarle P. J. Amer. Chem. Soc., 1976, v. 92, p. 6125.
25. Moravie R. M., Corset J., Josien M. L., Nee G., Le Ny G., Tchoubar B. Tetrahedron, 1976, v. 32, p. 693.
26. Krygowsky T. M., Milczarek E., Wrona P. K. J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1980, p. 1563.
27. Arnett E. M., Ko H. C., Chao C. C. J. Amer. Chem. Soc., 1972, v. 94, p. 4776.
28. Smooth S. F., Chandrasekhar J., Jorgensen W. L. J. Phys. Chem., 1982, v. 82, p. 3308.
29. Loupy A., Roux-Schmitt M. C., Seyden-Penne J. Tetrahedron Letters, 1981, v. 22, p. 1685.
30. Perraud R., Handel H., Pierre J.-L. Bull. Soc. chim. France, Pt. 2, 1980, p. 283.
31. Pierre J.-L., Handel H., Perraud R. Tetrahedron Letters, 1977, p. 2013.
32. Handel H., Pierre J.-L. Tetrahedron, 1975, v. 31, p. 2799.
33. Pierre J.-L., Handel H. Tetrahedron Letters, 1974, p. 2317.
34. Ashby E. C., Boone J. R. J. Amer. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 5524.
35. Handel H., Pierre J.-L. Tetrahedron, 1975, v. 31, p. 997.
36. Chang C. J., Kiesel R. F., Hogen-Esch T. E. J. Amer. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 8446.
37. Соловьев А. А., Казанский К. С. Высокомолекул. соединения, 1974, т. 16А, с. 595.
38. Rand L., Haidukewych D., Dolinski R. J. J. Org. Chem., 1966, v. 31, p. 1272.
39. Ogata Y., Tsuchida M. J. Amer. Chem. Soc., 1959, v. 81, p. 2029.
40. Wittig G., Todt U., Nagel K. Ber., 1950, B, 83, S. 110.
41. Still W. C., Schneider J. A. Tetrahedron Letters, 1980, v. 21, p. 1035.
42. Still W. C., McDonald J. H. Ibid., 1980, v. 21, p. 1031.
43. Kleschick W. C., Buse C. T., Heathcock C. H. J. Amer. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 247.
44. Redjal A., Seyden-Penne J. Tetrahedron Letters, 1974, p. 1737.
45. Deschamps B., Lejeuvre G., Redjal A., Seyden-Penne J. Tetrahedron, 1973, v. 29, p. 2437.
46. Kyriakakou G., Seyden-Penne J. Tetrahedron Letters, 1974, p. 1737.
47. Белецкая И. П., Соловьев А. А., Карпюк А. Д., Кучерявенко О. П., Рейтова О. А. Журн. орг. хим., 1982, т. 18, с. 1361.
48. Белецкая И. П., Соловьев А. А., Карпюк А. Д., Кучерявенко О. П., Рейтова О. А. Докл. АН СССР, 1981, т. 261, с. 1138.
49. Pierre J.-L., Le Goaller R., Handel H. J. Amer. Chem. Soc., 1978, v. 100, p. 8021.
50. Bell R. P., Smith P. W. J. Chem. Soc., B, 1966, p. 241.
51. Streitwieser A., Brauman J. I., Hammons J. H., Pudjatamaka A. H. J. Amer. Chem. Soc., 1965, v. 87, p. 384.
52. Van Rijn P. E., Mommers S., Visser R. G., Verkruisze H. D., Brandsma L. Synthesis, 1981, p. 459.
53. Kollonitsch J., Fuchs O., Gábor V. Nature, 1954, v. 153, p. 125.
54. Broun H. C., Mead E. J., Rabo B. C. S. J. Amer. Chem. Soc., 1955, v. 77, p. 6209.
55. Рейтова О. А., Белецкая И. П., Бугин К. П. Успехи химии, 1974, т. 43, с. 36.
56. O'Sullivan W. I., Swamer F. W., Humpflett W. J., Hauser C. R. J. Org. Chem., 1961, v. 26, p. 2306.
57. Asami R., Takaki M., Nakashima H. J. Chem. Soc. Japan, Chem. Ind. Chem., 1979, p. 1549.
58. House H. O., Oliver J. E. J. Org. Chem., 1968, v. 33, p. 929.
59. Cannone P., Foscolos G. B., Lemay G. Tetrahedron Letters, 1979, p. 4383.
60. Still W. C., MacDonald T. L. Ibid., 1976, p. 2659.
61. Ashby E. C., Lin J. J., Watkins J. J. Ibid., 1977, p. 1709.
62. Ashby E. C., Noding S. A. J. Org. Chem., 1979, v. 44, p. 4371.
63. Palland R., Pleau J. Compt. rend., C, 1967, t. 265, p. 1479.
64. Clark F. R. S., Warkentin J. Canad. J. Chem., 1971, v. 49, p. 2223.
65. Richer J.-C., Bélanger P. Ibid., 1966, v. 44, p. 2057.
66. Handel H., Pierre J.-L. Tetrahedron Letters, 1976, p. 2029.
67. Handel H., Pierre J.-L. Ibid., 1976, p. 741.
68. Wiegers K. E., Smith S. G. J. Org. Chem., 1978, v. 43, p. 1126.
69. Le Goaller R., Handel H., Pasquini M. A., Pierre J.-L. Tetrahedron, 1979, v. 35, p. 1437.
70. Brown H. C., Ichikawa K. J. Amer. Chem. Soc., 1961, v. 83, p. 4372.
71. Lansbury P. T., Macleay R. E., Peterson J. O. Tetrahedron Letters, 1964, p. 311.
72. Ashby E. C., Dobbs F. R., Hopkins H. P. J. Amer. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 2823.
73. Wigfield D. C. Tetrahedron Letters, 1979, v. 35, p. 449.

Московский государственный
университет им. М. В. Ломоносова