

GRIGNARD'S REACTION

V. Ya. SOSNOVSKIKH

The article is dedicated to one of the fundamental reactions of organic chemistry – Grignard's reaction. The reactivity, properties and synthetic potential of Grignard reagents are discussed.

Статья посвящена одной из фундаментальных реакций органической химии – реакции Гриньяра. Обсуждены реакционная способность, свойства и синтетические возможности реактивов Гриньяра.

РЕАКЦИЯ ГРИНЬЯРА

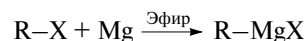
В. Я. СОСНОВСКИХ

Уральский государственный университет, Екатеринбург

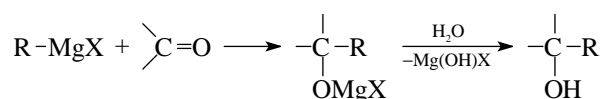
ВВЕДЕНИЕ

В 1901 году французский журнал “Annales de chimie” опубликовал большую статью молодого и малоизвестного к тому времени химика Виктора Гриньяра о применении магнийорганических соединений в синтезе кислот, спиртов и углеводов. Эта работа положила начало широкому использованию магнийорганических соединений общей формулы RMgX , где $\text{R} = \text{Alk, Ar}$; $\text{X} = \text{Cl, Br, I}$, для получения важнейших классов органических веществ. Современники по достоинству оценили выдающийся вклад В. Гриньяра в развитие органического синтеза, присудив ему Нобелевскую премию по химии за 1912 год.

По Гриньяру реакцию с использованием магния проводят в две стадии. Сначала к магниевой стружке в абсолютном диэтиловом эфире прибавляют по каплям эфирный раствор алкилгалогенида. Вскоре начинается экзотермическая реакция, эфир закипает, а магний постепенно переходит в раствор, образуя магнийорганическое соединение состава RMgX (реактив Гриньяра)



На следующей стадии к полученному эфирному раствору реактива Гриньяра добавляют карбонильное соединение и после разложения водой или разбавленной минеральной кислотой для растворения основной соли магния выделяют соответствующий спирт (реакция Гриньяра)



Термин “реакция Гриньяра” объединяет более широкий круг органических реакций, многие из которых не вписываются в эту схему, но поскольку все они протекают с участием реактивов Гриньяра, то за ними также закрепилось имя этого ученого [1].

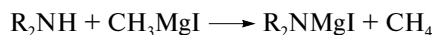
Не останавливаясь подробно на строении реактивов Гриньяра, которое в действительности далеко не полностью описывается простой формулой RMgX , отметим только, что ковалентная связь C-Mg сильно поляризована, так как электронная плотность смещена от менее электроотрицательного атома магния ($\text{ЭО} = 1,2$) к более электроотрицательному атому углерода ($\text{ЭО} = 2,5$). При этом на углеродном атоме сосредоточивается избыток электронов, а степень ионности связи достигает 34% [2]. Данный факт можно отразить в виде структурной формулы $\text{R}^{\delta-} \longleftarrow \text{Mg}^{\delta+}\text{X}$, в которой стрелка означает смещение

электронной плотности от магния к углероду. Таким образом, при получении реактивов Гриньяра из галогенопроизводных, в которых углерод имеет частичный положительный заряд из-за смещения электронов в сторону более электроотрицательного галогена ($R^{\delta+} \rightarrow X^{\delta-}$), происходит кардинальное изменение электронной плотности на углеродном атоме: из атома карбокатионного характера ($C^{\delta+}$) в алкилгалогенидах он превращается в атом карбанионного характера ($C^{\delta-}$) в реактивах Гриньяра.

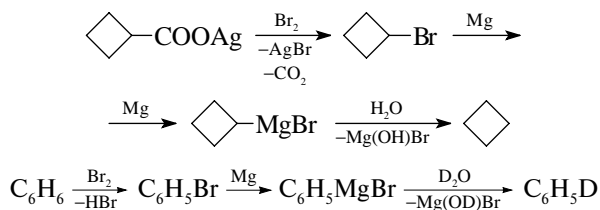
Благодаря наличию избыточной электронной плотности на атоме углерода, непосредственно связанном с магнием, реактивы Гриньяра могут реагировать как сильные основания, отщепляя в виде протона подвижный атом водорода, а также в качестве нуклеофилов (доноров электронной пары) вступать в реакции замещения атомов галогенов и присоединения к поляризованным кратным связям [3].

РЕАКТИВЫ ГРИНЬЯРА КАК ОСНОВАНИЯ

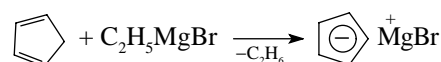
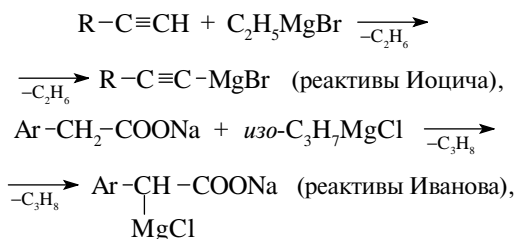
Реактивы Гриньяра с высокой скоростью и необратимо реагируют со всеми OH -, SH - и NH -кислотами, а также с некоторыми достаточно сильными CH -кислотами, что находит применение для количественного определения подвижного водорода в органических соединениях по объему выделившегося метана (метод Чугаева–Церевитинова):



Реакция магнийорганических соединений с водой используется для получения труднодоступных углеводородов, например циклобутана из циклобутанкарбоновой кислоты, а также для введения в органическую молекулу дейтерия:

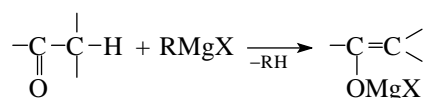


Из CH -кислот, легко реагирующих с $RMgX$, отметим монозамещенные ацетилены, соли арилукусусных кислот и циклопентадиен, которые содержат в своем составе способные отщепляться в виде протонов под действием реактивов Гриньяра водородные атомы:



Эти простые реакции занимают очень важное место в синтетической органической химии, так как продуктами их являются высокореакционноспособные магнийорганические соединения, которые уже, в свою очередь, широко используются в синтезе различных ацетиленовых производных (реактивы Иоцича) и природных соединений (реактивы Иванова). Продукт третьей реакции – циклопентадиенилмагнийбромид сыграл выдающуюся роль в истории химии, послужив исходным сырьем при получении ферроцена – первого представителя сэндвичевых металлокомплексных соединений [4].

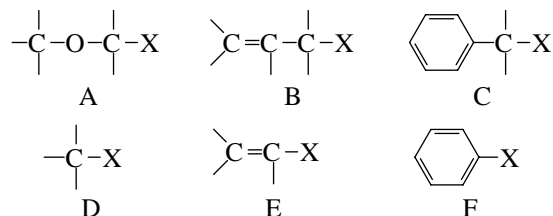
Карбонильные соединения, имеющие по крайней мере один атом водорода в α -положении по отношению к $C=O$ -группе, благодаря электроноакцепторному влиянию последней также могут проявлять свойства CH -кислот при взаимодействии с реактивами Гриньяра:



В этом случае отрицательный заряд, возникающий первоначально на углеродном атоме, перемещается на более электроотрицательный кислород и продуктом реакции оказывается соль, которую называют галогенмагниенолятом (енол – соединение, имеющее при одном и том же углеродном атоме двойную связь и гидроксильную группу).

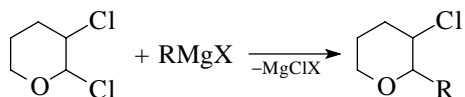
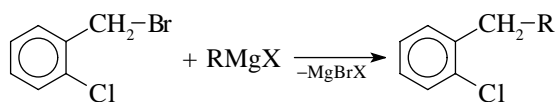
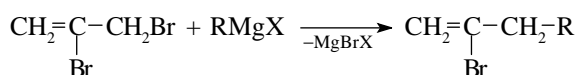
РЕАКТИВЫ ГРИНЬЯРА КАК НУКЛЕОФИЛЫ В РЕАКЦИЯХ ЗАМЕЩЕНИЯ

Наличие избыточной электронной плотности на углеродном атоме, иными словами, карбанионный характер реактивов Гриньяра делает их не только сильными основаниями, но и достаточно эффективными нуклеофилами в реакциях замещения при взаимодействии с галогенопроизводными, имеющими в своем составе подвижный атом галогена. К таким соединениям относятся α -галогенозамещенные простые эфиры (А), аллил- (В) и бензилгалогениды (С):

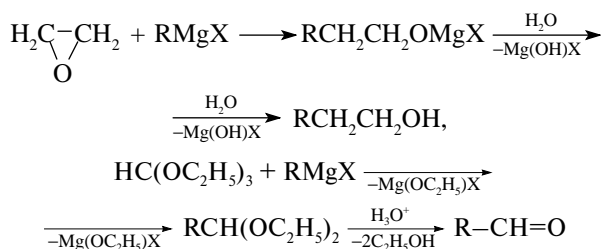


Реакции алкил-(D), винил-(E) и арилгалогенидов (F) с $RMgX$ не имеют практического значения, так как идут только в жестких условиях и с низкими выходами.

Учитывая разную реакционную способность галогенов в реакциях замещения, можно с высокой долей вероятности правильно предсказать строение продуктов реакции реактивов Гриньяра с галогенопроизводными. Так, если субстрат содержит два атома галогена, один из которых находится в аллильном (бензильном), а другой — в винильном (арильном) положении, то произойдет избирательное замещение только аллильного (бензильного) галогена. Аналогично из двух атомов хлора, находящихся в α - и β -положениях по отношению к эфирному кислороду, замещаться будет только хлор в α -положении:



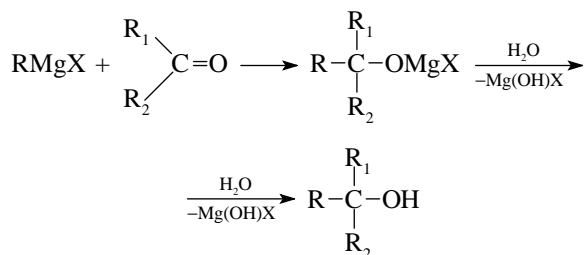
Простые эфиры не реагируют с реактивами Гриньяра. Более того, они обычно используются в качестве растворителей при их получении: диэтиловый эфир при синтезе алкил- и арилмагнийгалогенидов, а тетрагидрофуран — винилмагнийгалогенидов. Однако эпоксидное кольцо легко раскрывается под действием RMgX , что обусловлено угловым напряжением трехчленного цикла. Взаимодействие оксирана (окиси этилена) с реактивами Гриньяра применяется для получения первичных спиртов с одновременным удлинением цепи на два углеродных атома и может рассматриваться как еще один пример реакции замещения с участием RMgX , где роль замещаемой группы играет не галоген, а атом кислорода. Аналогично протекает и реакция Бодру-Чичибабина, представляющая собой ценный метод синтеза альдегидов из ортомуравьиного эфира и реактивов Гриньяра:



РЕАКТИВЫ ГРИНЬЯРА КАК НУКЛЕОФИЛЫ В РЕАКЦИЯХ ПРИСОЕДИНЕНИЯ

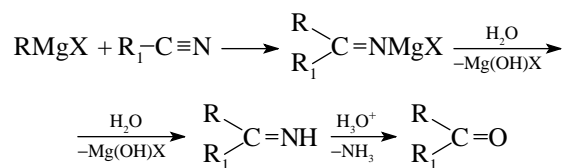
Наиболее важными из реакций Гриньяра являются реакции присоединения реактивов Гриньяра по карбонильной группе альдегидов и кетонов. Не вдаваясь в тонкости механизма, отметим, что реак-

тив Гриньяра как нуклеофил легко атакует карбонильный углерод, имеющий частичный положительный заряд, смещая π -электроны на кислород. В результате этого происходит присоединение частицы RMgX по двойной связи карбонильной группы с образованием магниевого алкоголята, гидролиз которого приводит к получению спирта:

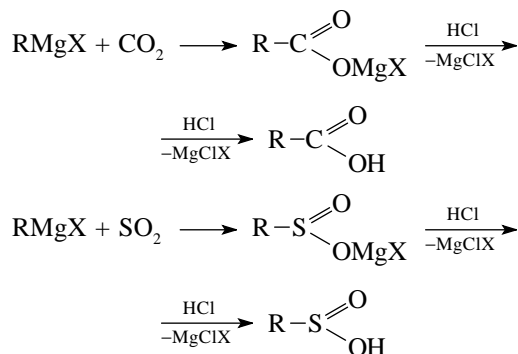


Формальдегид ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$) дает с реактивами Гриньяра первичные спирты, альдегиды ($\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{Alk}$, Ar) — вторичные спирты, а кетоны (R_1 , $\text{R}_2 = \text{Alk}$, Ar) — третичные спирты.

Присоединение реактивов Гриньяра к нитрилам дает магнийевый иминат, гидролизующийся через стадию имида до кетона:



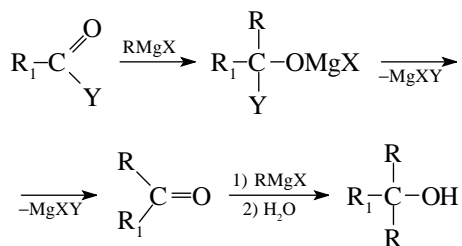
Аналогичное взаимодействие RMgX с диоксидами углерода и серы приводит к образованию магневых солей карбоновых и сульфоновых кислот, из которых при обработке разбавленной соляной кислотой могут быть выделены сами кислоты:



Все эти реакции являются важнейшими препаративными методами синтеза спиртов, кетонов и кислот самого разнообразного строения.

Функциональные производные карбоновых кислот (галогенангидриды, ангидриды, сложные эфиры) относятся к карбонильным соединениям и, следовательно, также должны вступать в реакцию с реактивами Гриньяра. Однако в отличие от альдегидов и кетонов карбонил в этих соединениях связан

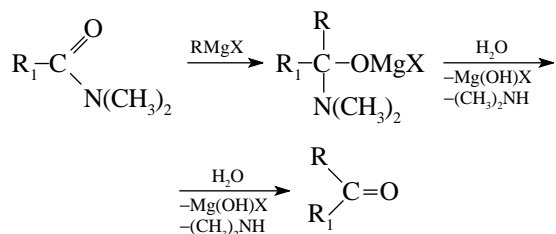
со способной к отщеплению группой, что и обуславливает специфику их взаимодействия с различными нуклеофилами, в том числе и с RMgX . Обычная реакция присоединения по карбонильной группе в данном случае приводит к образованию неустойчивого интермедиата (промежуточного соединения), от которого затем легко отщепляется молекула MgXY и получается кетон:



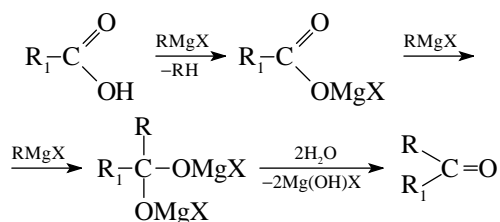
$\text{Y} = \text{Hal}, \text{OCOR}, \text{OR}$

Иногда, если реакцию проводить при очень низкой температуре (-80°C), кетон удастся выделить с хорошим выходом. Например, метилкетоны можно получить при взаимодействии RMgX с уксусным ангидридом. Однако обычно взаимодействие галогенангидридов, ангидридов и сложных эфиров с реактивами Гриньяра не останавливается на стадии образования кетона, а идет дальше до третичного спирта.

Такие функциональные производные карбоновых кислот, как N,N -диалкиламиды и соли, являются наименее активными карбонильными соединениями в реакциях присоединения, но с реактивами Гриньяра они все же реагируют. В этом случае реакция останавливается на стадии присоединения и дает стабильный аддукт, гидролиз которого обеспечивает получение кетона или альдегида (из N,N -диалкилформамидов), что также находит применение в синтетической практике:



При взаимодействии с карбоновыми кислотами реактивы Гриньяра сначала действуют как основания, отщепляя протон от гидроксила и переводя кислоту в магниевую соль (реакция нейтрализации), которая уже далее может реагировать с избытком RMgX и давать после гидролиза кетон:

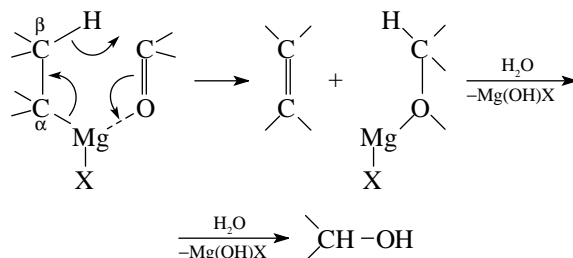


Таким образом, обобщая все сказанное выше, можно сделать вывод, что реактивы Гриньяра являются незаменимым инструментом в руках химиков-органиков при получении разнообразных представителей самых различных классов органических веществ: углеводов, спиртов, альдегидов, кетонов, кислот, а также соединений с несколькими функциональными группами.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ RMgX С КЕТОНАМИ

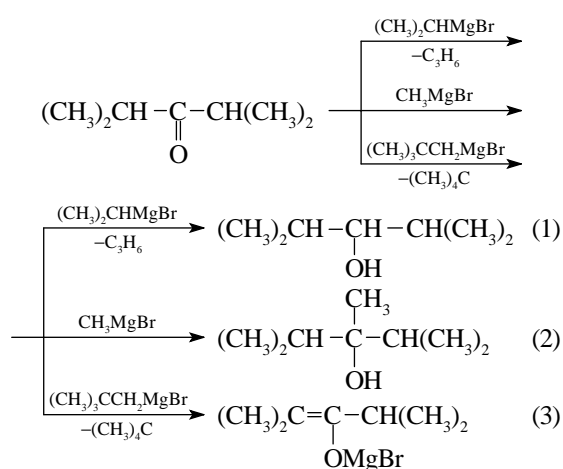
При описании важнейших свойств реактивов Гриньяра нельзя не сказать и о побочных реакциях, которые наблюдаются при взаимодействии их с карбонильными соединениями. Дело в том, что присоединение RMgX по карбонильной группе очень чувствительно к пространственному фактору и далеко не всегда удается получить с приемлемым выходом требуемый спирт. Особенно актуально это для реакций с кетонами. В случае пространственно затрудненных кетонов соответствующие спирты образуются с низкими выходами из-за протекания конкурирующих реакций, важнейшими из которых являются восстановление кетона до вторичного спирта и енолизация его с последующей альдольной конденсацией.

Считается, что реакция восстановления кетонов до спиртов под действием реактивов Гриньяра протекает через циклическое переходное состояние, в котором происходит перенос гидрид-иона от β -углеродного атома реактива Гриньяра на карбонильный углерод кетона. Образованию такого переходного состояния способствует донорно-акцепторное взаимодействие вакантной орбитали атома магния с неподеленной электронной парой карбонильного кислорода:

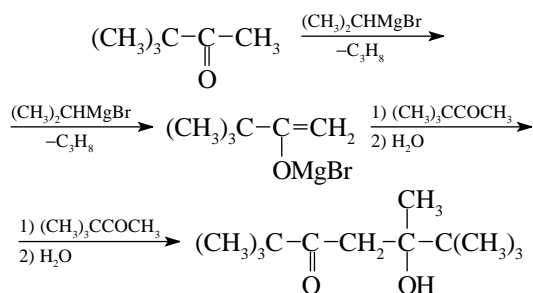


Доля этого процесса возрастает с увеличением объема заместителей как в кетоне, так и в реактиве Гриньяра. Например, при взаимодействии изопротилмагнийбромида с диизопропилкетонем выделяется пропилен и с выходом 70% образуется только

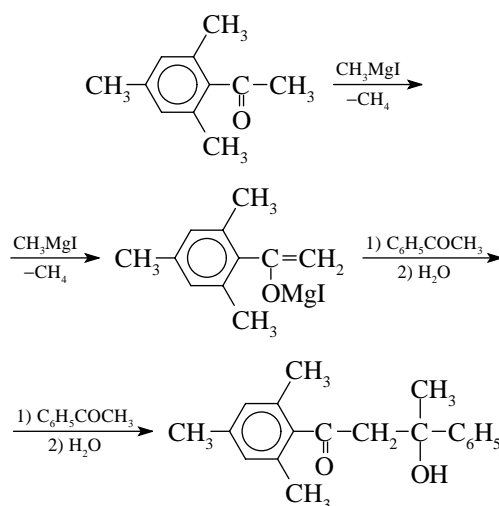
продукт восстановления – диизопропилкарбинол (1). Однако не надо искать вторичный спирт среди продуктов реакции этого кетона с метил- и неопентилмагнийбромидом, так как образование его в принципе невозможно из-за отсутствия в молекуле CH_3MgBr β -углеродного атома, а в молекуле $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{MgBr}$ – водорода при β -углероде. С метилмагнийбромидом диизопропилкетон дает продукт нормального присоединения по карбонильной группе – метилдиизопропилкарбинол (2), в то время как неопентилмагнийбромид действует на него как основание, отщепляя кислый водородный атом в α -положении и давая броммагнийенолят (3), из которого после гидролиза регенерируется исходный кетон:



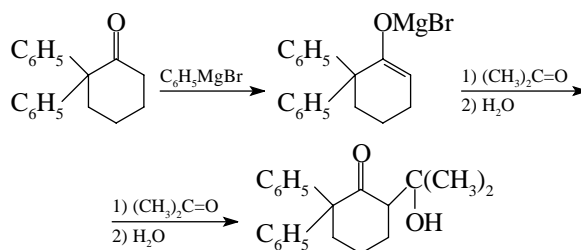
Реакция диизопропилкетона с неопентилмагнийбромидом с выделением неопентана и образованием енолята (3) является конкретным примером второй по значимости (после восстановления) побочной реакции – енолизации кетонов под действием RMgX . Сама по себе енолизация кетона не представляла бы большого интереса, если бы не способность енолят-аниона присоединяться в качестве нуклеофила по карбонильной группе второй молекулы кетона с образованием после гидролиза β -гидроксикетона (реакция альдольной конденсации). Например, при обработке пинаколина (метилтрет.-бутилкетона) изопропилмагнийбромидом основным продуктом реакции является 5-гидрокси-2,2,5,6,6-пентаметил-3-гептанон – продукт самоконденсации пинаколина:



Теоретически в эту реакцию должны вступать все способные к енолизации кетоны (то есть кетоны, имеющие в α -положении к карбонильной группе хотя бы один водородный атом), но в действительности существенные ограничения здесь опять накладывает стерический фактор. Так, енолят ацетомезитилена не реагирует со второй молекулой ацетомезитилена, карбонил которой экранирован двумя орто-метильными группами, но при добавлении к нему ацетофенона дает ожидаемый β -гидроксикетон с хорошим выходом:



Аналогичным образом удается осуществить конденсацию 2,2-дифенилциклогексанона с ацетоном:

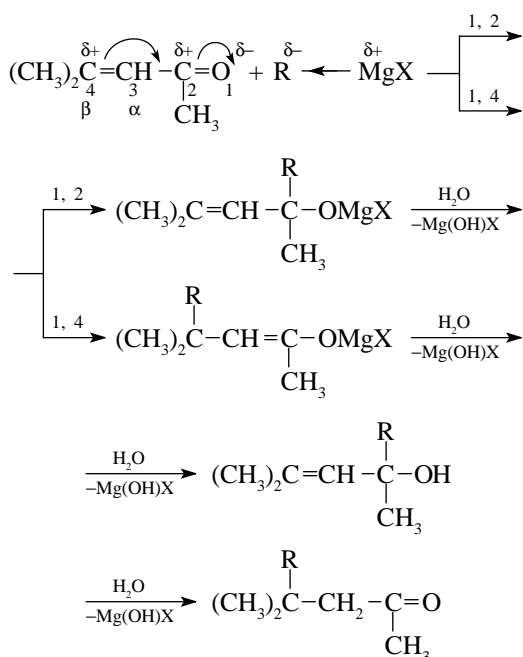


РЕАКТИВЫ ГРИНЬЕРА В РЕАКЦИЯХ С ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

В предыдущих разделах мы описали основные реакции RMgX с различными классами органических соединений. Однако в реальной практике часто приходится иметь дело с полифункциональными органическими веществами, взаимодействие которых с RMgX состоит из нескольких стадий и зависит от строения исходного соединения и условий проведения реакции.

В первую очередь рассмотрим взаимодействие RMgX с α,β -непредельными карбонильными соединениями. Реактивы Гриньяра обычно не реагируют с $\text{C}=\text{C}$ -связью, так как атомы углерода при двойной связи не имеют достаточного положительного заряда для присоединения карбанионной

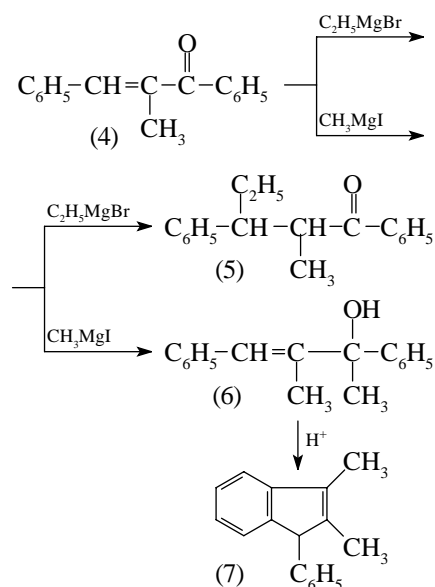
частицы. Однако ситуация в корне меняется, если двойная связь имеет при себе электроно-акцепторный заместитель ($-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}$). В этом случае π -электронная плотность смещается в сторону акцептора электронов, что приводит к поляризации $\text{C}=\text{C}$ -связи и делает возможным присоединение молекулы RMgX . Например, окись мезитила (4-метил-3-пентен-2-он), имеющая в своем составе двойную связь, сопряженную с карбонильной группой, может реагировать с реактивами Гриньяра как по карбонилу (1,2-присоединение), так и по двойной связи (1,4-присоединение). Первая реакция приводит к получению непредельных спиртов, а вторая – насыщенных кетонов:



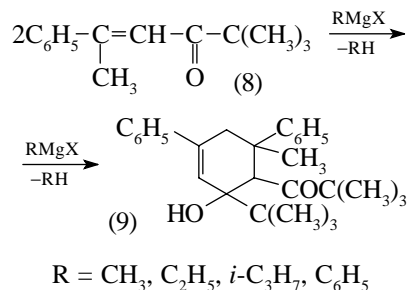
Атака на β -углеродный атом окиси мезитила становится возможной благодаря смещению π -электронов двойной связи в сторону карбонильного углерода, от которого, в свою очередь, смещает π -электроны более электроотрицательный атом кислорода (на схеме направление смещения электронов показано с помощью изогнутых стрелок). Первоначальным продуктом 1,4-присоединения является галогенмагниеноль, гидролиз которого дает енол, быстро переходящий в более стабильную кето-форму. Соотношение продуктов 1,2- и 1,4-присоединения во многом зависит от строения исходного α,β -непредельного карбонильного соединения. Установлено, что α,β -непредельные альдегиды реагируют с магниорганическими соединениями главным образом по карбонильной группе, в то время как направление реакции с α,β -непредельными кетонами определяется размером заместителя при карбониле. Объемный заместитель затрудняет подход к карбонильному углеродному атому и делает более выгод-

ным присоединение реактивов Гриньяра в 1,4-положение.

Однако в том и заключается вся прелесть органической химии, что здесь невозможно заранее быть уверенным в правоте своих рассуждений, так как слишком большое число различных факторов (электронные, стерические, сольватационные) оказывают влияние на направление органической реакции. Показательным примером в этом отношении является поведение 2-метил-1,3-дифенилпропена (4) в реакциях с этилмагнийбромидом и метилмагниййодидом. Если первая реакция протекает как 1,4-присоединение и дает ожидаемый кетон (5), то вторая, несмотря на близость в строении реактивов Гриньяра, приводит к продукту 1,2-присоединения – непредельному спирту (6), который в кислой среде через стадию аллильной перегруппировки способен циклизироваться в инден (7):



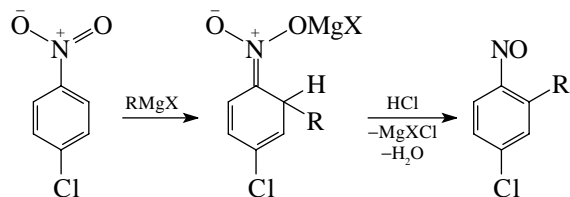
Еще более неожиданно реагирует с RMgX β -метилбензилиденпинаколин (8), который независимо от строения радикала в молекуле реактива Гриньяра дает одно и то же соединение (9) [5]:



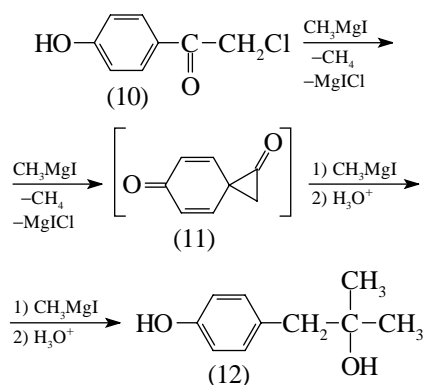
В этом случае объемные заместители при карбонильной группе и при β -углеродном атоме затрудняют как 1,2-, так и 1,4-присоединение, а реактив Гриньяра выполняет роль основания и снимает

протон с β-метильной группы, что ведет к самоконденсации кетона (8) в димер (9).

Определенная аналогия с α,β-непредельными кетонами наблюдается и при взаимодействии ароматических нитросоединений с RMgX , которое можно рассматривать как 1,4-присоединение реактивов Гриньяра по фрагменту $\text{C}=\text{C}-\overset{\ominus}{\text{O}}-\overset{\oplus}{\text{N}}=\text{O}$, ведущее к получению замещенных нитробензолов [6]:



Соединения, имеющие в своем составе гидроксильную и карбонильную группы (альдегидо- и кетоспирты), реагируют с RMgX сначала по гидроксилу (кислотно-основное взаимодействие), и только после этого идет присоединение реактива Гриньяра по карбонилу, что дает в конечном итоге двухатомный спирт – гликоль. Например, из диметилацетилкарбинола и CH_3MgI может быть получен пинакон (2,3-диметил-2,3-бутандиол). Однако и здесь при наличии определенных структурных особенностей возможны отклонения от нормального хода реакции. Так, при взаимодействии *n*-гидрокси-α-хлорацетофенона (10) с CH_3MgI неожиданно был получен спирт (12), образование которого связано с возникновением в ходе реакции циклопропанового интермедиата (11):



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы рассмотрели важнейшие реакции с участием RMgX , и для внимательного читателя сейчас должна быть ясна выдающаяся роль реакции Гриньяра в синтезе самых разнообразных органических соединений, многие из которых нашли широкое применение в медицине, сельском хозяйстве и различных областях промышленности. Из всех металлов, применявшихся в органической химии в XIX веке, магний оказался тем единственным “воротам” органического синтеза и благодаря В. Гриньяру широко распахнул их на пороге нашего века перед химиками-органиками всего мира. Сейчас, когда прошло уже почти сто лет со дня опубликования В. Гриньяром его знаменитой статьи о магниорганическом синтезе, можно с полным основанием утверждать, что тот расцвет синтетической органической химии, который пришелся на XX век, во многом обязан В. Гриньяру и его реакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вацуро К.В., Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии. М.: Химия, 1976. 528 с.
2. Черкасов Р.А. Элементоорганические соединения: Интеграция химии на современном этапе // Соросовский Образовательный Журнал. 1997. № 5. С. 30–34.
3. Агрономов А.Е. Избранные главы органической химии. М.: Химия, 1990. С. 254–308.
4. Леменовский Д.А. Сандвичевые металлокомплексные соединения. Ферроцен // Соросовский Образовательный Журнал. 1997. № 2. С. 64–69.
5. Сосновских В.Я., Есафов В.И., Прокутинский В.И. // Журн. орган. химии. 1979. Т. 15, № 10. С. 2051–2055.
6. Шабаров Ю.С. Органическая химия. М.: Химия, 1996. Т. 2. С. 717–718.

* * *

Вячеслав Яковлевич Сосновских, кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии Уральского государственного университета им. А.М. Горького. Область научных интересов – тонкий органический синтез, магниорганические соединения, фторсодержащие гетероциклические системы. Автор более 60 научных работ и учебных пособий.