

МЕТОДЫ СОЗДАНИЯ УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНОЙ СВЯЗИ

Органический синтез предусматривает, как правило, усложнение углеродного скелета молекулы. Поэтому ведущую роль в синтезе играют методы создания новых углерод-углеродных связей. Существуют четыре основных типа таких методов:

- 1) на базе металлоорганических соединений;
- 2) на базе различных конденсаций;
- 3) на базе перегруппировок и
- 4) реакции циклоприсоединения.

Создание связи С-С с помощью металлоорганических соединений.

В данном разделе рассмотрены методы создания связи С-С с помощью различных металлоорганических соединений: литий-, магний-, медь-, титаноорганических соединений, а также реакции кросс-сочетания, катализируемые комплексами палладия.

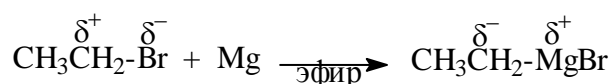
Получение и строение магнийорганических соединений

Французский химик Виктор Гриньяр по совету своего учителя, профессора Лионского университета Филиппа Барбье, исследовал взаимодействие алкилгалогенидов с кетонами в присутствии металлического магния, приводящее к третичным спиртам. В.Гриньяр разделил реакцию, впервые осуществленную Ф.Барбье, на две стадии:

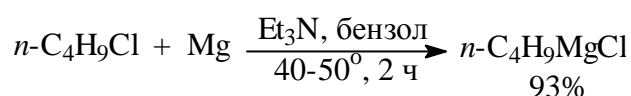
- 1) взаимодействие алкилгалогенида с металлическим магнием в эфире;
- 2) действие полученного магниевого реагента на карбонильное соединение.

Первое сообщение о таком варианте проведения реакции появилось в 1900 году. Затем В.Гриньяр показал, что этот метод имеет общее значение. Реакция получила название реакции Гриньяра, а ее автор был удостоен Нобелевской премии по химии в 1912 году.

Реактивы Гриньяра – магнийорганические соединения RMgX – получают при взаимодействии алкил- или арилгалогенидов RX с металлическим магнием в эфире или тетрагидрофуране, например:

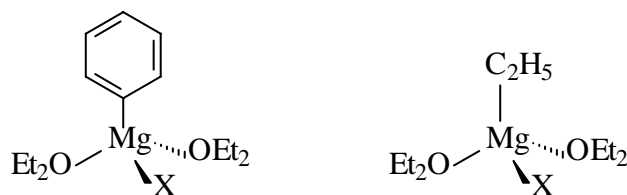


В ходе этой реакции электрофильный центр в алкилгалогениде (δ^+) превращается в нуклеофильный центр в магнийорганическом соединении (δ^-). Для некоторых реакций получения магнийорганических соединений недостаточна температура кипения эфира (+34,5°C). В этом случае к эфирному раствору реактива Гриньяра добавляют растворитель с более высокой температурой кипения (бензол, ксилол) и эфир отгоняют. Можно получать реактивы Гриньяра непосредственно в неполярных растворителях: лигроине, толуоле, ксилоле. Для этого добавляют тетрагидрофуран (ТГФ) в расчете 1 эквивалент на 1 эквивалент магния. Растворы реактивов Гриньяра в бензоле или толуоле получают также, добавляя комплексообразующий агент – триэтиламин, например:



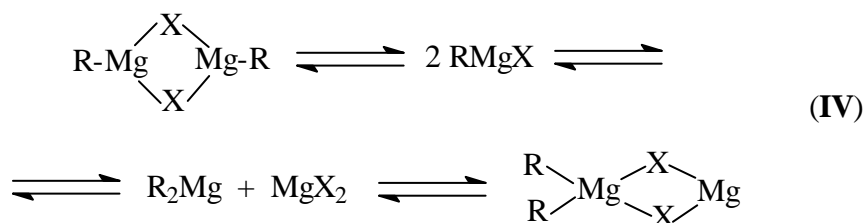
Точный механизм образования реактивов Гриньяра не установлен до настоящего времени. Предлагался механизм с участием радикалов, включающий стадию одноэлектронного переноса (SET)* на молекулу алкилгалогенида. Однако в более поздних исследованиях никаких радикальных частиц обнаружено не было.

Кристаллизацией из раствора могут быть получены эфираты $\text{RMgX} \cdot 2 \text{Et}_2\text{O}$. По данным рентгеноструктурного анализа, атом Mg в этих соединениях имеет тетраэдрическую координацию:



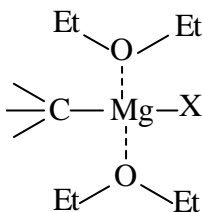
* SET – single electron transfer.

В синтетической практике магнийорганические соединения в индивидуальном состоянии не выделяются, а используются в виде растворов в эфире или ТГФ. В растворе реактивы Гриньяра представляют собой равновесную смесь RMgX , R_2Mg и MgX_2 (так называемое равновесие Шленка (IV)):



Соединения RMgX могут образовывать димеры и тримеры. В эфире основным компонентом смеси (IV) является соединение RMgX , в тетрагидрофуране его количество в процентном выражении меньше.

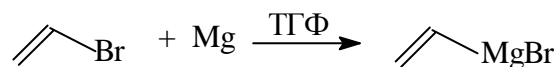
Магнийорганические соединения, как и галогениды магния MgX_2 , являются кислотами Льюиса (т.е. акцепторами пары электронов). Поэтому все частицы, участвующие в равновесии (IV), представляют собой комплексы с эфиром, например:



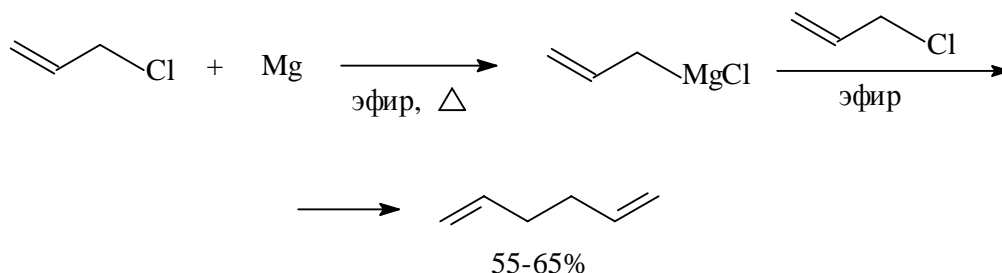
Реактивы Гриньяра можно получить, исходя из первичных, вторичных и третичных алкилгалогенидов, а также из арилгалогенидов. Для получения RMgX чаще всего используются бромиды R-Br , ArBr и иодиды RI , ArI , но могут быть использованы и хлориды RCl , ArCl .

Связь углерод-галоген в винил- и арилгалогенидах более прочна, чем в алкилгалогенидах. Поэтому для получения арильных и, особенно, винильных реактивов Гриньяра нужно использовать растворитель, который является более сильным основанием Льюиса, чем диэтиловый эфир. Таким растворителем является ТГФ. Он выполняет две функции: облегчает внедрение магния по связи углерод-галоген и стабилизирует

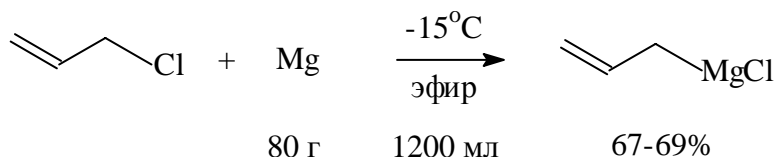
образующийся реактив Гриньяра. Так, винилмагний-бромид может быть получен в ТГФ* и совсем не образуется в эфире.



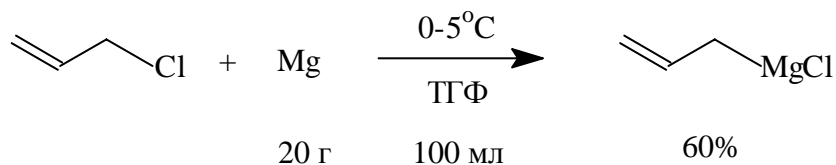
Аллильные производные магния легко получают в эфире. Однако исходные аллилгалогениды очень легко реагируют с образующимся реактивом Гриньяра. Так получают, например, диаллил (гексадиен-1,5).



Поэтому при получении аллильных магнийорганических соединений аллилгалогенид следует добавлять к магнию медленно, избегая избытка аллилгалогенида в смеси**:



При проведении той же реакции в ТГФ сочетание аллилмагний-хлорида с аллилхлоридом идет хуже. Поэтому не требуются такие предосторожности, как при синтезе в эфире. Кроме того, в ТГФ можно получить аллилмагний-хлорид гораздо большей концентрации:***



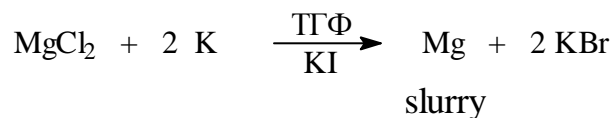
* Д.Сейферт, Синтезы органических препаратов, Сб. 11, 1961, стр.13.

** M.S.Kharash, C.F.Fuchs, J.Org.Chem., 1944, v.9, p.364.

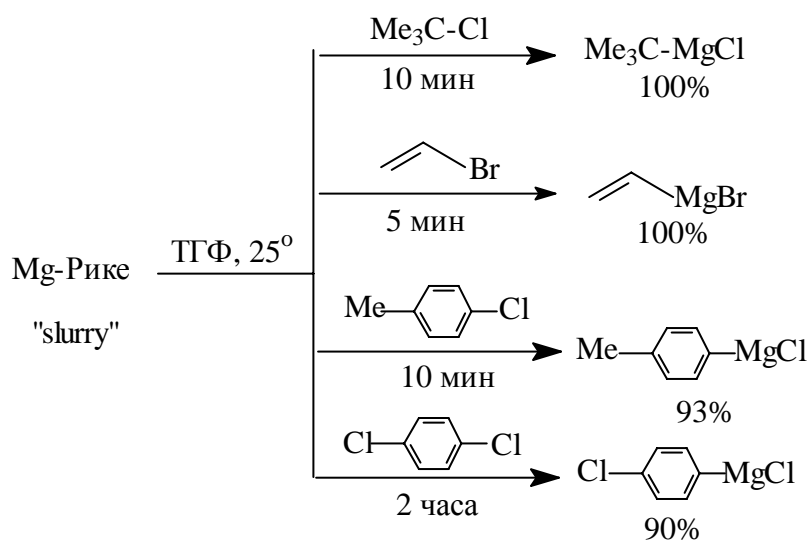
R.E. Benson, B.C.McKusick, Organic Syntheses, Coll.Vol.IV, Wiley, New York, 1963, p.751.

*** Y.L.Otto, B.van Zanten, Recl. Trav.Chim., Pays-Bas, 1962, v.81, p.380; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. XIII/2a, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, S.91.

В том случае, если органогалогенид мало реакционноспособен, либо требуется получить реактив Гриньяра из небольшого количества дорогого органогалогенида, целесообразно использовать высоко реакционноспособный магний, так называемый магний Рике. Его получают из безводного хлорида магния в ТГФ действием металлического калия*.



В результате реакции образуется «каша» - вязкая смесь, содержащая весьма активный магний. Такая смесь в англоязычной литературе называется “slurry”** (соответствующего термина в русском языке нет). Наилучшие результаты получаются, если реакция проводится в присутствии иодида калия. Находящийся в “slurry” активный магний легко реагирует с различными органогалогенидами:



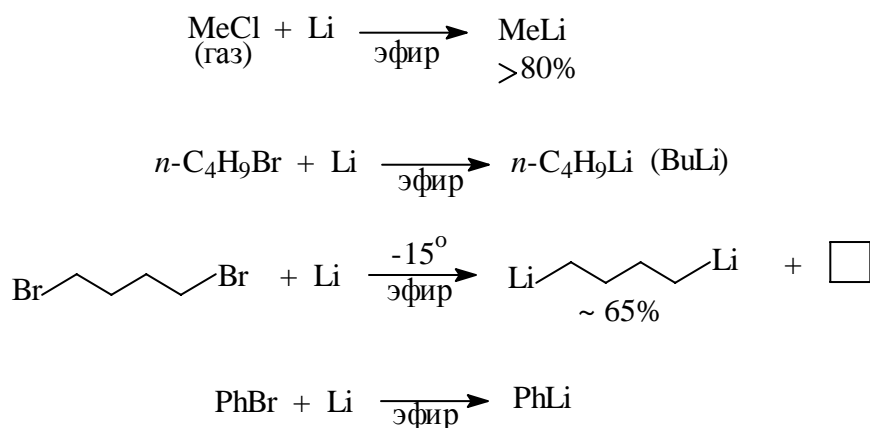
В реакцию с активным магнием легко вступают даже арилхлориды. С обычным магнием они реагируют очень плохо.

* R.D.Riecke, S.E.Bales, J.Am.Chem.Soc., 1974, v.96, p.1775.

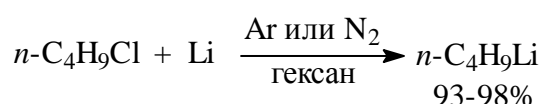
** slurry – жидкое цементное тесто, жидкая глина.

Получение и строение литийорганических соединений

Первое литийорганическое соединение – этиллитий – было получено в 1917 году, но лишь в 1930 году К.Циглер и Г. Колониус показали, что литийорганические соединения могут быть получены реакцией алкилгалогенида с металлическим литием. Эта реакция – один из основных методов получения литийорганических соединений, например:



Эфирные растворы алкильных литийорганических соединений не могут храниться при комнатной температуре. Довольно быстро происходит разложение реагента за счет реакции с эфиром (см. ниже). Синтез алкиллитиевых соединений с успехом можно вести, используя в качестве растворителей алканы. Так, наиболее часто используемый в синтезе *n*-бутиллитий получают в пентане*, гексане** или петролейном эфире.



При этом, в зависимости от количества используемого растворителя, получается 0,8-2,5 М раствор бутиллития. Его довольно долго можно хранить в атмосфере инертного газа при комнатной температуре.

*D.Bruce-Smith, E.E.Turner, J.Chem.Soc., 1953, p.861; D.E.Applequist, D.F.O'Brien, J.Am.Chem.Soc., 1963, v.85, p.743.

** Т.В.Талалаева, А.Н.Родионов, К.А.Кочешков, Изв. АН СССР, ОХН, 1961, стр. 1990.

Грубо определить концентрацию (молярность) полученного раствора *n*-бутиллития можно следующим образом.

1. Определение общей щелочности (V_1 мл)

К 20 мл воды прибавляют с помощью продутой аргоном пипетки или шприца 1 мл раствора BuLi и оттитровывают образовавшуюся гидроокись лития 0,1 N раствором HCl по фенолфталеину. Получают значение общей щелочности (объем раствора HCl V_1).

2. Определение побочной щелочности (V_2 мл)

В колбу Эрленмейера на 250 мл помещают 50 мл абсолютного эфира и 1 мл высушенного над плавленым CaCl₂ и перегнанного хлористого бензила или лучше 1,2-дибромэтана. Эфир нагревают до кипения и добавляют к нему из пипетки или шприца 1 мл раствора бутиллития (конец пипетки или иглы шприца должны находиться внутри колбы, омываемые парами эфира!).

Полученную смесь кипятят ~ 30 сек, добавляют 20-30 мл воды и оттитровывают LiOH 0,1 N раствором HCl по фенолфталеину. Получают значение побочной щелочности (объем раствора HCl V_2).

$$\text{Молярность раствора BuLi} = (V_1 - V_2) \cdot 0,1$$

Наличие побочной щелочности связано с неизбежно протекающим в ходе синтеза окислением бутиллития кислородом воздуха. При этом образуется небольшое количество бутаоксида лития.

Для точного определения молярности раствора BuLi используют другой метод.

Высушенную в сушильном шкафу колбу Эрленмейера вместе с находящимся в ней перемешивающим элементом магнитной мешалки охлаждают в токе аргона. В колбу помещают несколько кристаллов 1,10-фенантролина и 15-20 мл абсолютного эфира. Колбу закрывают резиновой септой и охлаждают при перемешивании до 0°. К полученному раствору через септу с помощью шприца по каплям при перемешивании добавляют раствор *n*-бутиллития до появления красновато-коричневой окраски раствора. После этого в колбу прибавляют **точно** 1 мл раствора BuLi. К полученному раствору по каплям прибавляют

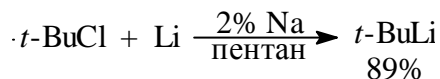
втор-бутиловый спирт до перехода окраски из красновато-коричневой в бледно-желтую. Замеряют количество прибавленного *втор*-бутилового спирта (V).

$$\text{Молярность раствора BuLi} = \frac{\text{число ммольей BuLi}}{\text{объем использованного раствора BuLi}},$$

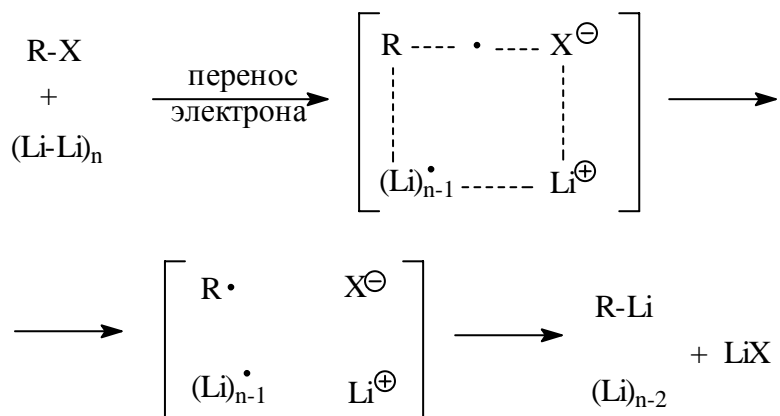
где число ммольей BuLi = число ммольей *s*-BuOH =

$$= \frac{\text{плотность } s\text{-BuOH}}{\text{масса 1 ммолья } s\text{-BuOH}} \times V = \frac{806 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}}{74,12 \text{ мг} \cdot \text{ммоль}^{-1}} \times V_{\text{мл}}$$

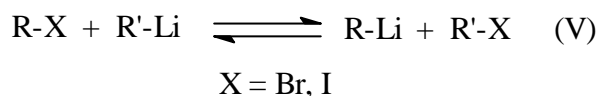
Если для получения литийорганических соединений из органогалогенида и лития использовать металлический литий высокой чистоты, то реакция идет плохо, и литийорганические соединения получаются с низким выходом. Хорошие результаты получаются только в том случае, если литий содержит не менее 0,02 % натрия. Особенно важна примесь натрия для получения трет-бутиллития. В его синтезе используют литий-натриевый сплав, содержащий 2% натрия.



В настоящее время считают, что взаимодействие органогалогенидов с литием начинается с одноэлектронного переноса и включает промежуточное образование радикальных частиц. Предполагаемый механизм этой реакции изображен ниже. В целях наглядности металлический литий изображен как (Li-Li)_n.

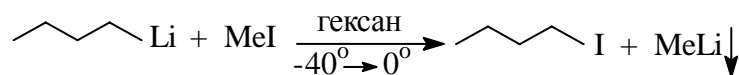


Другой весьма важный и широко используемый метод синтеза литийорганических соединений заключается в обмене галогена на литий при действии алкиллитиевого соединения (обычно BuLi или *t*-BuLi) на органогалогенид.

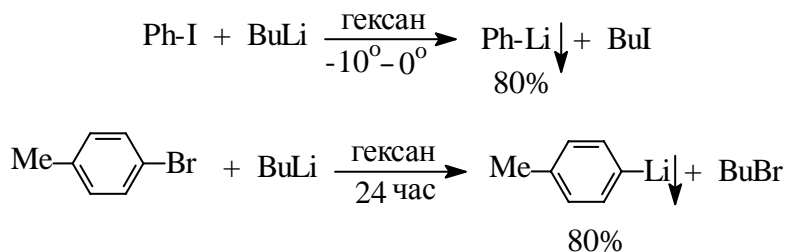


Эта реакция обратима и в общем случае приводит к равновесной смеси четырех соединений. Сместить равновесие (V) в сторону желаемого продукта можно в двух случаях.

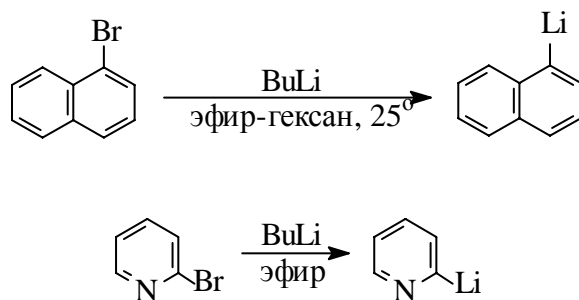
1) При надлежащем подборе растворителя соединение R-Li осаждается из раствора. Так, метиллитий нерастворим в гексане, в отличие от бутиллития. На этом основан промышленный способ получения метиллития:

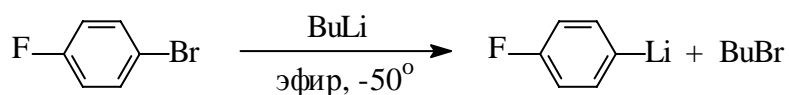


Аналогично можно получить и ариллитиевые соединения, например, фенил- и *n*-толиллитий.

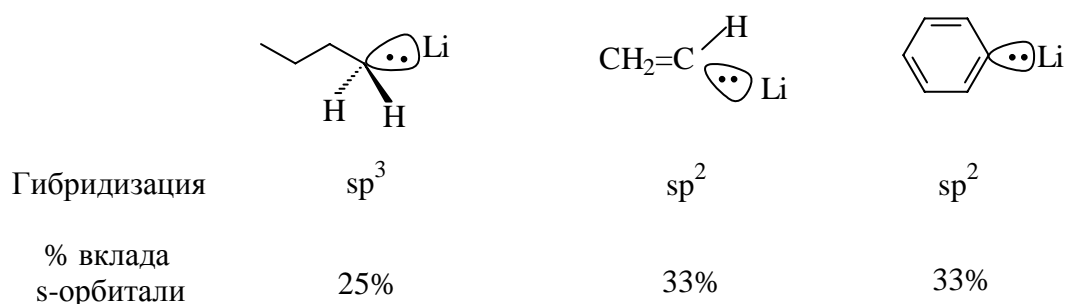


2) Если в реакции (V) участвует винильный или арильный галогенид R-X и алкиллитий R'-Li, то равновесие в эфире или ТГФ практически полностью смещено в сторону образования винил- или ариллитиевого соединения, например:



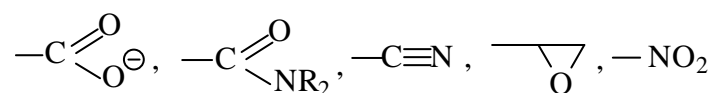


Таким образом можно получать растворы арил- и виниллитиевых соединений в эфире и ТГФ. Равновесие (V) в данном случае смещено в сторону образования литийорганического соединения, чья органическая группа более склонна к приобретению частично карбанионного характера. В случае винильных и арильных литийорганических соединений атом Li связан с sp^2 -гибридизованным атомом углерода. Такой атом углерода имеет более высокую электроотрицательность, чем sp^3 -гибридизованный ввиду большего s-характера sp^2 -гибридной орбитали:

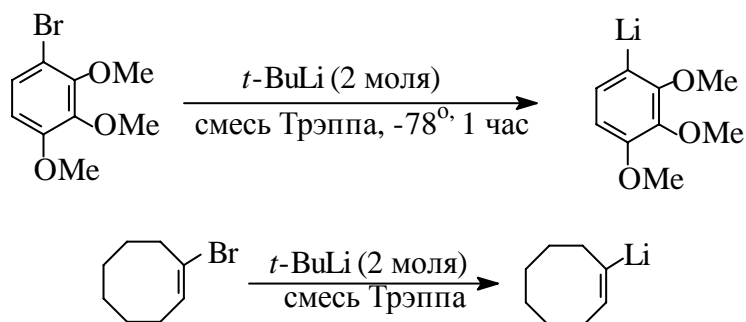


Поэтому локализация отрицательного заряда на винильном и арильном фрагменте более выгодна, чем на алкильном.

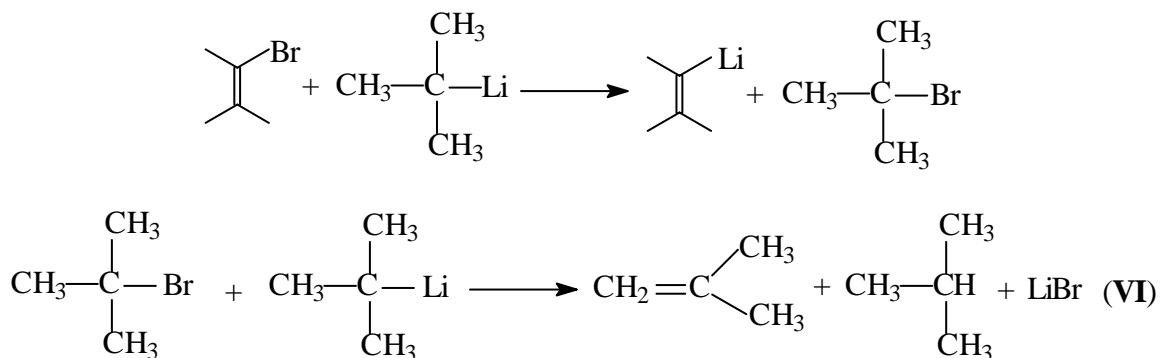
С винильными и арильными бромидами и иодидами эта реакция идет очень быстро даже при низкой температуре. С хлоридами она редко дает удовлетворительные результаты, а фториды не обменивают фтор на литий. Проведение реакции при низкой температуре [$-110^\circ \div (-90^\circ)$] дает возможность получать литийорганические соединения, содержащие функциональные группы, обычно несовместимые с литийорганическими реагентами:



Обмен галогена на литий лучше всего проводить действием на органогалогенид двумя молями *tert*-бутиллития в смеси ТГФ-эфир-пентан – 4:1:1 (так называемая смесь Трэппа).

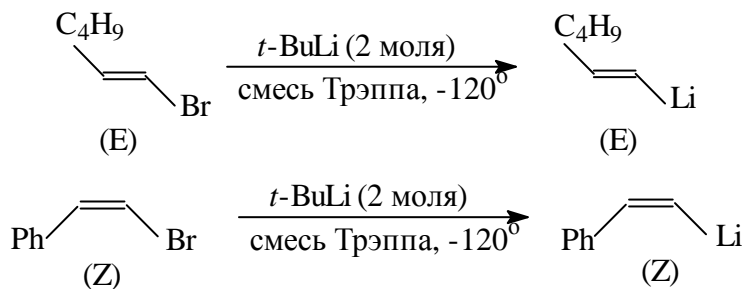


В этих реакциях используется двойной избыток *tert*-бутиллития. Дополнительное количество (по сравнению со стехиометрическим) литийорганического реагента необходимо для утилизации *tert*-бутилбромида, который образуется в ходе обменной реакции:

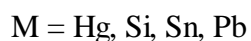
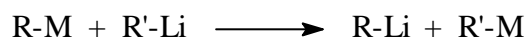


Элиминирование HBr (реакция VI) легко идет даже при низкой температуре. Поэтому при действии на органогалогенид двух молей *tert*-бутиллития получается раствор литийорганического соединения, не содержащий алкилгалогенида (как в случае реакции с *n*-бутиллитием).

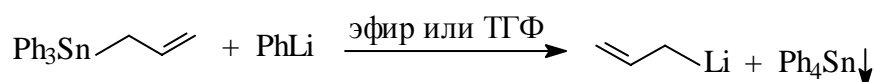
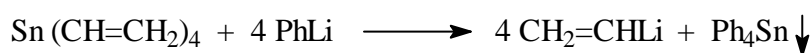
При получении винильных литийорганических соединений таким путем важным моментом является сохранение стереохимической конфигурации двойной связи:



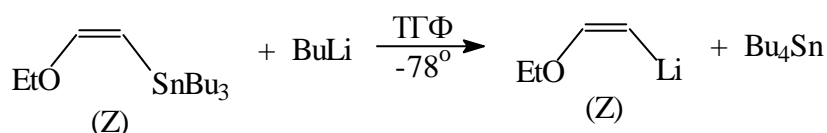
Третий общий метод получения литийорганических соединений – реакция трансметаллирования.



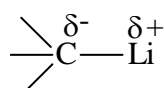
Этот метод используется для получения литийорганических соединений, труднодоступных другими путями, например, винил- и аллиллития.



При замещении олова на литий в винильных оловоорганических соединениях конфигурация алкенильного фрагмента сохраняется:



Литийорганические соединения обычно изображаются формулой R-Li. Однако, эта формула не передает их истинного строения. Связь C-Li является сильно поляризованной ковалентной связью:



Благодаря ковалентному характеру связи C-Li, литийорганические соединения сильно ассоциированы как в твердом состоянии, так и в растворах: (RLi)_n. В этих ассоциатах группы R играют роль мостиков между атомами лития. В кристаллическом состоянии CH₃Li и C₂H₅Li представляют собой тетрамеры. Атомы лития в них образуют тетраэдр, над центрами граней которого располагаются алкильные группы (рис. 2).

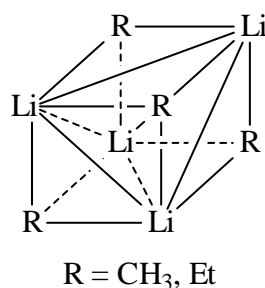
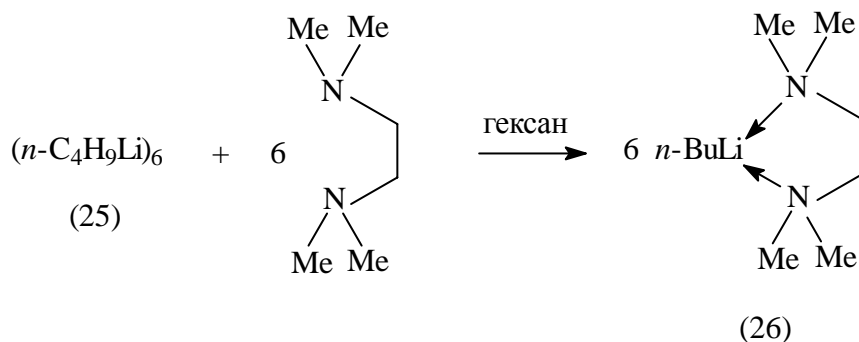


Рис.2. Структура тетрамеров (MeLi)₄ и (EtLi)₄

Изопропиллитий в кристаллическом состоянии образует гексамер (рис.3).

В растворе характер ассоциации литийорганических соединений зависит от растворителя, а вернее, от его способности координироваться с атомом Li. Чем больше донорная способность растворителя, тем меньше степень ассоциации RLi. Так, этиллитий, гексамерный в гексане, в эфире образует димеры. Особенно сильно меняется степень ассоциации RLi при добавлении лигандов, способных давать хелаты с атомом Li. Бутиллитий в эфире образует гексамер $(n\text{-BuLi})_6$. При добавлении ТМЭДА (N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин) гексамерная структура бутиллития разрушается, и образуются мономерные частицы:

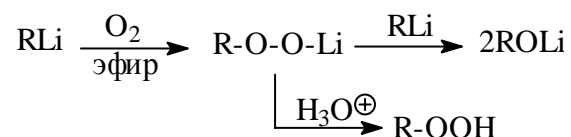


Образующийся при этом хелат (26) обладает большей реакционной способностью, по сравнению с ассоциатом (25). Добавки ТМЭДА к раствору бутиллития часто используются в

реакциях замещения водорода в органическом субстрате на литий (так называемая реакция металлирования (см.ниже)).

Реакции литий- и магнийорганических соединений

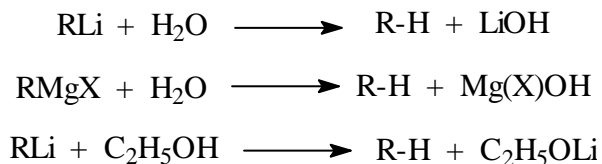
Реакции соединений RMgX и RLi во многих случаях сходны. Поэтому они рассматриваются здесь совместно. Магний- и, особенно, литийорганические соединения реагируют с кислородом, давая алкоголяты магния и лития. При этом вначале образуются пероксиды, которые далее взаимодействуют с RLi или RMgX .



Об этой реакции необходимо всегда помнить при работе с литийорганическими соединениями. **Особенно чувствителен к кислороду трет-бутиллитий: на воздухе его растворы самовоспламеняются.** Поэтому все манипуляции с литийорганическими соединениями следует проводить в атмосфере инертного газа (азота или аргона).

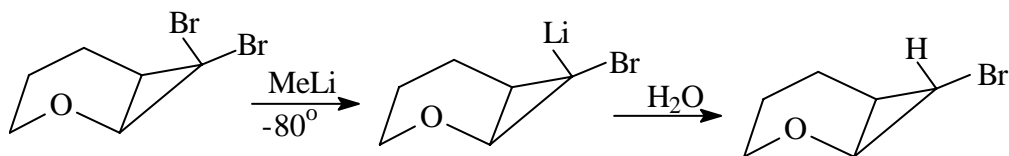
Магнийорганические соединения менее чувствительны к кислороду. Обычно пары эфира, находящиеся над раствором RMgX , достаточно хорошо защищают магнийорганический реагент от кислорода воздуха. Если же синтез магнийорганического соединения проводится в ТГФ (например, синтез винильных производных магния), необходима атмосфера инертного газа.

Литий- и магнийорганические соединения – сильные основания, по своей основности значительно превосходящие щелочи и алкоголяты. Поэтому они очень быстро реагируют с водой, спиртами и другими OH , NH , SH и CH -кислотными соединениями.



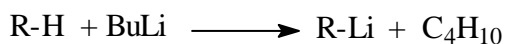
Это свойство соединений RLi и RMgX требует работы с ними в «абсолютных» (т.е. безводных) растворителях. В то же время, способность литий- и магнийорганических

соединений легко гидролизуются находят синтетическое применение для непрямого дегалогенирования, как показано в следующем примере.



Будучи очень сильными основаниями, литийорганические соединения способны депротонировать очень слабые кислоты, которыми являются углеводороды. К магнийорганическим соединениям, имеющим более ковалентный характер связи металл-углерод, это относится в меньшей степени.

Почти все органические соединения являются СН-кислотами, поскольку они содержат связи С-Н, атом водорода которых способен замещаться на металл*.



Такой обмен водорода на литий играет важную роль в органическом синтезе. Для многих СН-, NH- и OH-кислот определены величины pK_a . Некоторые из этих величин приведены в табл. 3 и 4.

* см. О.А.Реутов, И.П.Белецкая, К.П.Бутин. СН-Кислоты, Наука, М., 1980

Таблица 3.

Значения pK_a для некоторых СН-, NH- OH-кислот в протонных растворителях

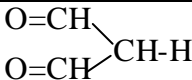
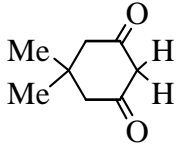
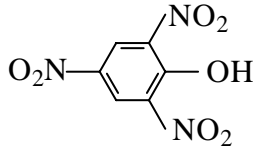
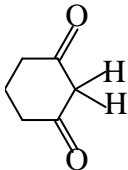
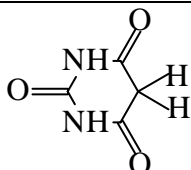
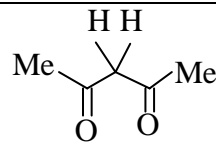
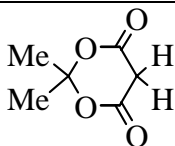
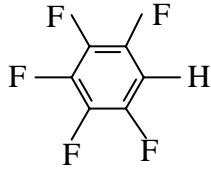
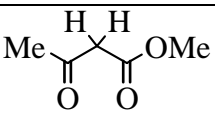
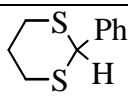
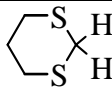
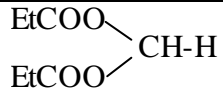
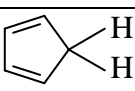
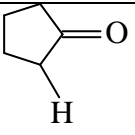
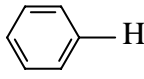
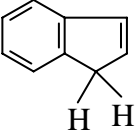
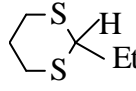
Соединение	pK_a	Соединение	pK_a
$(NC)_3C-H$	-5,13 ^a		5 ^a
$(O_2N)_3C-H$	0,17 ^a	 димедон	5,25 ^a
 пикриновая кислота	0,29 ^a		5,26 ^a
H_3PO_4	1,97 ^a	$O_2N-CH-COOEt$ H	5,75 ^a
$ClCH_2COO-H$	2,86 ^a	$Ph-CH-NO_2$ H	6,8 ^a
$HCOO-H$	3,75 ^a	$Ph_3P^+-CH-COCH_3$ H	7,47 ^a
 барбитуровая кислота	4,0 ^a	$PhS-H$	8,30 ^a
$Ph-NH_3^+$	4,62 ^a	$CH_3-CH-NO_2$ H	8,60 ^a
CH_3COO-H	4,76 ^a		9,03 ^a
 кислота Мельдрума	4,83 ^a	$Ph_3P^+-CH-COOEt$ H	9,1 ^b

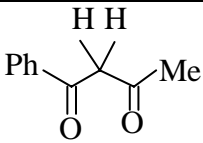
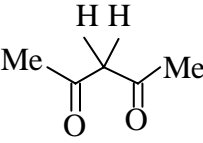
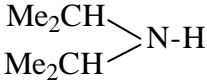
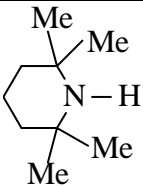
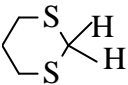
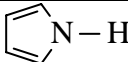

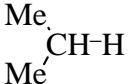
Таблица 3 (окончание)

Соединение	pK _a	Соединение	pK _a
$\text{Me}_3\text{P}^{\oplus}\text{-CH-COPh}$ H	9,2 ^a	$t\text{-Bu-C(=O)CH}_2\text{-H}$	20,5 ^B
NH_4^{\oplus}	9,25 ^a		23 ^B
PhO-H	9,98 ^a	EtOOCCH ₂ -H	25,6 ^a
	10,0 ^a		29,6 ^F
O ₂ NCH ₂ -H	10,21 ^a		31,3 ^F
CF ₃ CH ₂ O-H	12,37 ^a	H ₂ C=CHCH ₂ -H	32 ^B
	13,3 ^a	MeOOC-H	35 ^B
	15,5 ^B	PhCH ₂ -H	35 ^B
H ₂ O	15,7 ^a	H ₂ C=CH-H	36 ^B
	16,7 ^a		37 ^B
	19,9 ^F		38,6 ^F
H ₃ C-C(=O)CH ₂ -H	20 ^a		

а) в H₂O, 25°С; б) в 80%-ном этаноле; в) в 60%-ном водном ДМФА;
г) в циклогексиламинe

Таблица 4.

Значения pK_a для некоторых СН-, NH- и OH-кислот в апротонных растворителях

Соединение	pK_a	Соединение	pK_a
$(NC)_2CH-H$	11,1 ^a	Ph_3C-H	33 ^б
	12,1 ^a	Ph_2CH-H	35 ^б
	13,4 ^a		35,7 ^в
O_2NCH_2-H	15,9 ^a		37,3 ^в
CH_3O-H	16 ^б		36,5 ^в
	16,5 ^б		39
C_2H_5O-H	18 ^б	H_3CCH_2-H	44 ^г
Me_2CHO-H	18 ^б	$H_3CCH_2CH_2-H$	49 ^г
Me_3CO-H	19 ^б	$H_3CCH_2CH_2CH_2-H$	50 ^г
$PhC \equiv C-H$	21 ^б	CH_4	57 ^г
$Ph_3P^{\oplus}-CH_2-H$	22,5 ^a		60 ^г
$HC \equiv C-H$	25		
$(Me_3Si)_2N-H$	29,5 ^в		

а) в ДМСО; б) в бензоле; в) в ТГФ; г) в ДМФА

Следует помнить, что значение pK_a для одного и того же соединения сильно зависит от природы растворителя, в первую очередь, от основности растворителя и его способности сольватировать анионы. Наибольшие различия наблюдаются при переходе от протонных растворителей к апротонным. Это видно из табл.3 и 4 на примерах нитрометана и 1,3-дителиана.

Поэтому значения pK_a , измеренные в протонных и апротонных средах, сгруппированы отдельно: в таблицах 3 и 4^{**}. Точность определения величин для очень слабых СН-кислот, как правило, невелика. Так, приведенное в табл.4. значение pK_a для пропана определяется как 60 ± 10 .

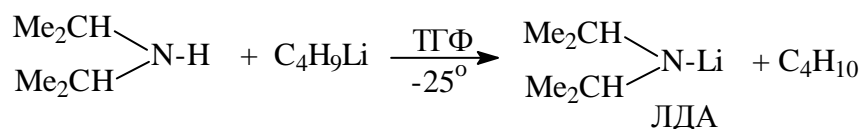
Кислотность углеводородов напрямую связана с типом гибридизации атома углерода, образующего данную связь С-Н. Точнее, СН-кислотность определяется s-характером соответствующей орбитали. Корреляция между s-характером орбитали атома углерода и СН-кислотностью соединения показана ниже в табл.5.

Таблица 5.

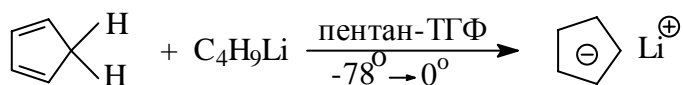
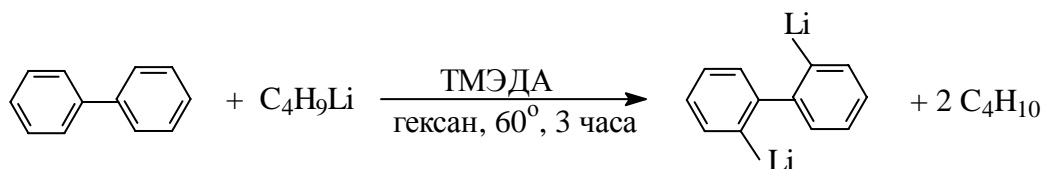
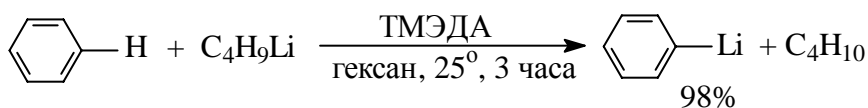
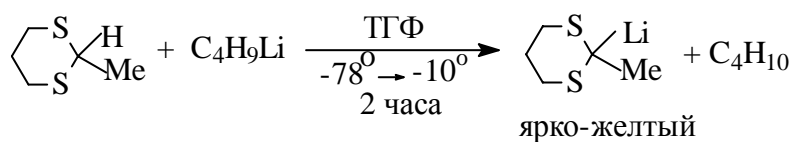
Зависимость величины pK_a от s-характера орбитали

Соединение	Гибридизация атома углерода	% s-Характера	pK_a
$\text{HC} \equiv \text{C-H}$	sp	50	25
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	sp^2	33	36
	$sp^{2,28}$	30	39
$\text{H}_3\text{CCH}_2\text{-H}$	sp^3	25	44

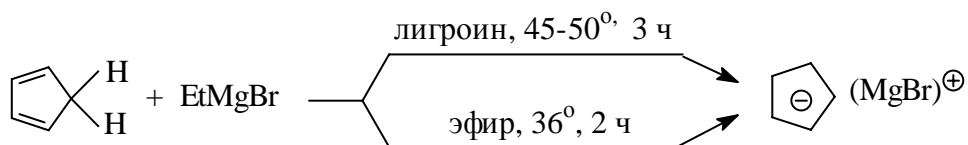
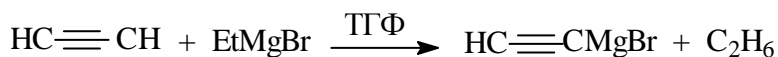
n-Бутиллитию соответствует крайне слабая СН-кислота, бутан (pK_a 50). Поэтому бутиллитий реагирует с большинством СН-, NH- и OH-кислот (более сильных, чем бутан), например:



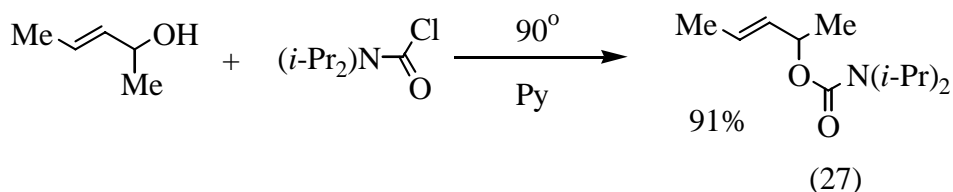
^{**} Строго говоря, сравнивать между собой можно только те величины pK_a , которые измерены в одном и том же растворителе.



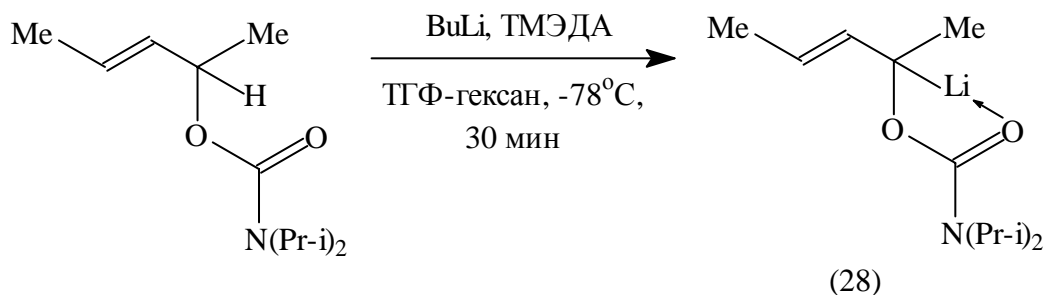
Магнийорганические соединения реагируют только с относительно сильными СН-кислотами, например:



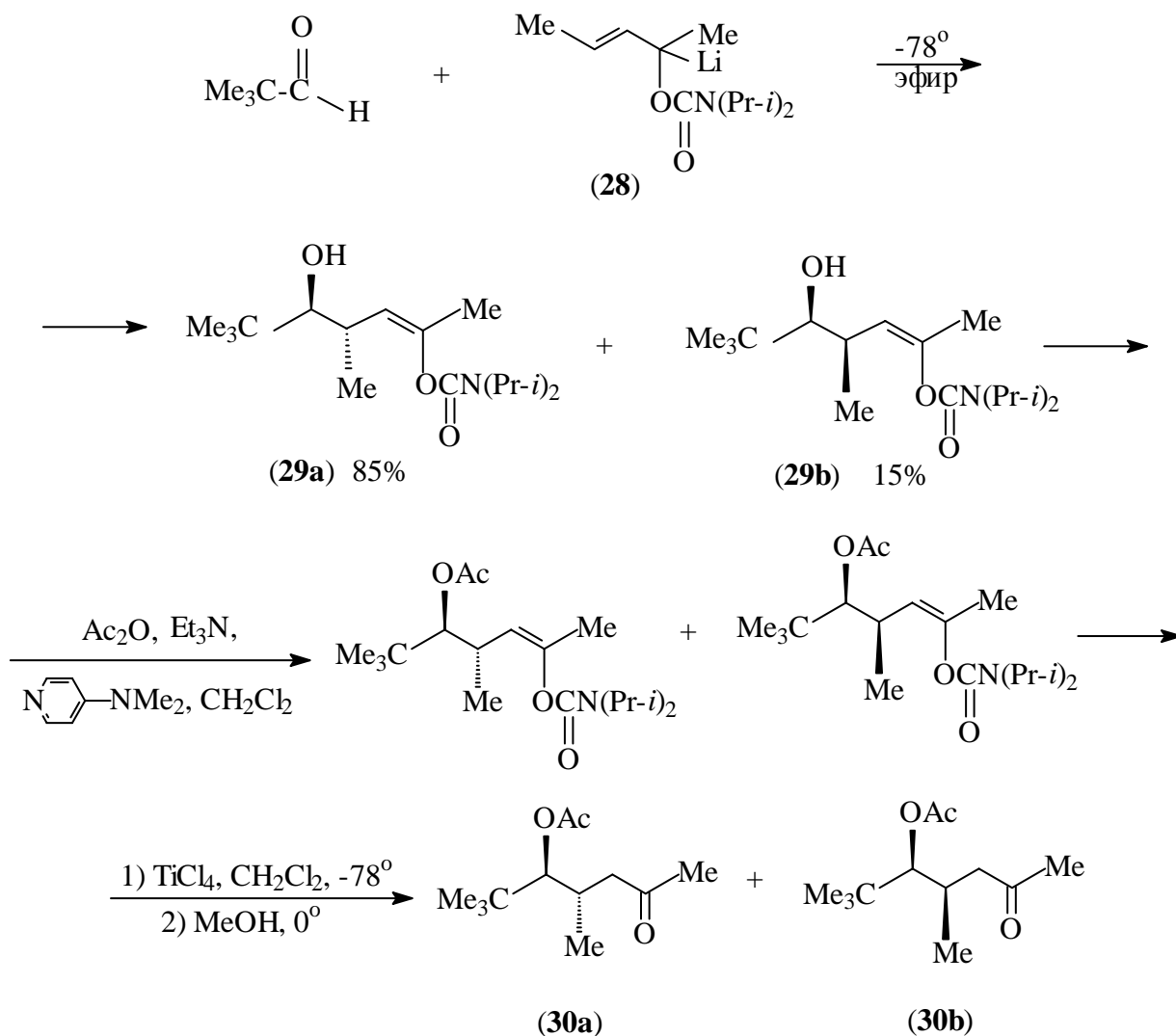
Специфическими СН-кислотами, нашедшими широкое применение с диастереоселективным синтезе, являются эфиры N,N-диизопропилкарбаминовой кислоты со спиртами аллильного типа:



Величина рK_a для соединения (27) несколько меньше 36 (α-протон). Поэтому эти эфиры легко депротонируются при действии бутиллития. Присоединение по карбонильной группе не происходит по стерическим причинам, так как этому мешают объемистые изопропильные группы.



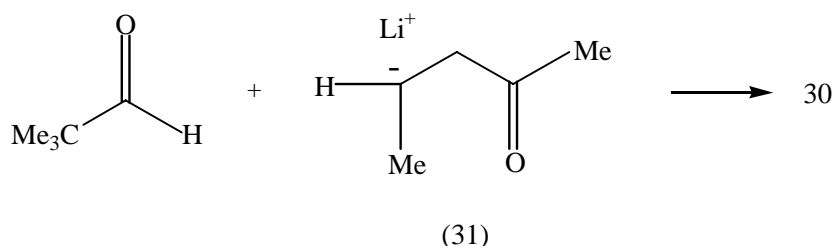
Полученное при этом литийорганическое соединение (28) реагирует далее с альдегидом или кетоном с образованием спиртов (29а) и (29b), которые могут быть превращены в эфиры гомоальдолей (30а) и (30b). Для того, чтобы на стадии гидролиза карбаматного фрагмента в соединениях (29а) и (29b) не произошла дегидратация (с участием OH-группы), спиртовую группу предварительно защищают ацилированием.



Спирты (29а) и (29b) - это **диастереомеры** (то есть пространственные изомеры, которые не относятся друг к другу как предмет и его зеркальное отображение). Соединение

(29a) является преобладающим продуктом реакции (85%), поэтому реакция литиевого производного (28) с альдегидом называется **диастереоселективной**. Соответственно, на последней стадии преобладающим продуктом является соединение (30a). Естественно, что соединения (29a) и (29b) образуются в рассматриваемой реакции в виде рацематов, то есть помимо (29a) и (29b) получают также их зеркальные антиподы. Обычно при описании диастереоселективных реакций изображается только один из энантиомеров, а образование второго подразумевается.

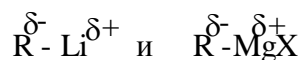
Формально соединения (30a) и (30b) можно рассматривать как продукты взаимодействия альдегида с *гипотетическим* гомологом енолята (31):



Поскольку «соединение» (31) отличается от истинного енолята на группу CH_2 , оно называется гомоенолятом*, а сама конденсация его с альдегидом – гомоальдольным присоединением. Литиевые производные типа (28), эквивалентные в плане синтеза соединениям типа (31), также называются гомоенолятами.

Селективное образование в реакции гомоальдольного присоединения одного диастереомера (29) объясняется на основании так называемой модели Циммермана-Трэкслера (см. ниже, стр.).

Связь углерод-металл в литий- и магнийорганических соединениях является полярной ковалентной связью. Характер поляризации связи металл-углерод в этих соединениях



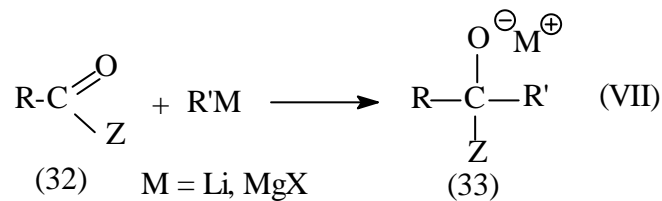
определяется величинами электроотрицательностей* элементов: C 2,50; Li 0,97;

Mg 1,23. Атом углерода в рассматриваемых соединениях имеет карбанионный, а следовательно, нуклеофильный характер.

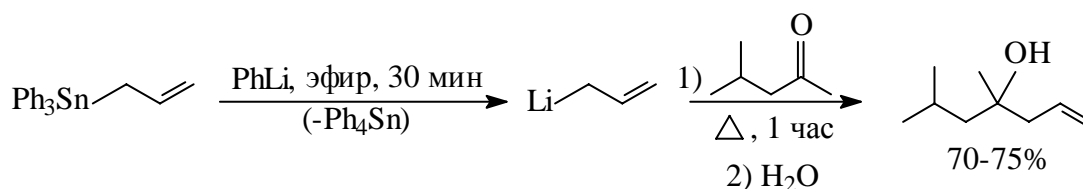
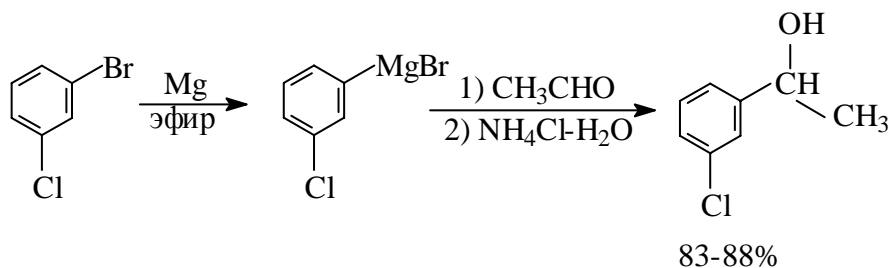
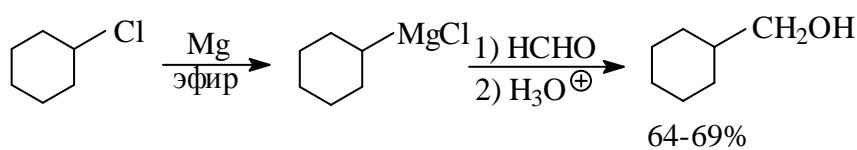
Именно то обстоятельство, что реактивы Гриньяра и литийорганические соединения являются выраженными нуклеофилами, определяет их повсеместное использование в синтезе. В первую очередь это относится к реакциям с карбонильными соединениями.

Реактивы Гриньяра и литийорганические соединения эффективно присоединяются по карбонильной группе:

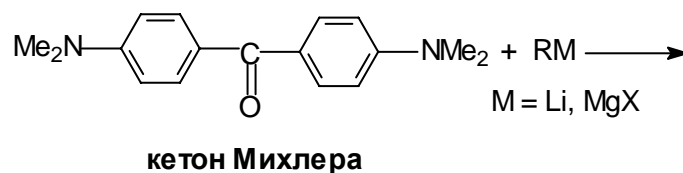
* Приставка «гомо» происходит от слова «гомолог».



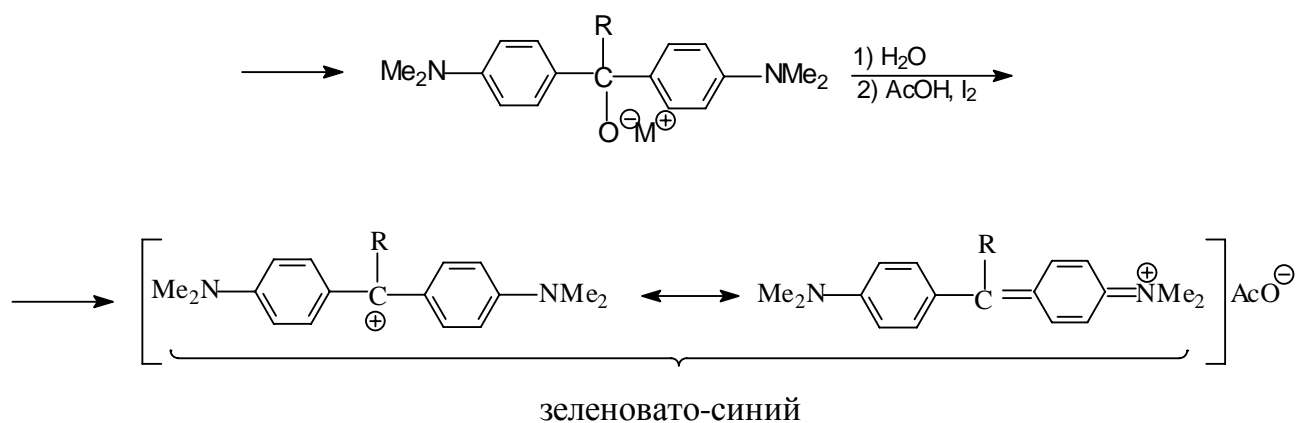
Если группа Z в карбонильном соединении (32) является плохой уходящей группой, то реакция останавливается на стадии образования алкоголята (33). Этот вариант реакции (VII) осуществляется в случае альдегидов (Z=H) и кетонов (Z=R). После гидролиза реакционной смеси получают спирты, например:



Взаимодействие с замещенным бензофеноном – кетоном Михлера, лежит в основе цветной реакции на реактивы Гриньяра и литийорганические соединения, так называемой пробы Гилмана.



* Приведены значения электроотрицательностей по Оллреду-Рохову

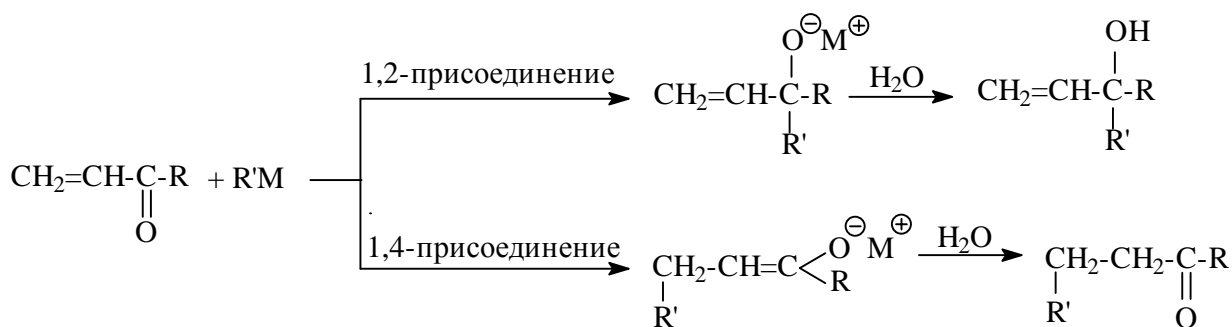


Проба Гилмана

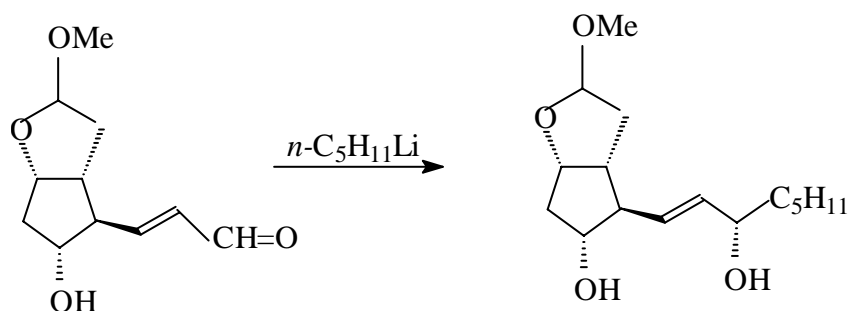
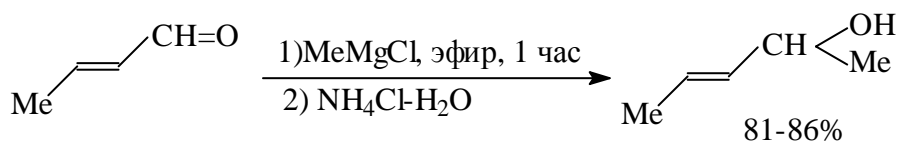
К 0,5 мл 1%-ного раствора кетона Михлера в сухом бензоле прибавляют равное количество анализируемого раствора. Потом смесь осторожно гидролизуют 1 мл воды и, наконец, прибавляют несколько капель 0,2% -ного раствора иода в ледяной уксусной кислоте.

В присутствии RMgX или RLi возникает зеленовато-синее окрашивание раствора. Если окрашивание раствора не наблюдается, это говорит об отсутствии металлоорганического соединения в анализируемом растворе.

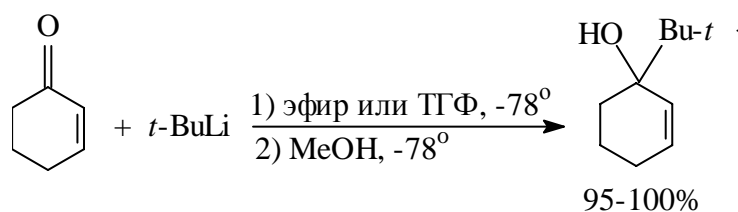
Отдельно следует остановиться на взаимодействии реактивов Гриньяра и литийорганических соединений с α,β -непредельными альдегидами и кетонами. В этом случае реакция может протекать, в принципе, по двум направлениям. Может происходить как 1,2-, так и 1,4-присоединение.



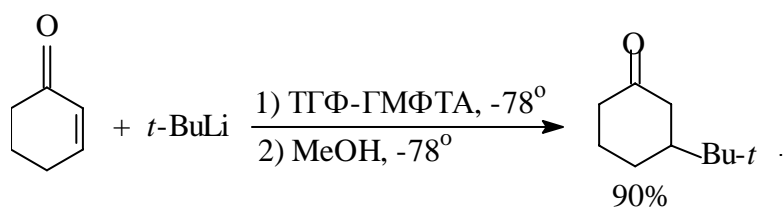
α,β -Непредельные альдегиды как с реактивом Гриньяра, так и с литийорганическими соединениями дают продукты 1,2-присоединения, например:



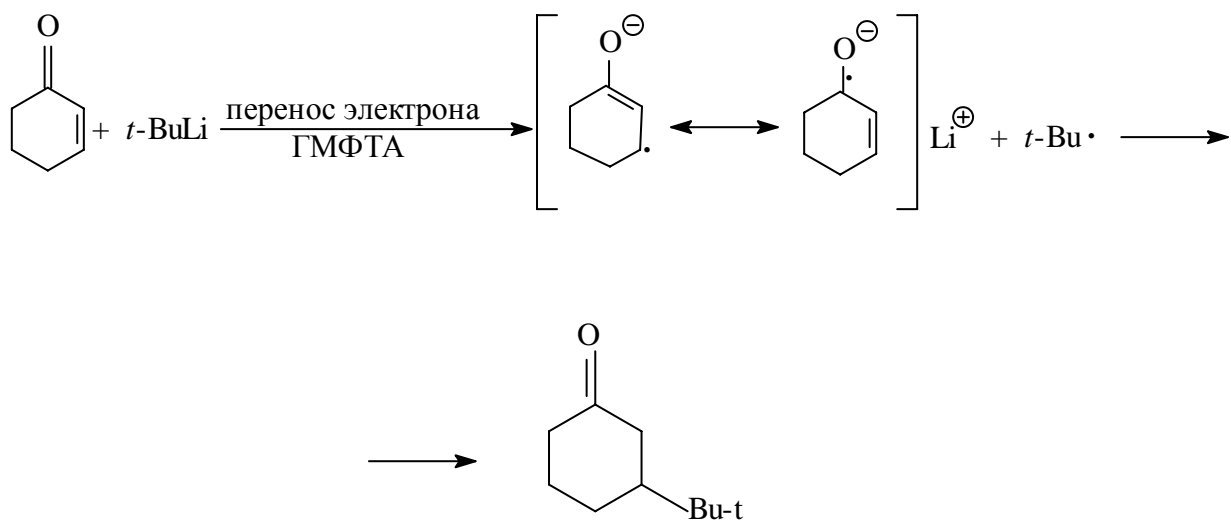
В реакциях α,β -непредельных кетонов с реактивами Гриньяра обычно получают смеси продуктов 1,2- и 1,4-присоединения. Результат взаимодействия литийорганических соединений с α,β -непредельными кетонами зависит от условий реакции. Если в качестве растворителя используют эфир или ТГФ, то происходит 1,2-присоединение.



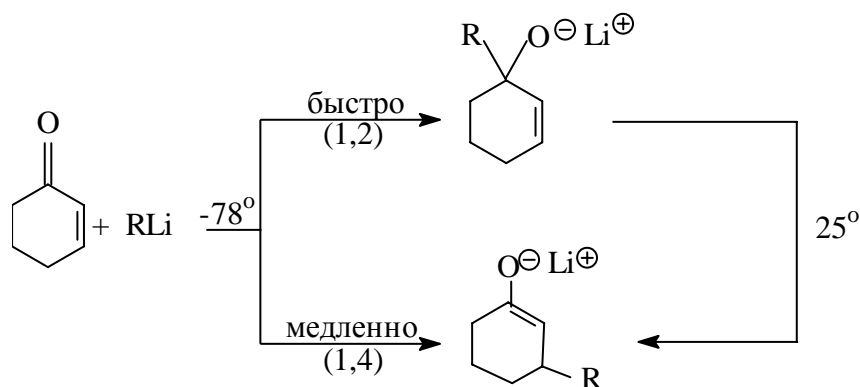
Если же реакция проводится в присутствии гексаметилтриамида фосфорной кислоты (ГМФТА), то основным направлением реакции становится 1,4-присоединение.



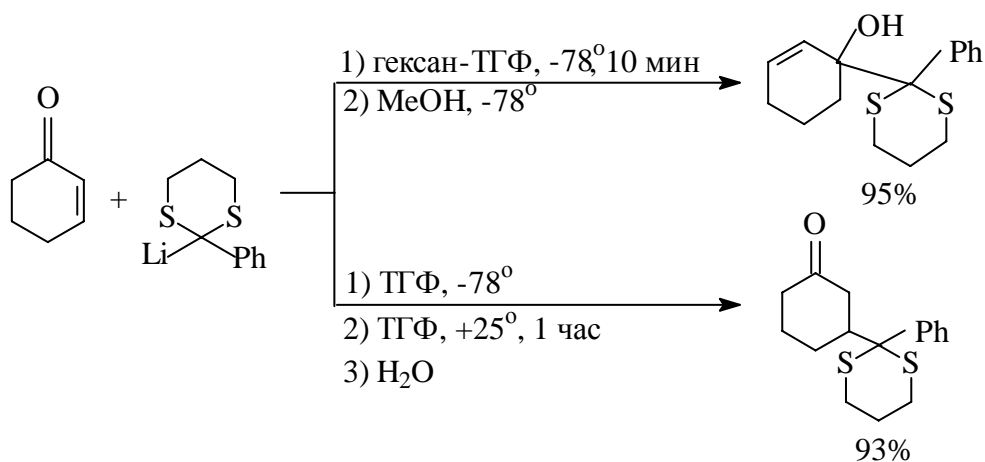
Такое изменение направления реакции объясняют тем, что 1,4-присоединение в данном случае идет как радикальный процесс. Гексаметапол (ГМФТА) способствует одноэлектронному переносу с молекулы литийорганического соединения на молекулу енона:



В том случае, когда в реакцию с еноном вступает литийорганическое соединение, которому соответствует более сильная СН-кислота, присоединение становится обратимым. Результат реакции тогда зависит от того, проводится ли процесс в кинетически или термодинамически контролируемых условиях.

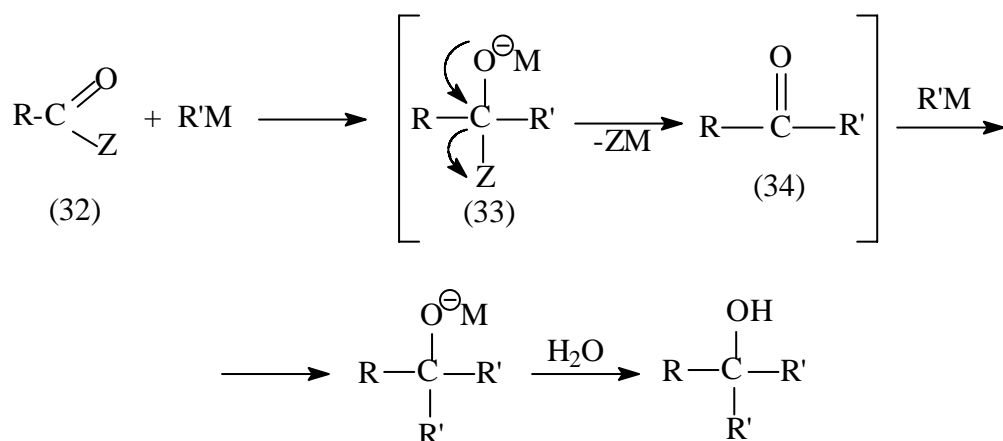


Так обстоит дело, например, в случае присоединения литиевых солей дитианов.

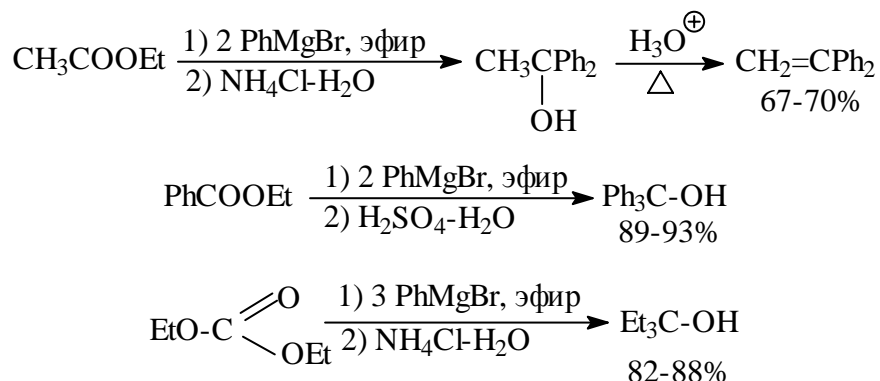


Если в соединении (32) (см.стр.24) группа Z как уходящая группа лучше, чем H⁻ или R⁻, то после присоединения реактива Гриньяра или литийорганического соединения

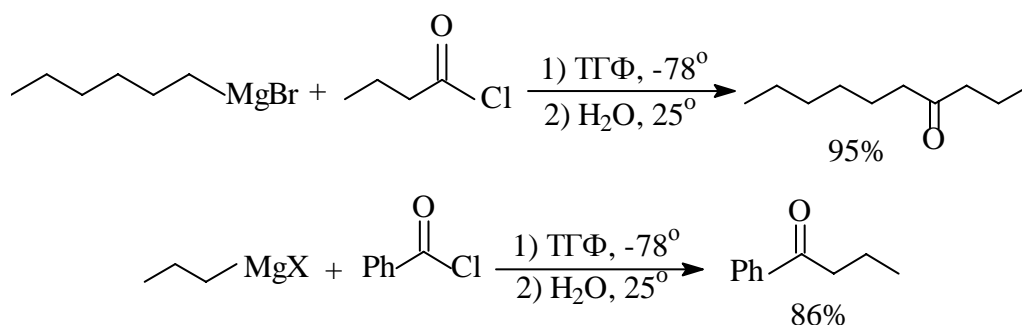
происходит внутримолекулярное замещение (33). При этом вновь создается карбонильная группа (34).

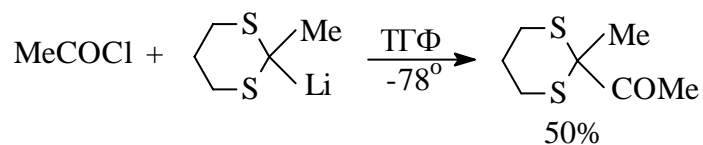
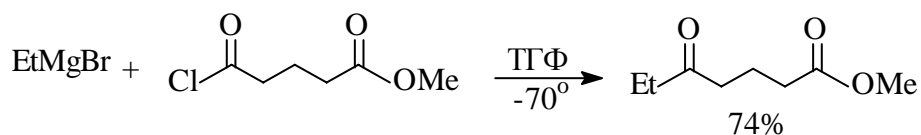


Так происходит реакция со сложными эфирами ($Z=\text{R}^2\text{O}$), приводящая к третичным ($\text{R}=\text{арил}$, алкил) или вторичным ($\text{R}=\text{H}$) спиртам. Остановить реакцию на стадии образования альдегида или кетона в этом случае нельзя, поскольку альдегиды и кетоны быстрее реагируют с реактивом Гриньяра или литийорганическим соединением, чем исходные эфиры.

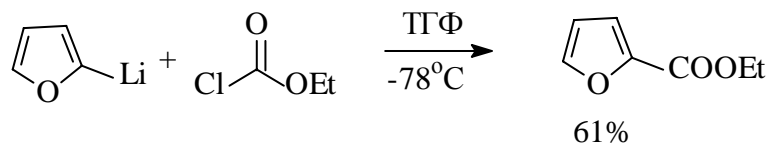
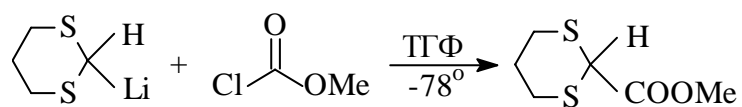


Хлорангидриды карбоновых кислот обладают большей карбонильной активностью по сравнению с кетонами, и последние могут быть получены реакцией хлорангидридов с металлоорганическими соединениями при низкой температуре.

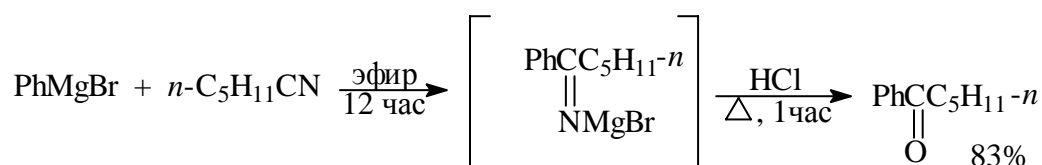
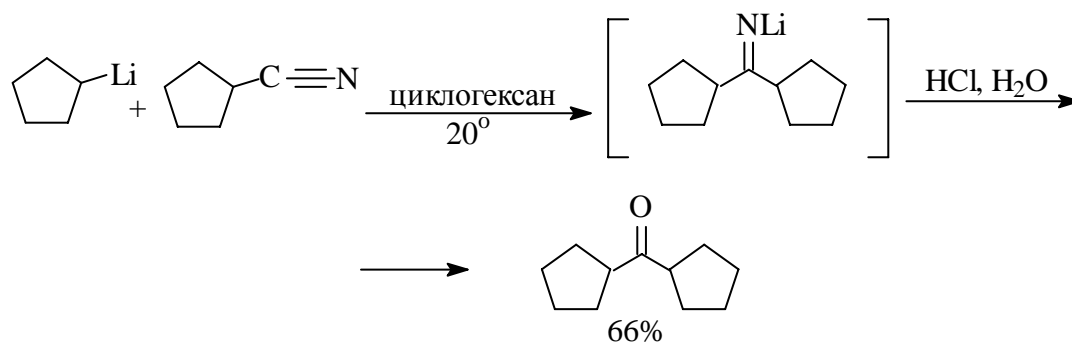




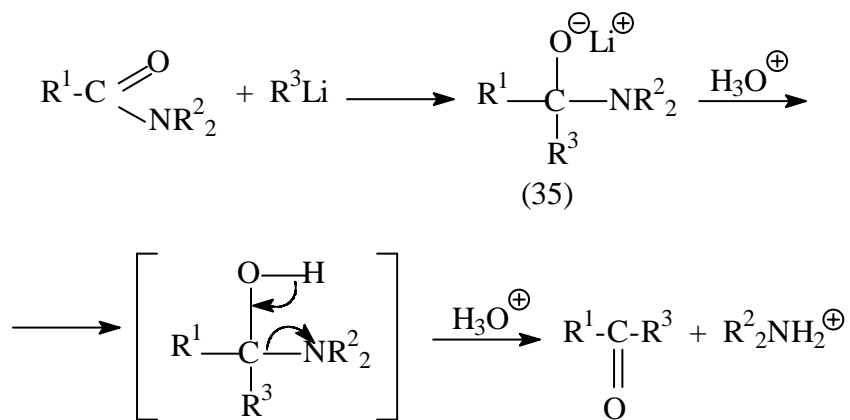
Из специфических хлорангидридов, каковыми являются эфиры хлормуравьиной кислоты, так могут быть получены сложные эфиры.



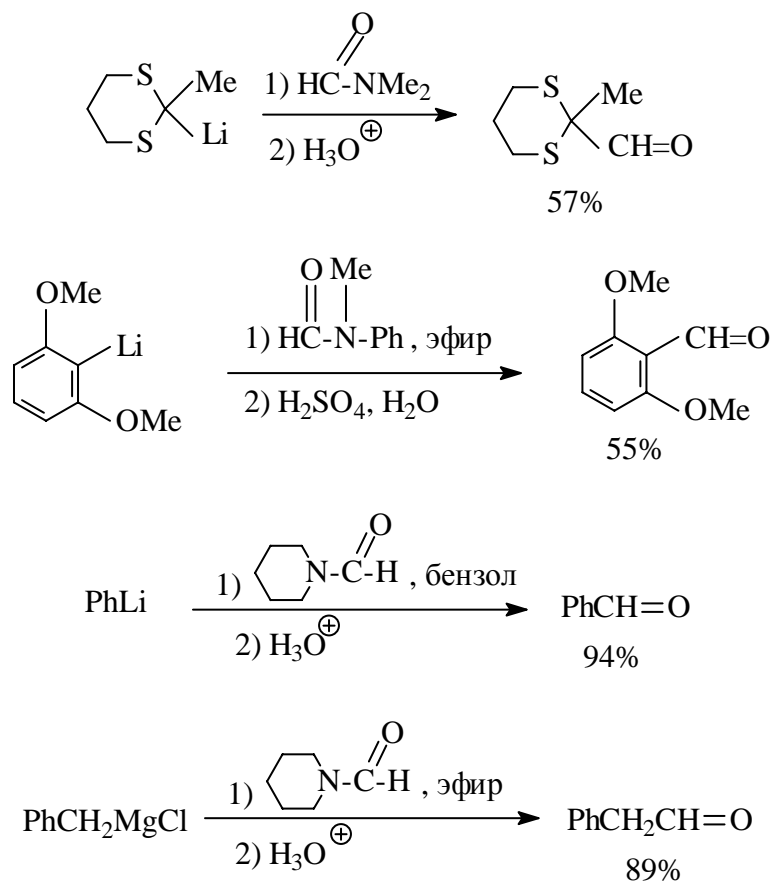
Присоединение магниевых- и литийорганических соединений к нитрилам приводит к магниевым и литиевым солям кетиминов, которые не реагируют с RMgX и RLi . Гидролизом кетиминов получают кетоны.



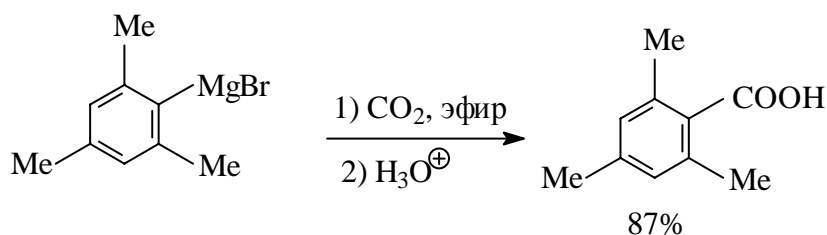
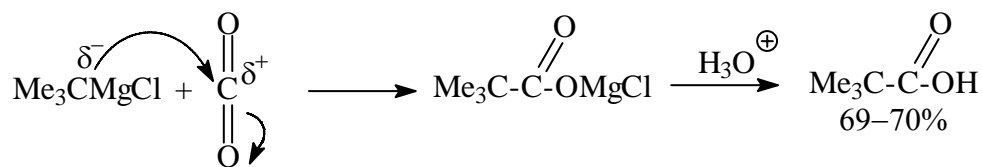
Магний- и литийорганические соединения реагируют с N,N-диалкиламидами, образуя стабильные аддукты (35). При их гидролизе образуются альдегиды или кетоны.



Наиболее ценна эта реакция с амидами муравьиной кислоты, чаще всего с ДМФА или N-формилпиперидином.

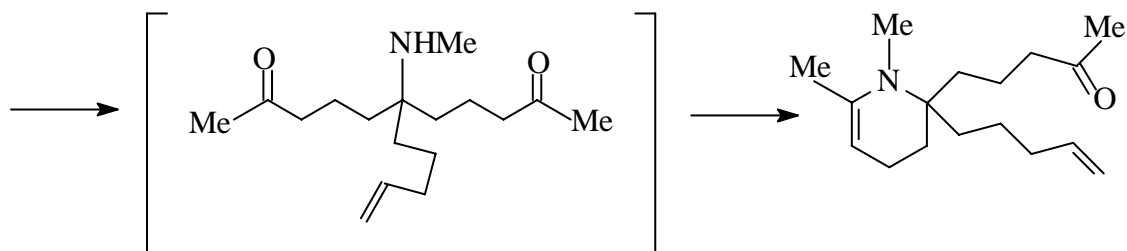
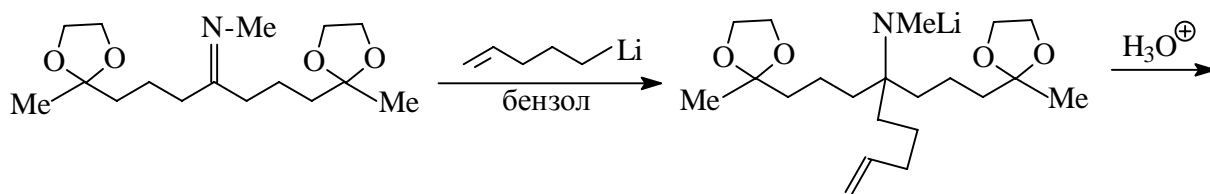
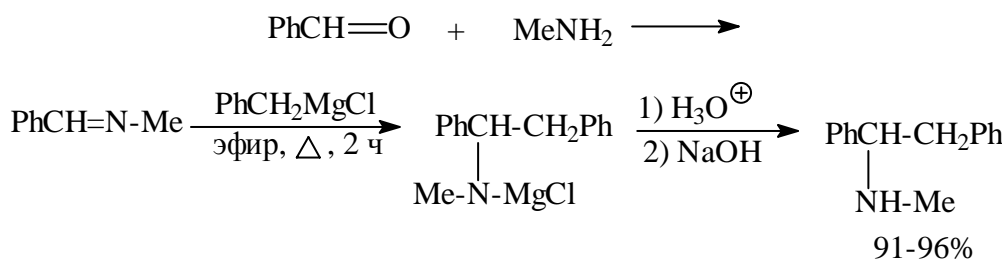


Взаимодействие реактивов Гриньяра и литийорганических соединений со специфическим карбонильным соединением – диоксидом углерода – приводит к солям карбоновых кислот. Это универсальный метод синтеза карбоновых кислот.



Важным условием при проведении реакции с CO_2 является хорошее перемешивание и низкая температура. **Лучше всего быстро приливать реактив Гриньяра к избытку безводного измельченного сухого льда.**

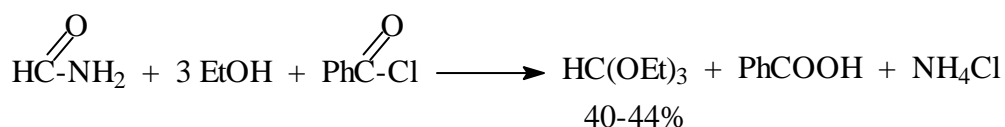
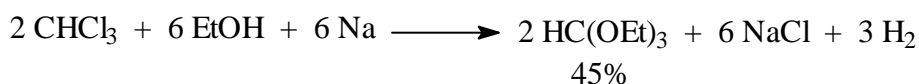
Литий- и магнийорганические соединения присоединяются к производным альдегидов и кетонов – основаниям Шиффа с образованием вторичных аминов. Это неплохой метод синтеза аминов, содержащих разные радикалы у атома азота*.



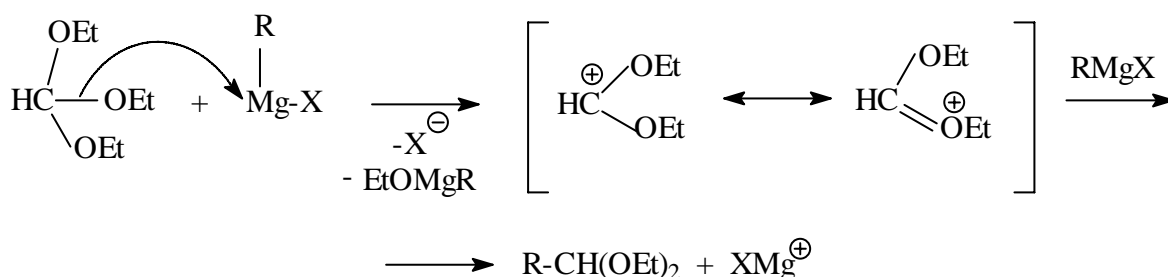
* Этот метод нельзя рекомендовать как общий способ синтеза вторичных аминов, т.к. реакция осложняется депротонированием основания Шиффа.

Как видно из последнего примера, *ацетали устойчивы к действию литийорганических соединений, устойчивы они и по отношению к реактивам Гриньяра*. Ацетали разрушаются магниорганическими реагентами только в специфических условиях.

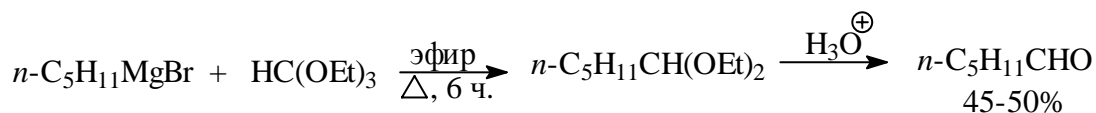
Напротив, орто-эфиры легко реагируют с магниорганическими соединениями. Чаще всего для этой реакции используется ортомуравьиный эфир, который получают одним из следующих способов:



Взаимодействие реактива Гриньяра с орто-эфиром* начинается с отщепления одной из этокси-групп. Считается, что это отщепление вызывается магниорганическим реагентом, выступающим в качестве кислоты Льюиса. Последующая атака еще одной молекулой магниорганического соединения на карбоксониевый катион приводит к ацеталю:

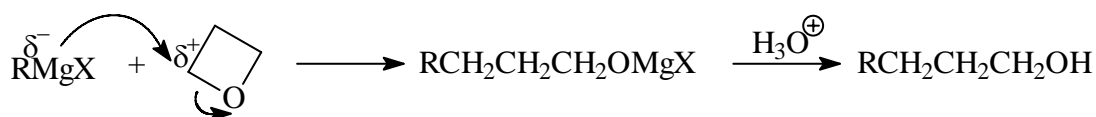
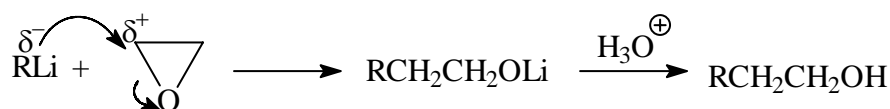


Ацеталь, образующийся в результате присоединения к карбоксониевому катиону, стабилен в условиях реакции, но легко гидролизуется разбавленной кислотой с образованием альдегида. Таким образом, взаимодействие реактивов Гриньяра с ортомуравьиным эфиром является удобным методом синтеза альдегидов, например:

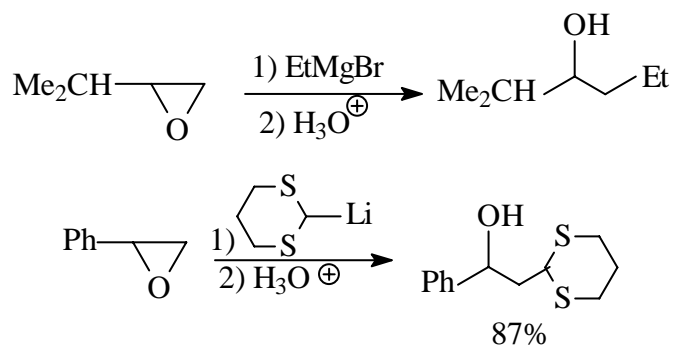


Важной реакцией литий- и магниорганических соединений является их взаимодействие с оксиранами и оксетанами. При этом происходит раскрытие, соответственно, трех- и четырехчленного цикла и наращивание углеродного скелета на два и три атома углерода.

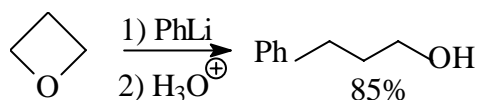
* Литийорганические соединения в этой реакции не используются, т.к. они в основном вызывают депротонирование орто-эфира, а не замещение алкокси-группы.



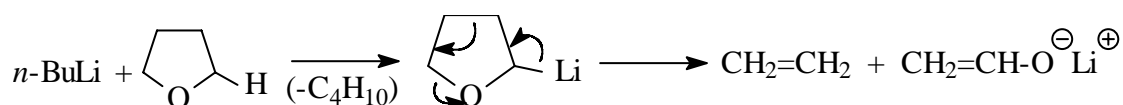
Эти процессы являются, по сути, реакциями нуклеофильного замещения. Атака несимметричных эпоксидов идет преимущественно по наименее замещенному атому углерода.



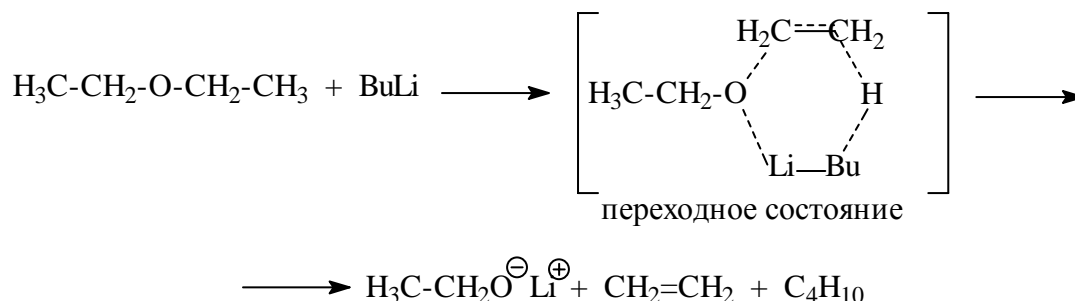
Использование оксетанов для увеличения длины цепочки литийорганических соединений на три атома углерода наиболее изучено на примере самого оксетана:



С тетрагидрофураном (оксоланом) и диэтиловым эфиром магниорганические соединения не реагируют в обычных условиях. Расщепление этих эфиров происходит только при температуре выше 200°C. Литийорганические соединения, напротив, медленно реагируют с простыми эфирами. В случае тетрагидрофурана происходит не нуклеофильное замещение, а α -депротонирование простого эфира, т.е. литийорганические соединения выступают в роли сильных оснований. Так реагируют с ТГФ *n*-бутиллитий и, особенно, *трет*-бутиллитий. Образующийся α -металлированный эфир затем претерпевает фрагментацию с образованием енолята лития и этилена.



Столь же легко расщепляется ТГФ и под действием диизопропиламида лития (ЛДА). Диэтиловый эфир также подвергается расщеплению литийорганическими соединениями, однако реакция в этом случае идет по другому механизму.



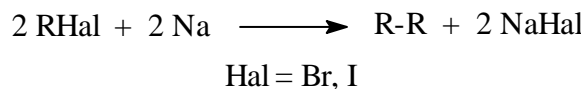
Об этих реакциях следует помнить при работе с литийорганическими соединениями.

Хранить растворы *n*-бутиллития и, тем более трет-бутиллития в эфирных растворах нельзя.

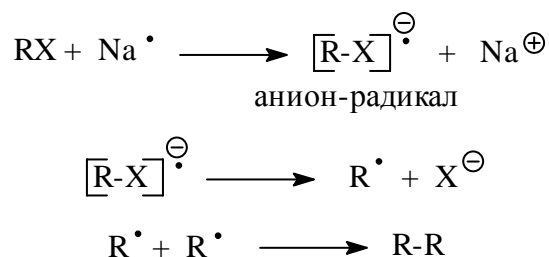
Арильные литийорганические соединения гораздо менее склонны расщеплять простые эфиры.

* * *

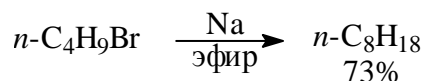
Одним из путей усложнения углеродного скелета является взаимодействие алкилбромидов и иодидов с металлическим натрием (реакция Вюрца).

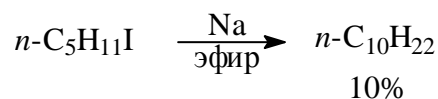


Эта реакция происходит по радикальному механизму.

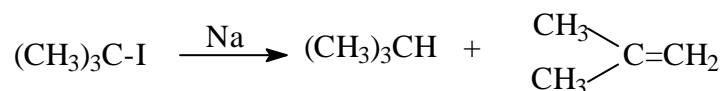


В реакцию Вюрца вступают RI и RBr, но не RCl. Выходы продуктов сдвояивания сильно колеблются:

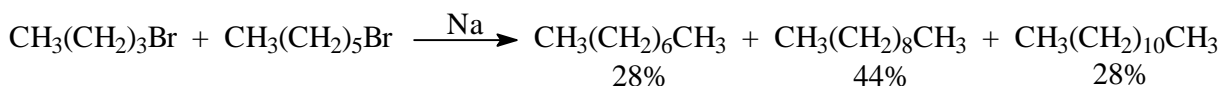




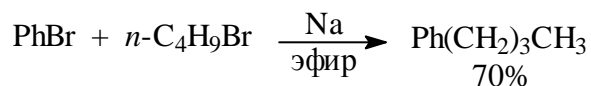
Удовлетворительные результаты получаются только в случае первичных алкилгалогенидов, третичные производные дают продукты элиминирования:



Если в реакцию Вюрца вводить два различных галогенопроизводных, то образуются смеси продуктов с непредсказуемым соотношением компонентов, например:

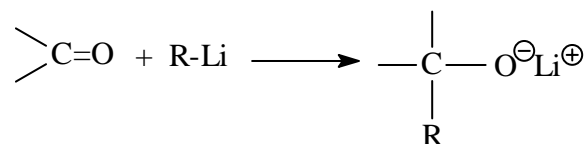


В настоящее время реакция Вюрца не имеет синтетического значения, и ее следует рассматривать скорее как процесс, осложняющий получение металлоорганических соединений. Некоторое синтетическое значение имеет реакция Вюрца-Фиттига – сочетание арил- и алкилгалогенидов:



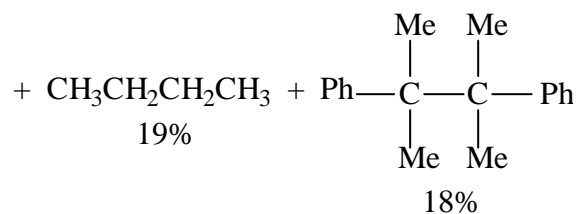
Существует предположение, что более высокий выход несимметричного продукта связан с более быстрым образованием фенилнатрия, который и реагирует с бутилбромидом.

Хорошо известно, что литийорганические соединения эффективно присоединяются к карбонильной группе с образованием связи C-C:



В данном случае R-Li является нуклеофилом. Можно было бы думать, что литийорганические соединения, как выраженные нуклеофильные реагенты, должны реагировать с алкилгалогенидами, давая продукты нуклеофильного замещения галогена. Однако, при этом чаще всего происходит реакция элиминирования, т.е. R-Li выступает в роли основания.

α -Элиминирование:

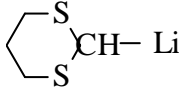
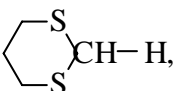
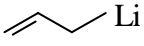
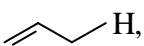




По-видимому, реакция, по крайней мере отчасти, протекает по радикальному механизму. Радикалы в подобных процессах были зафиксированы методами ЭПР и ХИДПЯ*.

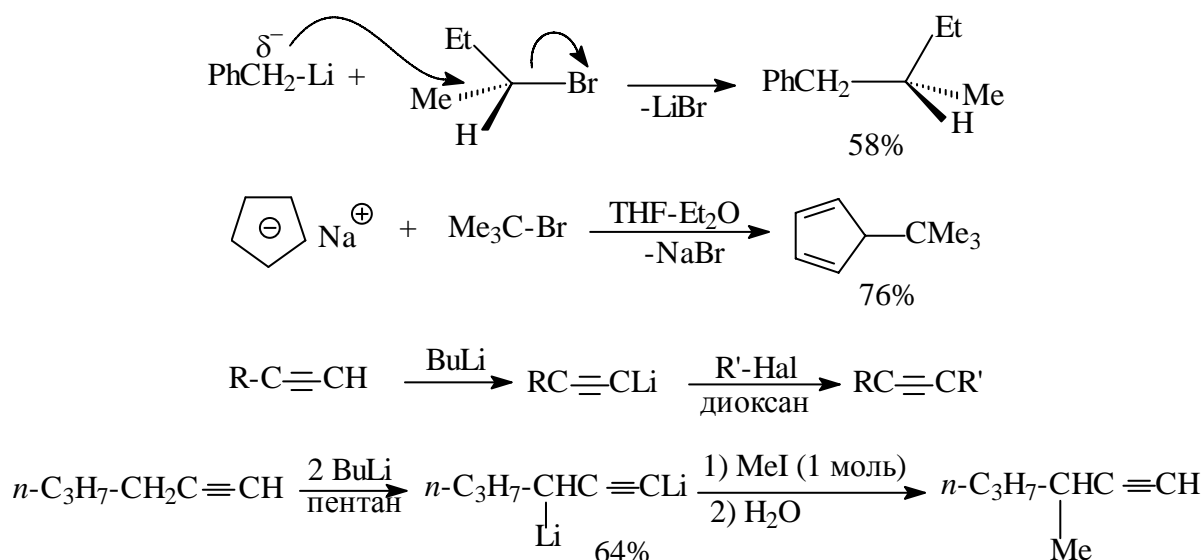
Удовлетворительные результаты сочетания литийорганических соединений с алкилгалогенидами получаются в случае галогенидов аллильного и бензильного типа, а также в случае иодистого метила. Сказанное относится к тем литийорганическим соединениям, которые являются сильными основаниями. Таким литийорганическим соединениям соответствуют очень слабые СН-кислоты:

$\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$; pK 37
$\text{C}_2\text{H}_5\text{Li}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-H}$, pK 44
$\text{C}_3\text{H}_7\text{-CH}_2\text{Li}$	$\text{C}_3\text{H}_7\text{CH}_2\text{-H}$, pK 50
CH_3Li	$\text{CH}_3\text{-H}$, pK 57

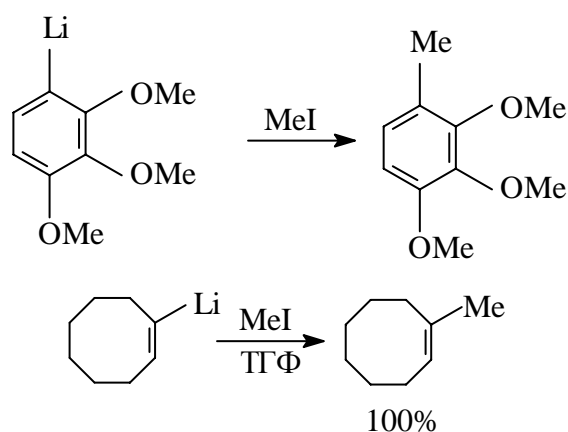
Если СН-кислота, соответствующая литийорганическому соединению, более сильная (соответственно, RLi как основание слабее), то такие RLi дают хорошие результаты нуклеофильного замещения галогена на группу R:

	 H, pK 38,3
$\text{PhCH}_2\text{-Li}$	$\text{PhCH}_2\text{-H}$, pK 35
	 H, pK 32
$\text{R-C}\equiv\text{C-Li}$	$\text{R-C}\equiv\text{C-H}$, pK~25
$\begin{array}{c} \text{R-CHC}\equiv\text{C- Li} \\ \\ \text{Li} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R-CHC}\equiv\text{C-H} \leftarrow \text{pK}\sim 25 \\ \\ \text{H} \leftarrow \text{pK} 35 \end{array}$
	 H, pK 14-15

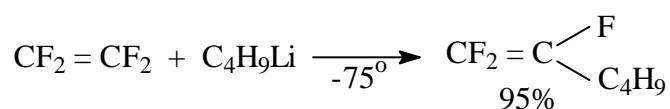
Примеры подобных реакций приведены ниже.



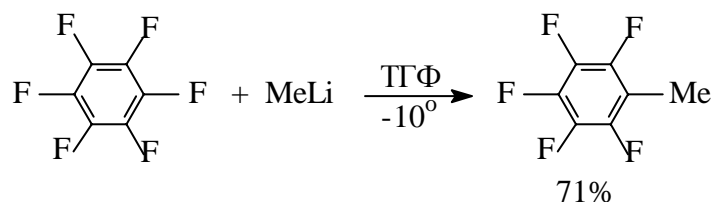
Исключением являются реакции винильных и арильных литийорганических соединений с иодистым метилом. В этих случаях сочетание, приводящее к образованию связи C-C, идет очень хорошо. В случае других алкилгалогенидов результаты получаются неудовлетворительные.



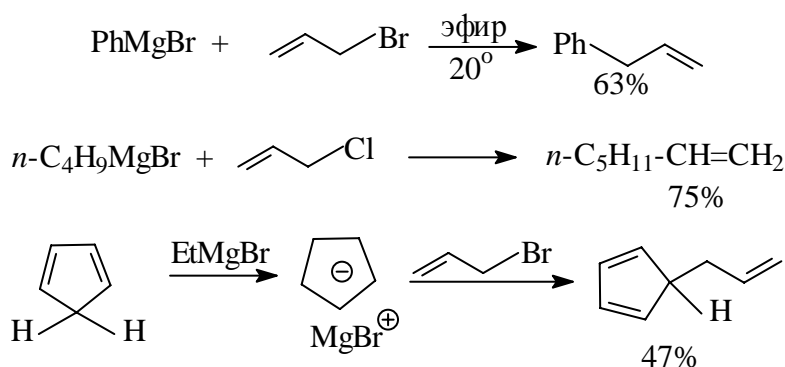
Без осложнений происходит также взаимодействие литийорганических соединений с перфторалкенами и аренами. В этом случае замещение фтора происходит по механизму присоединения - отщепления, например:



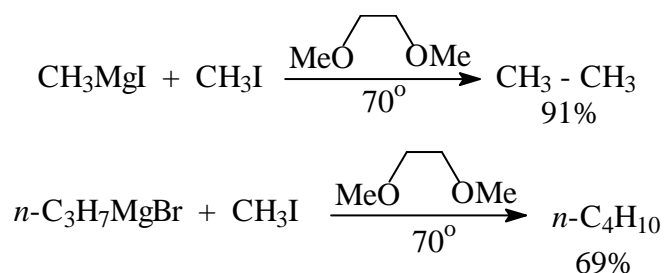
* ХИДПЯ – химически индуцированная динамическая поляризация ядер (метод ЯМР).



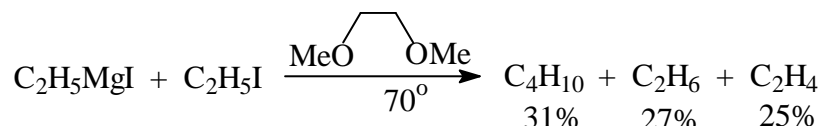
Магнийорганические соединения в обычных условиях (эфир, ТГФ) не реагируют с алкил-, алкенил-, арилгалогенидами. Исключение составляют магниевые производные ацетилена. Возможно также сочетание магнийорганических соединений с галогенидами аллильного и бензильного типа:



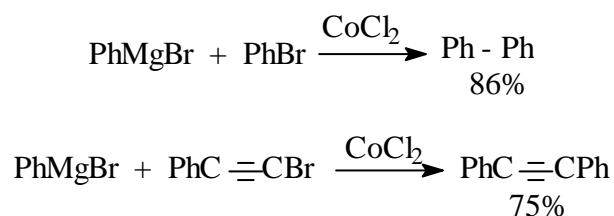
Продукты сочетания магнийорганических соединений с иодистым метилом получаются при повышенных температурах и применении растворителя с большой донорной способностью, такого как 1,2-диметоксиэтан:



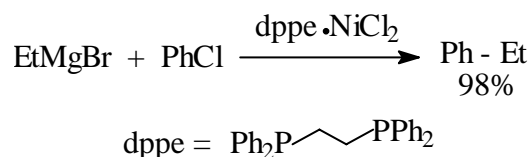
Однако эта реакция не идет гладко с другими алкилгалогенидами, например:



Часто реакции магнийорганических соединений с органическими галогенопроизводными идут сложно, возможно, по радикальному механизму. Такие процессы катализируются соединениями переходных металлов, например:



Сочетание винильных и арильных галогенидов с магнийорганическими соединениями особенно хорошо происходит в присутствии соединений никеля, например:

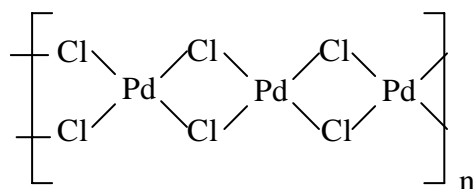


Подобные реакции, приводящие к образованию σ -связи углерод-углерод, называются реакциями кросс-сочетания.

Реакции кросс-сочетания, катализируемые комплексами палладия.

Как было сказано выше, взаимодействие литий- и магнийорганических соединений с органогалогенидами дает препаративно значимые результаты лишь в некоторых случаях. Эти реакции не являются общим методом создания связи С-С. Ситуация меняется, если реакция проводится в присутствии катализатора – соединения переходного металла. Хорошие выходы продуктов кросс-сочетания получаются при катализе комплексами никеля и особенно – палладия. Здесь мы остановимся на реакциях кросс-сочетания, катализируемых соединениями палладия. Эти реакции в настоящее время прочно вошли в арсенал химиков-синтетиков.

Характерными для палладия являются два состояния окисления, в которых он образует стабильные соединения: +2 и нульвалентное. Переход между этими состояниями окисления происходит очень легко. Следствием этого является богатая химия палладия и большое многообразие комплексов, которые он образует. Коммерчески доступным соединением палладия, исходным для получения комплексов, является дихлорид, имеющий полимерное строение.

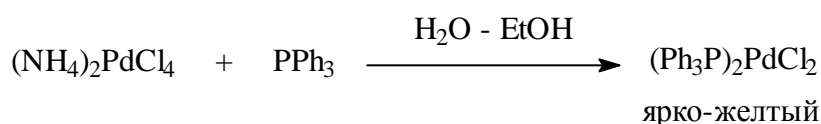
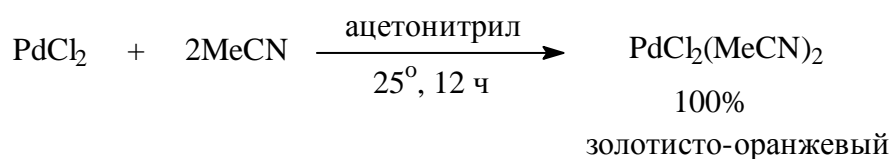


Дихлорид PdCl₂ представляет собой обычно порошок от фиолетово-коричневого до коричневого цвета, почти нерастворимый в воде и нерастворимый в органических растворителях. Он легко растворяется в соляной кислоте и растворах хлоридов щелочных металлов с образованием H₂[PdCl₄] и соответствующих солей.

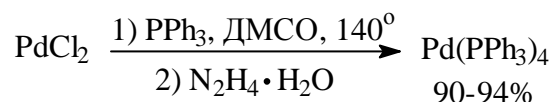
В качестве катализатора кросс-сочетания PdCl₂ используют редко. Чаще применяют ацетат, Pd(OAc)₂ и тетрахлорпалладат лития:



а также комплексы PdCl₂ с фосфинами и нитрилами. Их получают по следующим реакциям:



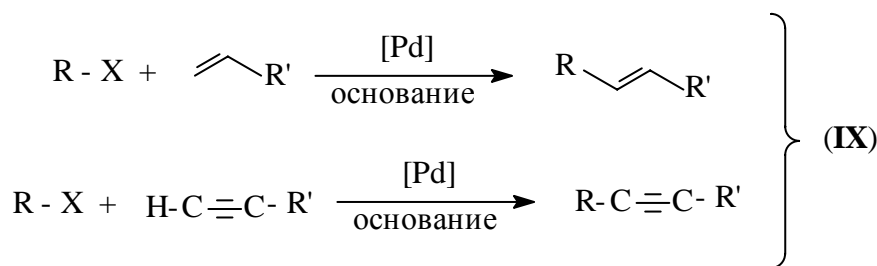
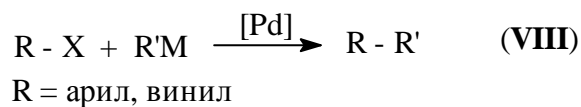
Пожалуй, наиболее употребительным катализатором реакций кросс-сочетания является комплекс нульвалентного палладия, Pd(PPh₃)₄ – чувствительное к воздуху кристаллическое вещество желтого цвета. Его получают, исходя из дихлорида палладия.



Этот комплекс Pd(0) может быть получен и другими методами. В отличие от PdCl₂, комплексы Pd(II) и Pd(0) хорошо растворимы в органических растворителях. Во многих случаях комплекс нульвалентного палладия не выделяют, а получают его *in situ*. Соединения Pd(II) очень легко восстанавливаются до комплексов Pd(0) при действии различных восстановителей: оксида углерода(II), спиртов, третичных аминов, алкенов, металлоорганических соединений металлов главных групп и фосфинов. Поэтому в тех случаях, когда над стрелкой в уравнении реакции кросс-сочетания указана соль Pd(II), следует понимать, что реальными катализатором процесса является какой-то комплекс Pd(0).

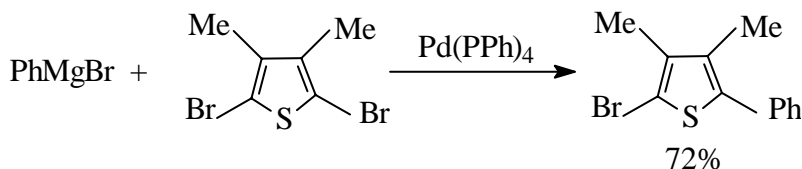
В реакционной смеси всегда найдется соединение, способное восстановить соль палладия до Pd(0).

Среди большого многообразия реакций, катализируемых соединениями палладия, можно выделить две большие группы:

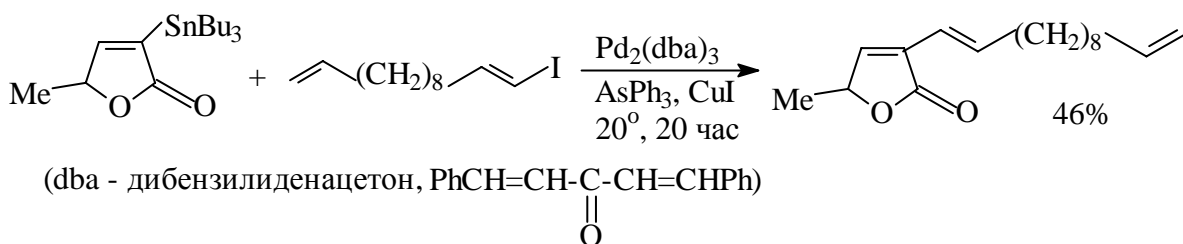


Реакции типа (VIII) представляют собой реакции сочетания органогалогенидов (обычно арил- и винил, а также аллил- и бензилгалогенидов) с металлоорганическими соединениями. В зависимости от используемого металла, выделяют четыре типа реакций:

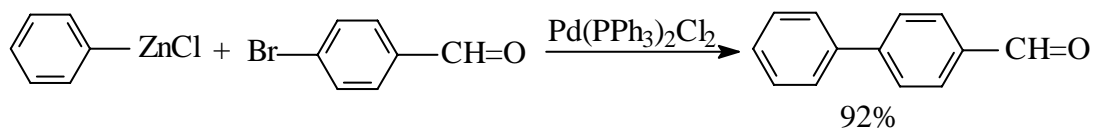
1) Реакция Хараша (M = Mg)



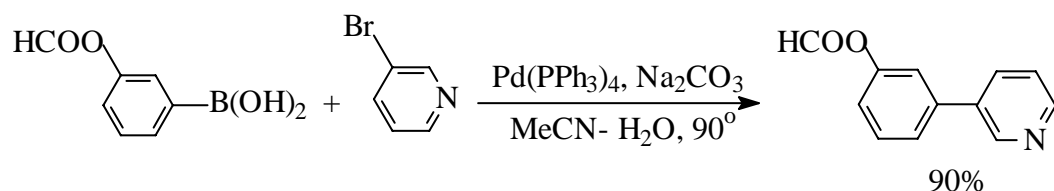
2) Реакция Стилле (M = Sn)



3) Реакция Негиши (M = Zn)



4) Реакция Сузуки (M = B)



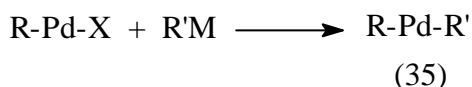
Чаще всего упомянутые выше реакции используют для синтеза различных несимметричных биариллов. Реже в реакциях кросс-сочетания используют органические производные Li, Cu, Hg, Al, Ga, Si, Ge, Zr, Bi и Mn.

Рассмотренные выше реакции проходят по механизму, включающему окислительное присоединение к комплексу Pd(0) с последующим переносом арильной (или винильной) группы с металла M на палладий. Реакции заканчиваются восстановительным элиминированием от палладийорганического соединения (36) с регенерацией комплекса Pd(0):

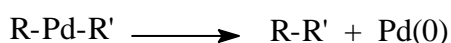
окислительное присоединение



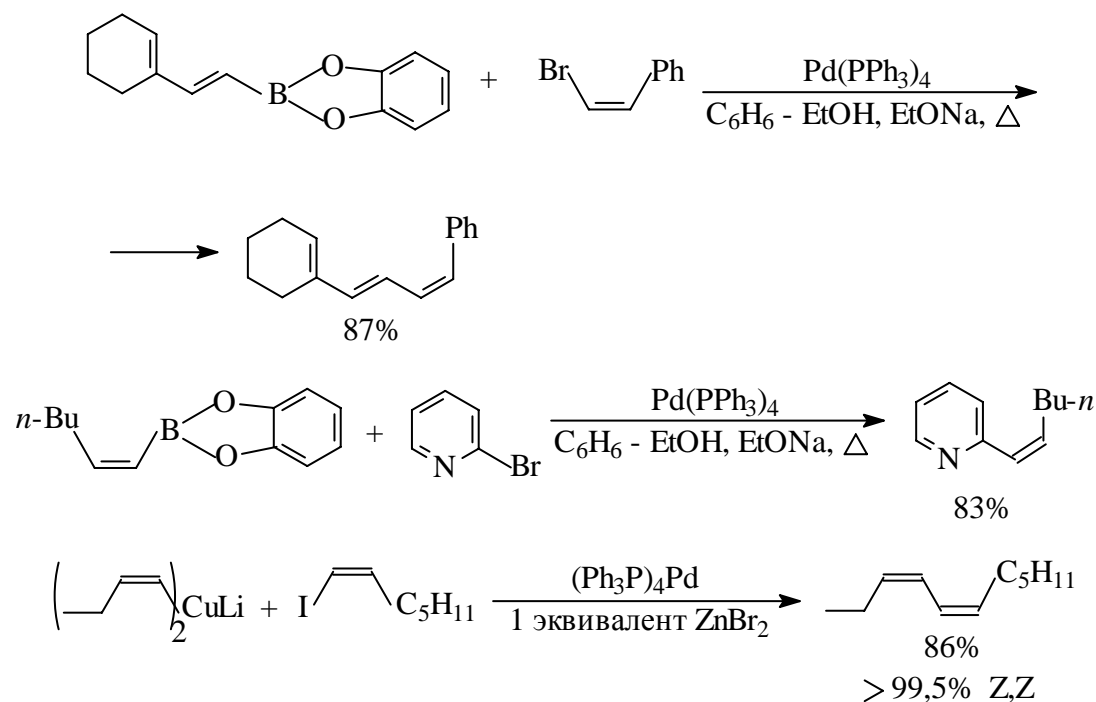
трансметаллирование



восстановительное элиминирование

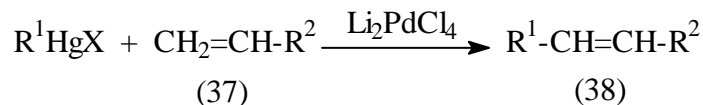


Деактивация Pd-катализатора происходит, если количество поддерживающего лиганда недостаточно и приводит к образованию металлического палладия (палладиевой черни). В большинстве случаев трансметаллирование является скоростью определяющей стадией. Окислительное присоединение может быть скоростью определяющей стадией для мало реакционноспособных электрофилов, таких как арил- и винилхлориды, алкилгалогениды и сульфаты. Если участником реакции кросс-сочетания являются винильные и циклопропильные производные, то стереохимическая конфигурация винильных и циклопропильных фрагментов в ходе реакции сохраняется.



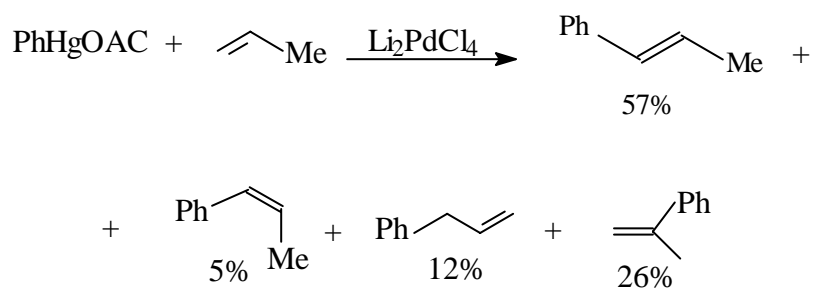
Роль основания при кросс-сочетании борорганических соединений в реакции Сузуки очень важна. Основание превращает малореакционноспособную бороновую кислоту $\text{RB}(\text{OH})_2$ в четырехкоординационный боронат, например $[\text{RB}(\text{OH})_3]^\ominus$, который и вступает в реакцию кросс-сочетания. В безводных условиях в качестве основания часто используют K_3PO_4 и Cs_2CO_3 , которые обладают небольшой растворимостью в органических растворителях.

Исторически первой реакцией, побудившей химиков искать новые методы кросс-сочетания, является взаимодействие ртутноорганических соединений с алкенами, приводящее к образованию новой σ -связи С-С. Эта реакция (реакция Хека^{*}) была открыта в 1968 г.:



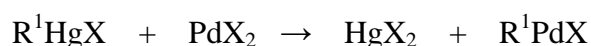
В реакции с терминальными алкенами (37) обычно получается более стабильный Е-алкен (38). Однако, зачастую реакция приводит к смеси продуктов с преобладанием Е-алкена, например:

^{*} R.F.Heck, in Organic Reactions, 1982, v.27, p.345.

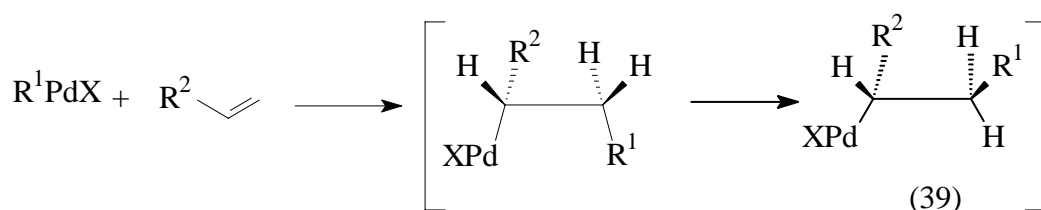


Механизм реакции включает промежуточное образование палладийорганического соединения и последующее внедрение алкена по связи C-Pd:

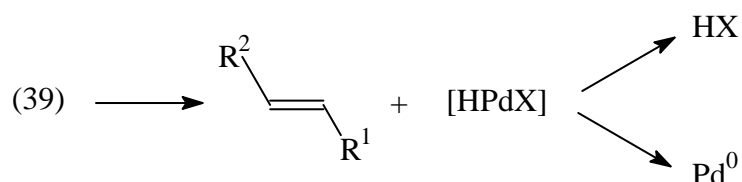
трансметаллирование



внедрение алкена (син-процесс)



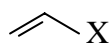
Образующиеся в качестве интермедиатов алкил-палладий-галогениды типа (39) легко претерпевают β-элиминирование (син-процесс):



Именно по этой причине реакции, катализируемые палладием, редко используют для кросс-сочетания с алкилгалогенидами, имеющими β-Н атом в алкильной группе.

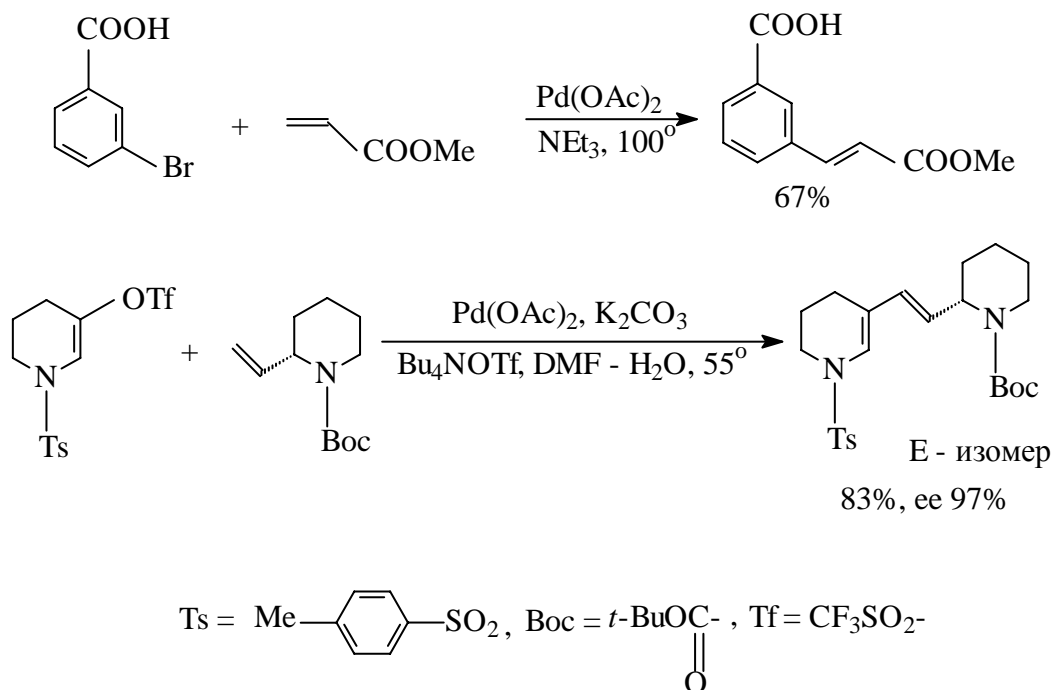
В настоящее время ртутьорганические соединения не используют в реакции Хека, а ключевой интермедиат – RPdX (R – арил, винил) получают *in situ* путём окислительного присоединения RX к комплексу Pd(0).

Реакция Хека региоселективна: атом палладия присоединяется преимущественно к наиболее замещенному атому углерода. Поэтому основным продуктом реакции терминального алкена является алкен с внутренним положением двойной связи. Наибольшая селективность наблюдается в случае алкенов, содержащих электроноакцепторные заместители при двойной связи:



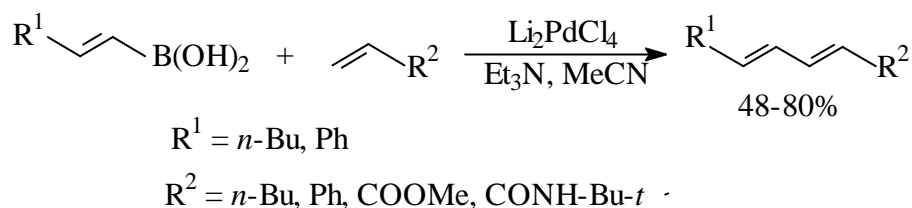
X = CN, COOMe, CH=O, Ph, OAc, CH₂Cl

Перечисленные алкены присоединяют группу R исключительно по концевому атому углерода. В реакции Хека используют винил- и арилгалогениды, винил- и арилтрифлаты.

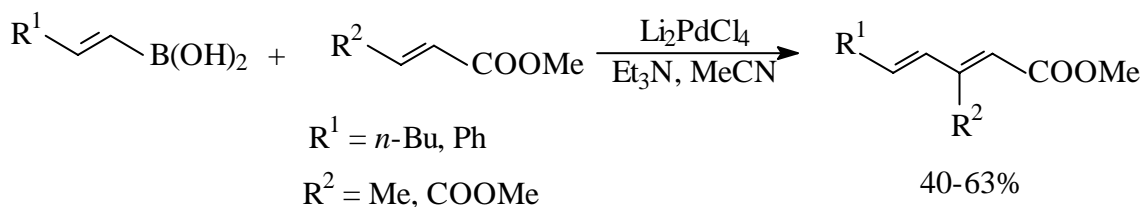


Наиболее активны в этой реакции иодиды. Бромиды менее реакционноспособны, а хлориды в эту реакцию не вступают.

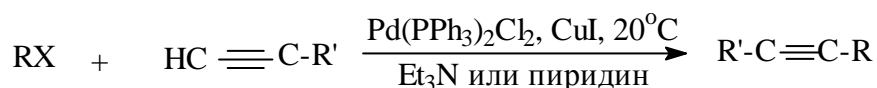
Аналогично реагируют с алкенами и алкенилборные кислоты (вариант реакции Сузуки), например:



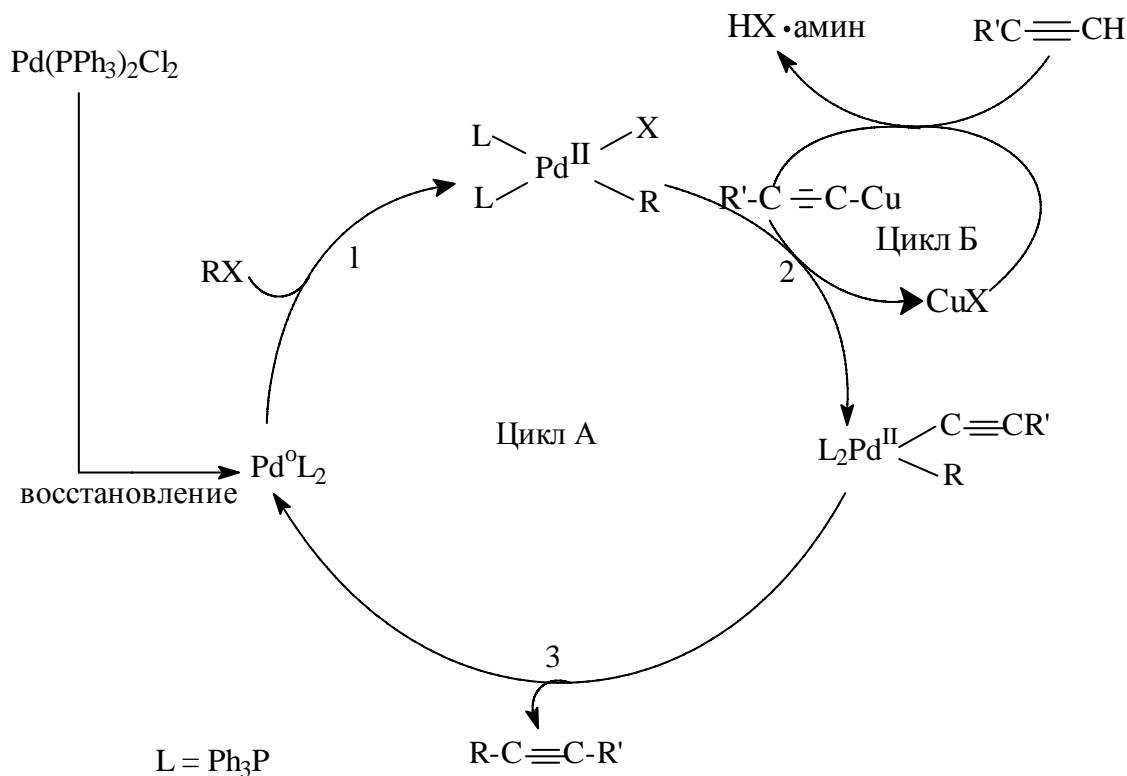
Таким путем можно получать диены с заданной конфигурацией двойных связей. В этих условиях однозначно реагируют не только терминальные алкены, но и алкены с внутренним положением двойной связи.



Ещё одна синтетически важная реакция кросс-сочетания – сочетание арилгалогенидов с терминальными алкинами (реакция Соногашира):

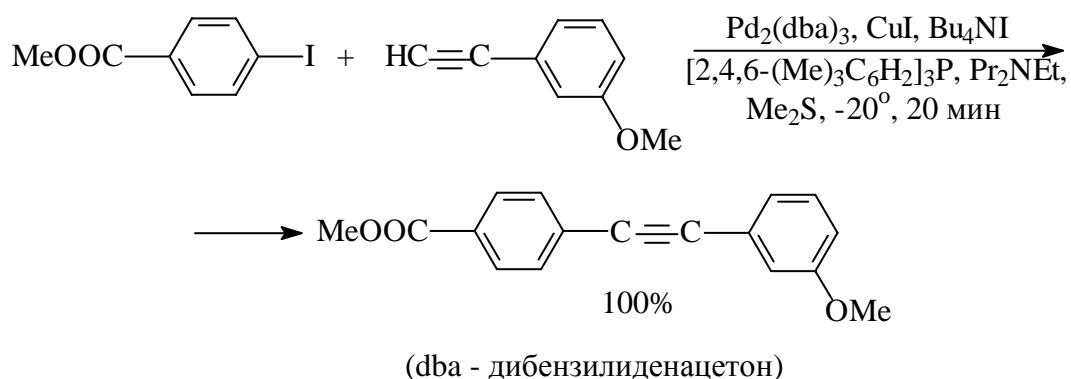


Механизм этой реакции включает два каталитических цикла. Цикл А состоит из уже известных нам реакций – окислительного присоединения (1), переметаллирования (2) и восстановительного элиминирования (3).



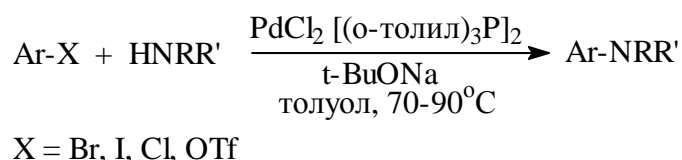
Цикл Б основан на обнаруженной способности CuI катализировать стадию переметаллирования в присутствии амина за счет промежуточного образования ацетиленида меди. Следующий пример показывает, в каких мягких условиях может осуществляться

реакция Соногашира и какие нетривиальные лиганды и основания могут быть использованы для повышения выхода конечного продукта.

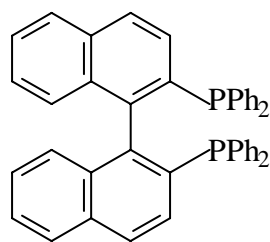


Таким образом, в настоящее время в арсенале химика-синтетика есть большое число соединений палладия в сочетании с различными добавками, способных катализировать реакции кросс-сочетания. Выбор нужной комбинации реагентов в каждом конкретном случае вовсе не очевиден. Поэтому при выборе условий реакции следует рассмотреть ближайшие известные аналогии и начать эксперименты именно в этих условиях.

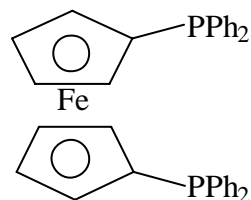
В заключении этого раздела необходимо сказать о важном современном направлении использования Pd-катализируемых реакций, внедренном в синтетическую практику менее 10 лет назад, которое, однако, не связано с образованием новой C-C связи. Речь идет о Pd-катализируемом аминировании арил- и винилгалогенидов.



Механизм этой реакции очень похож на механизм реакции кросс-сочетания, который был обсужден выше. Роль основания состоит в депротонировании амина, связанного с Pd в промежуточно образующемся комплексе. Природа фосфинового лиганда имеет очень большое значение: в ряде случаев высокие выходы продуктов аминирования достигаются только при использовании пространственно-затрудненных лигандов, таких как *t*-Bu₃P или бидентатных лигандов BINAP или dppf.



BINAP



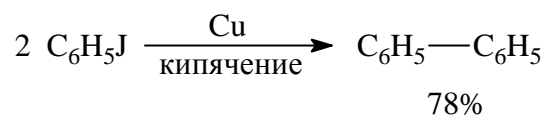
dppf

В создании связи С-С могут принимать участие и соединения других переходных металлов. Наиболее важны в этом отношении медьорганические соединения.

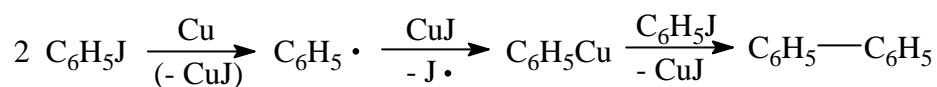
Медьорганические соединения в органическом синтезе

Для создания новых С-С связей широко используются также медьорганические соединения

Промежуточное образование медьорганических соединений постулируется в реакции Ульмана, приводящей к образованию бифенилов, например:

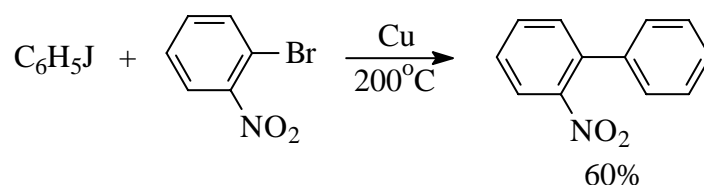


Считают, что эта реакция протекает следующим образом:



Реакционная способность арилгалогенидов в реакции Ульмана зависит от природы галогена: J > Br > Cl. Электроноакцепторные группы в бензольном кольце, такие как NO₂ и COOMe, облегчают процесс.

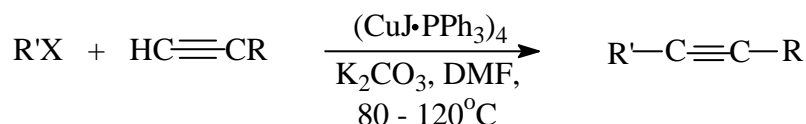
С помощью реакции Ульмана можно получать и несимметрично замещённые бифенилы. Для получения высокого выхода целевого продукта в этом случае используют комбинацию высоко реакционноспособного арилгалогенида с менее реакционноспособным галогенидом, например:



Другая реакция, приводящая к образованию связи C-C – сочетание арил- и винилгалогенидов с ацетиленидами меди, известна как реакция Стефена-Кастро:

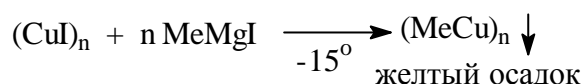


В настоящее время эту реакцию можно осуществить в каталитическом варианте в присутствии комплекса $(\text{CuJ}\cdot\text{PPh}_3)_4$:



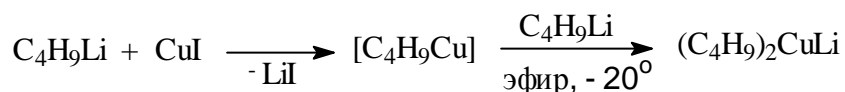
$\text{R}' = \text{арил, винил}; \text{X} = \text{Br, J}$

Металлоорганические соединения меди – это, в основном, производные одновалентной меди. Они получают при действии RLi или RMgX на $(\text{CuX})_n$ ($\text{X} = \text{Cl, Br, I}$).



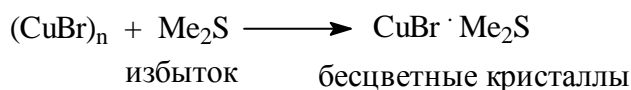
Метилмедь и ее гомологи при температуре выше 0° быстро разлагаются с выделением смеси алканов и алкенов. Они нерастворимы ни в чем, кроме комплексообразователей и представляют собой полимерные вещества. Фенилмедь значительно устойчивее, но и она при комнатной температуре постепенно разлагается с образованием бифенила.

Если реакцию галогенида меди с литийорганическими соединениями проводить в присутствии избытка RLi , то образуются растворимые в эфире комплексы – купраты лития, например:



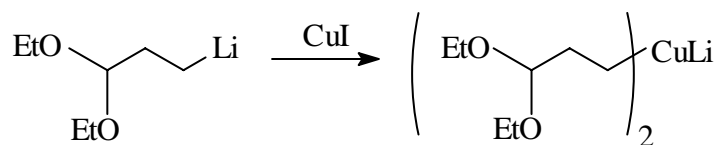
В синтетической практике купраты получают *in situ*, исходя из иодида $(\text{CuI})_n$ или комплекса бромида меди $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$. Иодид меди обязательно должен быть

перекристаллизован перед синтезом^{*}. Комплекс бромида меди готовят действием избытка диметилсульфида на бромид меди^{**}.



Стабильность купратов R_2CuLi значительно варьирует в зависимости от природы радикала R. Так, диметилкупрат лития стабилен в эфирном растворе при 0°C в атмосфере азота в течение нескольких часов. Купраты со вторичными и третичными радикалами R быстро разлагаются в эфирном растворе при температуре выше -20° . Для повышения устойчивости купратов со вторичными и третичными радикалами используют добавки стабилизирующих лигандов: $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$, PR_3 , Me_2S . Однако, присутствие этих дополнительных лигандов затрудняет выделение продукта реакции.

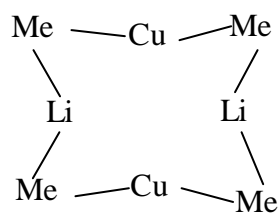
Взаимодействием солей меди с литийорганическими соединениями получают различные купраты типа R_2CuLi , где R = алкил, алкенил, аллил, арил, циклопропил. Можно получить также купраты, содержащие замаскированные (защищенные) функциональные группы, например:



Простейшая формула диалкилкупрата R_2CuLi , не соответствует строению этого соединения. В действительности купраты представляют собой димеры, например, $\text{Li}_2\text{Cu}_2\text{Me}_4$ (т.е. $[\text{Me}_2\text{CuLi}]_2$), $\text{Li}_2\text{Cu}_2\text{Ph}_4$ (т.е. $[\text{Ph}_2\text{CuLi}]_2$). Алкильные и арильные группы в этих димерах играют роль мостиков между атомами Cu и Li (см. рис.3)

^{*} Очистка $(\text{CuI})_n$: G.B.Kauffman, L.A.Tetev, Inorg. Synth., 1963, v.7, p.9; G.H.Posner, C.E.Witten, Org. Synth. Coll. Vol. VI, 1988, p. 250.

^{**} Получение $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$: H.O.House, C.-Y. Chu, J.M.Wilkins, J.Org.Chem., 1975, v.40, p.1460.



(a)

Рис.3. Строение купратов

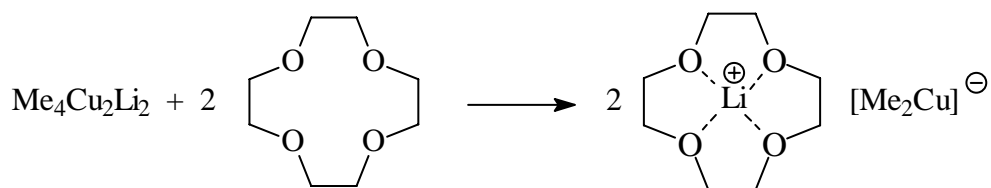
а) Приблизительная структура $\text{Me}_4\text{Cu}_2\text{Li}_2$ (по рассеянию рентгеновских лучей в эфирном растворе).

б) Структура комплекса $\text{Ph}_4\text{Cu}_2\text{Li}_2 \cdot 2 \text{Et}_2\text{O}$.

В растворах купратов в ТГФ существует равновесие:



Об этом равновесии свидетельствуют данные спектроскопии ЯМР ^1H и ^7Li . Если к раствору органокупрата добавить соединение, эффективно связывающее катион Li^+ , например, краун-эфир, то димерная структура купрата разрушается:



При этом образуются мономерные диорганокупрат-анионы (см. рис.4).

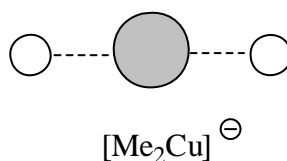


Рис.4. Структура мономерных диорганокупрат-анионов

Рассмотренные выше купраты типа R_2CuLi , в которых с атомом меди связаны два одинаковых радикала R , называются *гомокупратами*, или купратами Гилмана. Помимо них, существуют также *гетерокупраты* $R(R')CuLi$, в которых атом меди связан с двумя различными радикалами R и R' . Если R и R' являются алкильными группами, то в растворе такого гетерокупрата присутствуют три соединения:

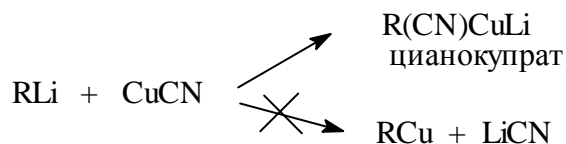


Такие гетерокупраты не находят синтетического применения (их использование приведет к смесям продуктов).

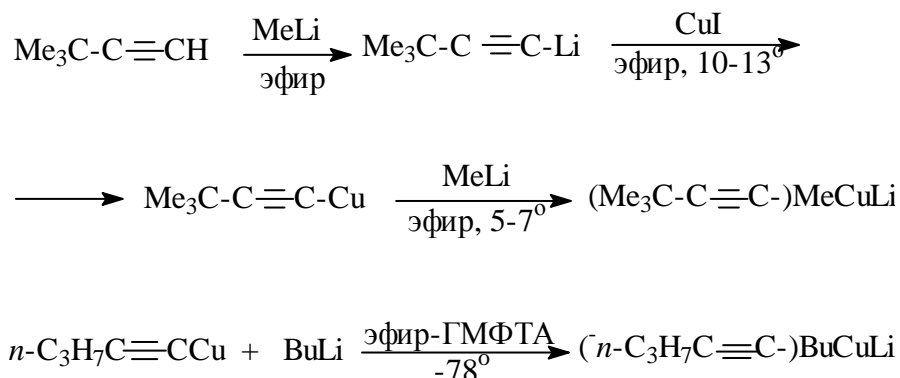
Напротив, большое синтетическое значение приобрели такие гетерокупраты, в которых одним из радикалов R и R' является ацетиленид, феноксид, тиолят или цианид:



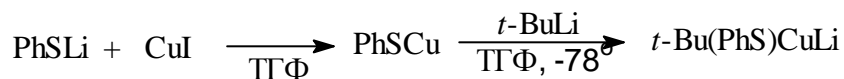
Так, цианид меди(I) реагирует с литийорганическими соединениями, образуя цианocupраты. Замещение иона CN на органический радикал при этом не происходит:



Гетерокупраты – производные алкинов получают обычно на базе *трет-*бутилацетилена или пентина-1:



Аналогично получают гетерокупраты на базе тиолятов, например:

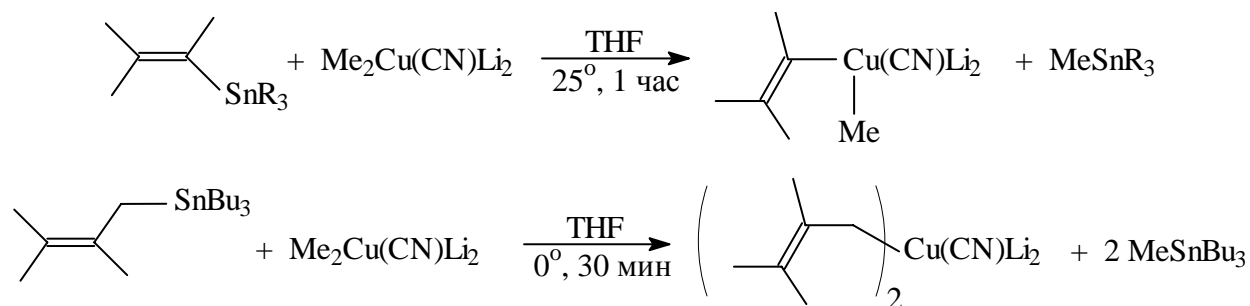


Рассмотренные выше гомо- и гетерокупраты, отвечающие стехиометрии R_2CuLi или R(X)CuLi , называются купратами низшего порядка. Известны и более сложные медьорганические соединения, относящиеся к купратам высшего порядка. Эти купраты отвечают стехиометрии $[\text{R}_2\text{Cu(CN)}]\text{Li}$ и получают на основе цианида меди. В цианиде меди, по-видимому, осуществляется дополнительное связывание между атомом Cu и CN-группой за счет донирования электронной плотности с заполненных d-орбиталей меди на вакантную π^* -орбиталь циано-группы. Этим обусловлена способность цианида меди присоединять не только одну, но и две молекулы RLi.

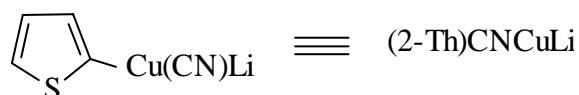


Цианокупраты высшего порядка более реакционноспособны, чем цианокупраты низшего порядка, и в то же время более стабильны, чем последние. По своей реакционной способности купраты $\text{R}_2\text{Cu(CN)Li}_2$ приближаются к классическим купратам Гилмана.

Винильные и аллильные цианокупраты высшего порядка получают непосредственно из оловоорганических соединений:



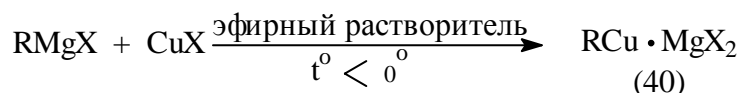
Широкое применение в синтезе нашел 2-тиенил-цианокупрат:



Этот реагент коммерчески доступен в виде 0,25 М раствора в ТГФ. Его используют для получения купратов высшего порядка R(2-Th)CNCuLi_2 , в которых на органический субстрат переносится группа R.

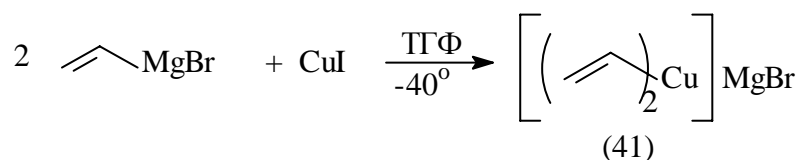
Отдельно следует остановиться на купратах, образующихся при действии на соли меди магниорганических соединений.

Взаимодействие эквимольных количеств RMgX и CuX приводит к соединениям, состав которых отвечает приведенной ниже формуле (40).



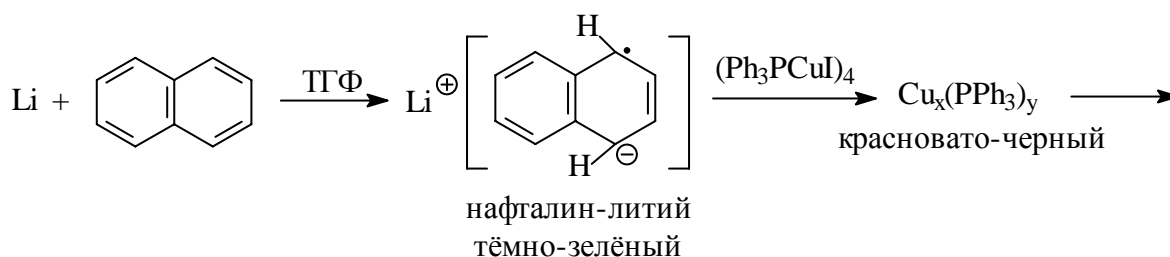
Однако действительное строение образующихся при этом комплексов “ $\text{RCu} \cdot \text{MgX}_2$ ” гораздо сложнее.

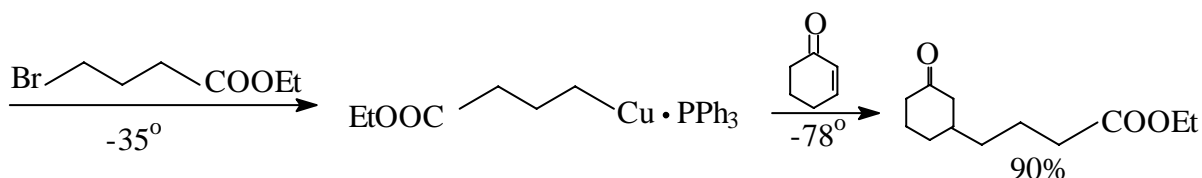
Если в реакции с солью меди использовать 2 эквивалента магниорганического соединения, то образуются магниокупраты (41), аналогичные купратам Гилмана, например:



Купраты типа (40) нашли широкое применение в синтезе в связи с реакцией *карбокуприрования* (см.ниже). Магниокупраты типа (41) в синтетических целях используются реже. Их реакционная способность аналогична реакционной способности купратов Гилмана.

Помимо купратов, определенное применение в синтетических целях находят медьорганические комплексы $\text{RCu} \cdot \text{PR}'_3$. Один из методов их синтеза, позволяющий получать реагенты, содержащие функциональные группы в молекуле, основан на использовании высокорекционноспособной меди. Для получения такой меди по методу Рике восстанавливают иодид меди нафталин-натрием в присутствии трифенилфосфина, например:



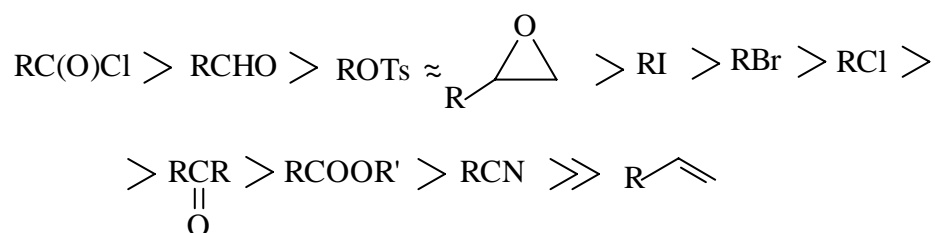


В настоящее время известны и находят применение в синтезе также другие типы медьорганических соединений: силлил-, станнил-, гидридо-купраты, купраты типа $\text{R}_5\text{Cu}_3\text{Li}_2$. Здесь мы не останавливаемся на этих реагентах и отсылаем читателя к монографии* и обзору**.

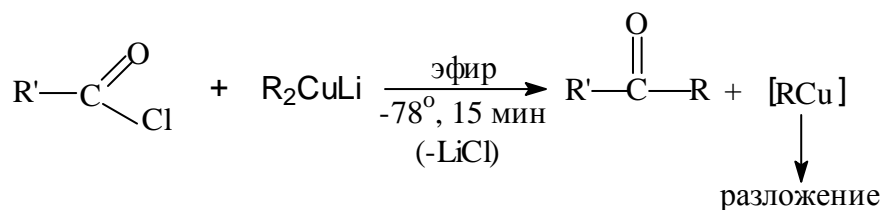
В органическом синтезе купраты используют для усложнения углеродного скелета в реакциях с алкинами, насыщенными и α,β -непредельными альдегидами и кетонами, эпоксидами, оксетанами, алкилгалогенидами и тозилатами.

Реакционная способность купратов во многом определяется ковалентным характером связи Cu-C, низким окислительным потенциалом (0,15 в) перехода Cu(I) –Cu(II), а также выраженной тенденцией меди образовывать полиядерные кластеры и соединения со смешанной валентностью.

Относительную реакционную способность различных электрофилов в реакциях с органокупратами передает следующий ряд:



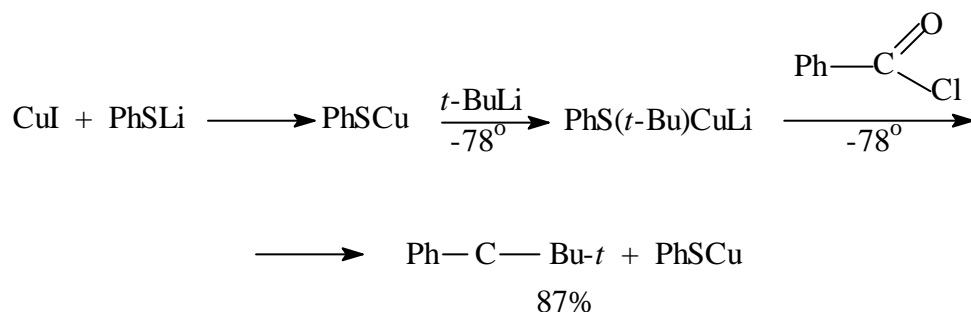
Как видно из этого ряда, наиболее активно купраты реагируют с ацилгалогенидами. Реакция приводит к кетонам, с которыми купраты реагируют неохотно (особенно при низкой температуре).



* M.Schlosser, Ed., Organometallics in Synthesis, Wiley, Chichester, 1994.

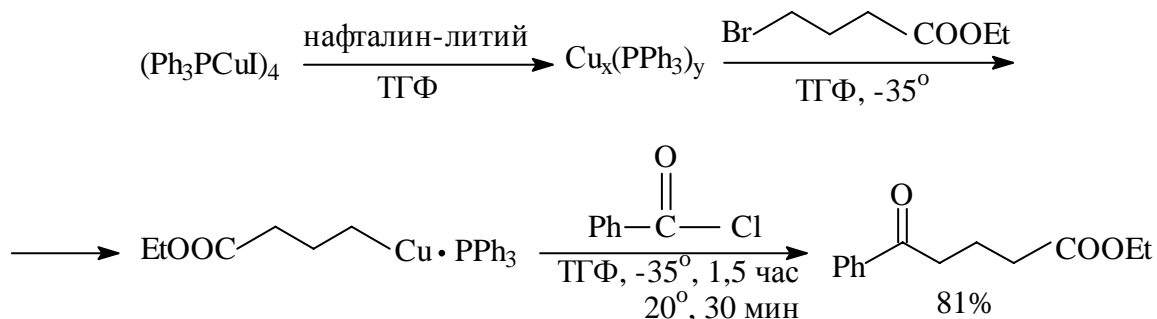
** B.H.Lipshutz, in Comprehensive Organometallic Chemistry II, E.W.Abel, F.G.A.Stone, G.Wilkinson, Eds-in-Chief, v.12, Pergamon, 1995, p.59.

В реакциях гомокупратов Гилмана синтетически полезной является только одна из двух алкильных (арильных) групп, связанных с атомом меди. Вторая алкильная группа расходуется «впустую»: образующееся в реакции медьорганическое соединение разлагается. В том случае, если купрат R_2CuLi дорог, такое расходование его неоправдано. Гораздо лучше использовать более дешевые и легкодоступные гетерокупраты $R(X)CuLi$, в которых группа X связана с медью достаточно прочно, и в реакции используется лабильная группа R , например:

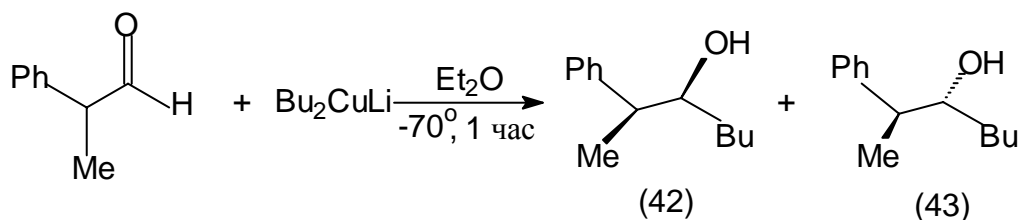


В подобных реакциях можно использовать и другие гетерокупраты, в частности, на базе ацетиленидов меди.

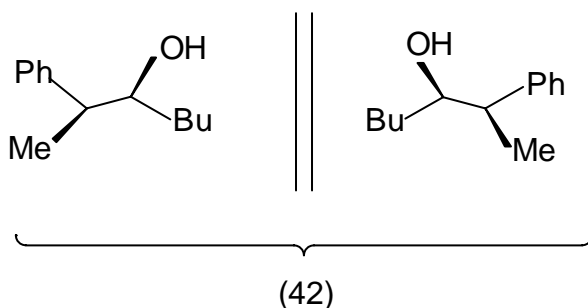
Кетоны, содержащие другие функциональные группы, получают из хлорангидридов карбоновых кислот на базе функционализированных купратов, например:



В отличие от кетонов, альдегиды охотно реагируют с купратами, давая продукты присоединения по карбонильной группе – спирты. Так, в реакции 2-фенилпропаналя образуются два диастереомерных спирта (42) и (43):

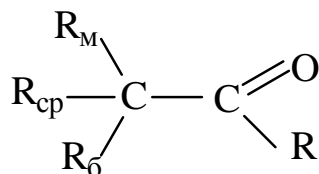


Реакция идет диастереоселективно: продукты, образуются в отношении (42) : (43) = 3,1 : 1, то есть основным продуктом является диастереомер (42). Необходимо помнить, что в данном случае речь идет о преимущественном создании определенной **относительной** конфигурации, то есть соединение (42) представляет собой рацемат.

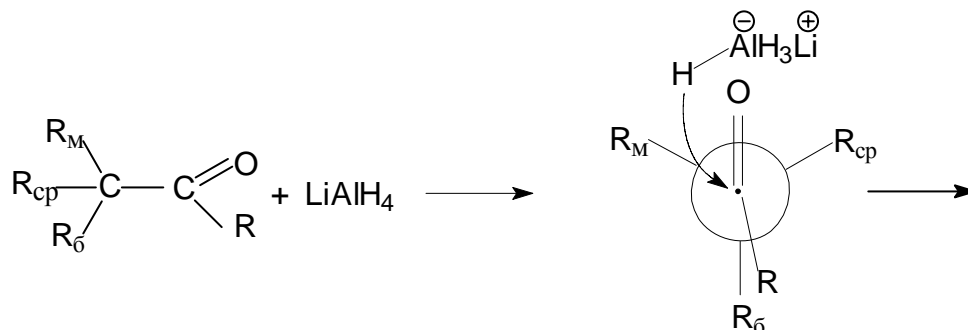


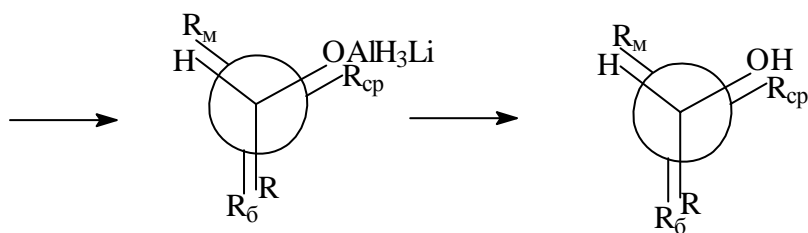
Присоединение купратов к карбонильным соединениям представляет собой пример реакции, проходящей в соответствии с **правилом Крама**.

Допустим, что атом углерода, соседний с карбонильной группой, имеет еще три заместителя: R_M , R_{cp} , и R_b , различающиеся своими размерами: R_M – малый, R_{cp} – средний и R_b – большой.

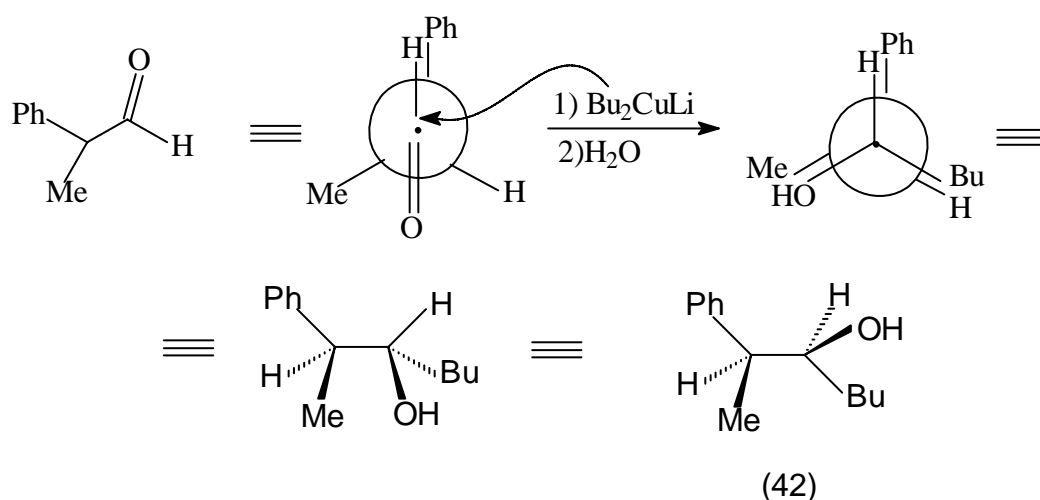


Согласно правилу Крама, в переходном состоянии реакции присоединения реализуется конформация, в которой *заместители R и R_b заслоняют друг друга*. При этом нуклеофил атакует карбонильную группу со стороны **наименьшего** заместителя (R_M), то есть с наименее затрудненной стороны.

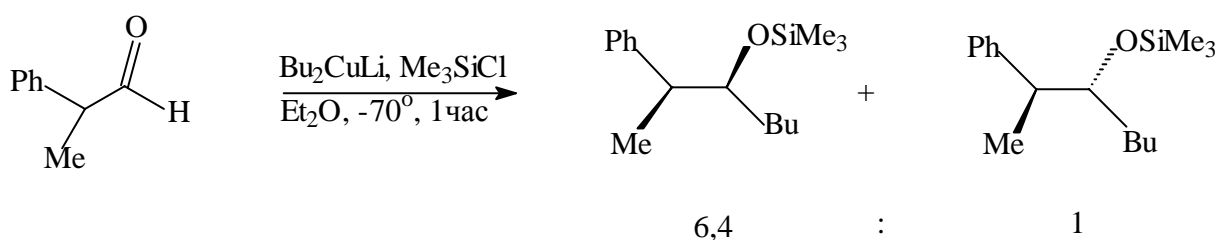




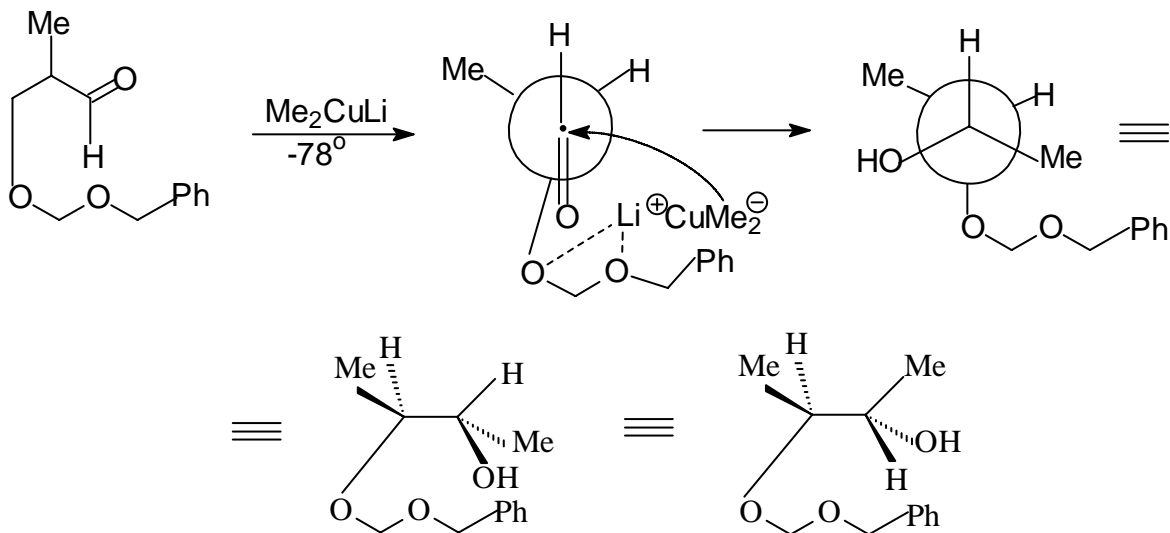
В соответствии со сказанным, присоединение дибутилкупрата к 2-фенилпропаналью должно происходить следующим образом:



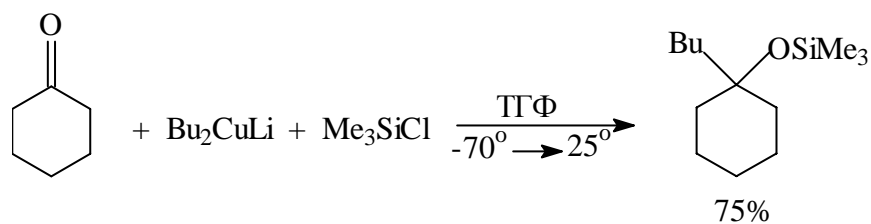
Если реакцию альдегида с купратом проводить в присутствии триметилхлорсилана, диастереоселективность в соответствии с правилом Крама еще более возрастает.



Если в карбонильном соединении в α -положении к СО-группе находится какая-либо из групп: HO, RO, R₂N, H₂NCO, HS, RS, то правило Крама обращается. Перечисленные группы способны к координации с ионом металла, и в этом случае применима так называемая **модель хелатирования по Краму**. Наличие гетероатома в α -положении к карбонильной группе приводит к тому, что в переходном состоянии реакции более выгодно заслоненное расположение атома кислорода карбонильной группы и группировки, содержащей дополнительный гетероатом. Такое расположение обусловлено хелатированием катиона металла, входящего в состав молекулы нуклеофила. Это положение иллюстрирует следующий пример:

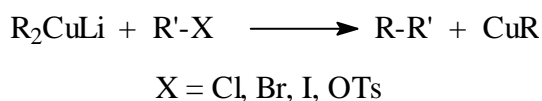


Как было сказано выше, кетоны не реагируют с купратами в тех условиях, в которых реагируют хлорангидриды и альдегиды. Если же реакцию проводить в присутствии Me_3SiCl , то с хорошими выходами получаются продукты присоединения и к кетонам, например:

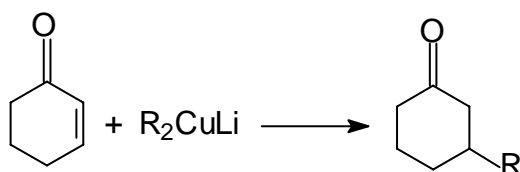


В органическом синтезе купраты используются, в основном, в трех направлениях:

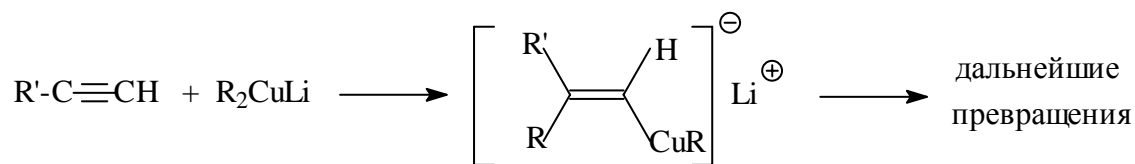
I. Сочетание с галогенидами, тозилатами, оксиранами и оксетанами:



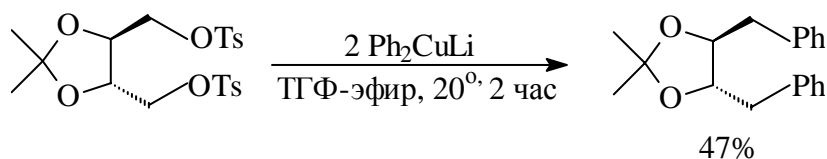
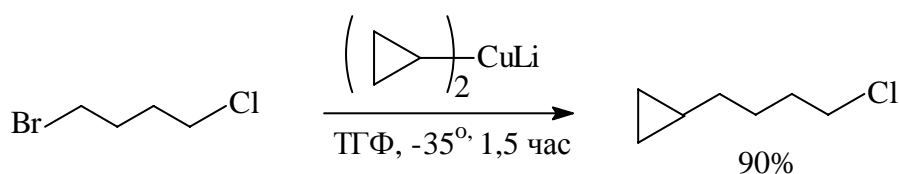
II. Присоединение к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям:



III. Реакция карбокуприрования:

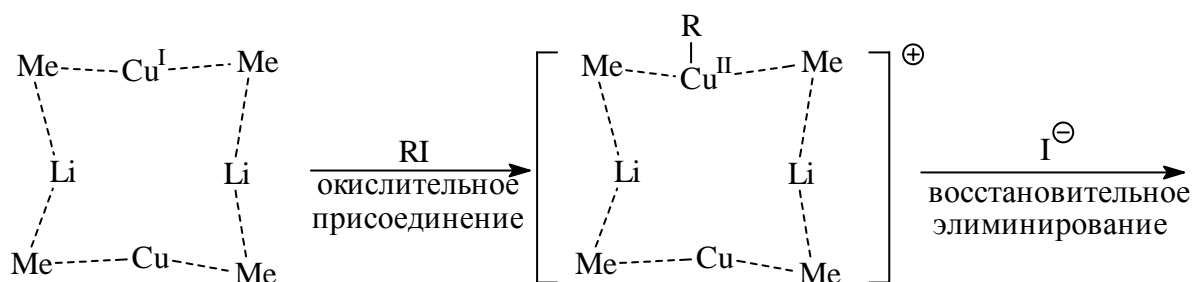


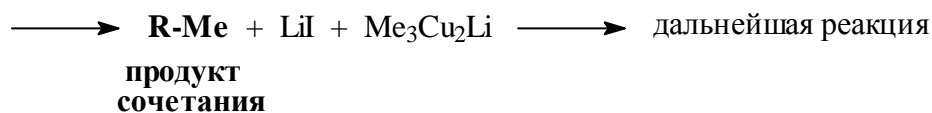
I. Сочетание с галогенопроизводными проводят в тетрагидрофуране или эфире. Обычно реакция в ТГФ идет быстрее и с лучшими выходами. Наилучшие результаты при этом получаются в случае первичных алкилгалогенидов и тозилатов. Примеры реакций приведены ниже.



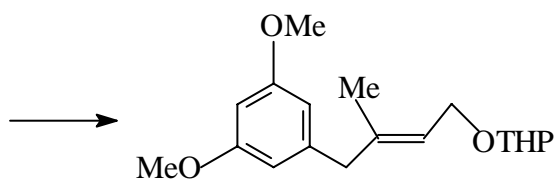
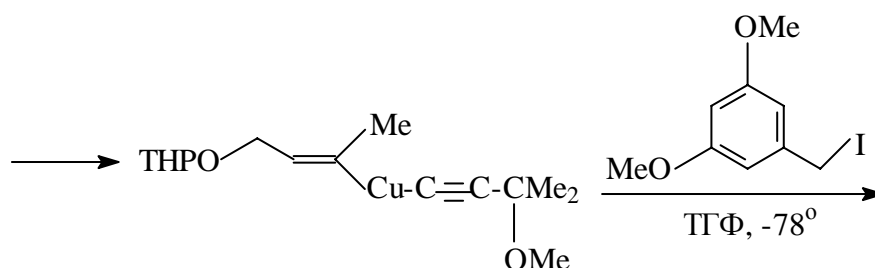
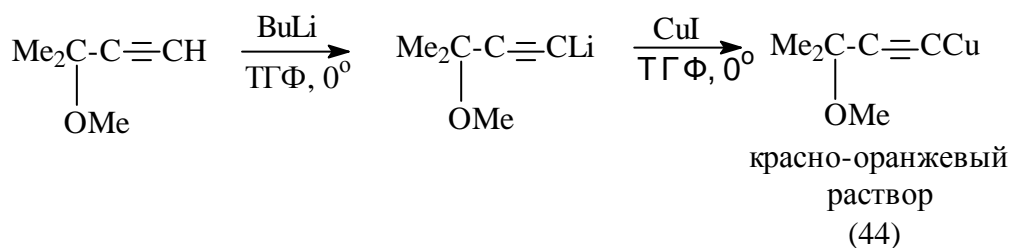
Вторичные алкилгалогениды дают низкие выходы в реакциях сочетания с купратами. Третичные алкилгалогениды не реагируют с купратами в тех условиях, в которых хорошо протекает реакция с первичными галогенидами.

Механизм реакции диалкилкупратов с алкилгалогенидами представляет собой предмет дискуссии. Предложено несколько вариантов механизма. В настоящее время ясно, что механизм не радикальный, поскольку в реакции наблюдается обращение конфигурации у sp^3 -гибризованного атома углерода. По-видимому, взаимодействие диалкилкупратов с $R-NaI$ проходит через стадию *окислительного присоединения* к атому меди с последующим *восстановительным элиминированием*.



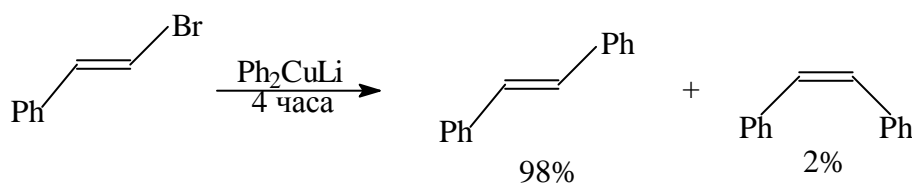


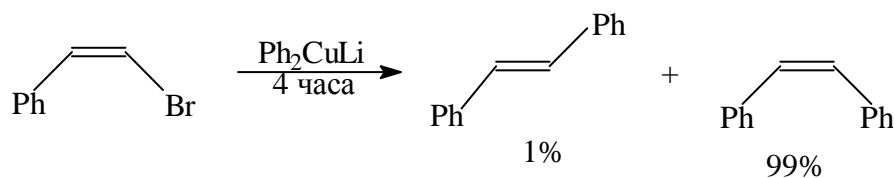
Поскольку в случае диалкилкупрата R_2CuLi в этих реакциях синтетически полезна лишь одна из двух групп R (см. выше), в случае сложных R лучше использовать гетерокупраты, например, на базе ацетиленидов:



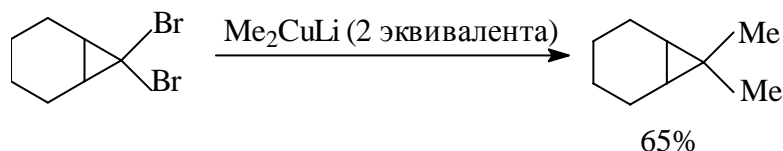
(ТНР - тетрагидропиранил)

Купраты эффективно сочетаются также с арил- и винилгалогенидами. Эта реакция идет стереоселективно: конфигурация алкенильного фрагмента сохраняется:

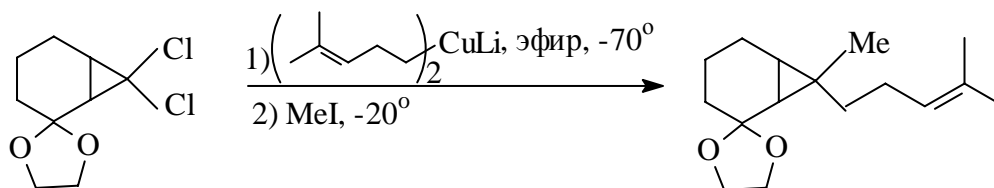




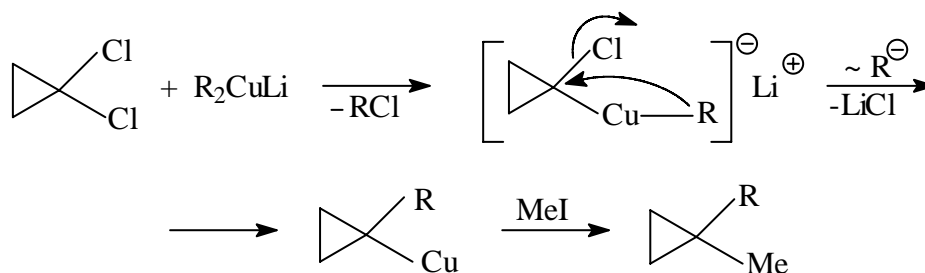
Органокупраты представляют большую ценность как реагенты, способные замещать атомы галогена в гем-дигалогенидах, что особенно важно для синтеза производных циклопропана, например:



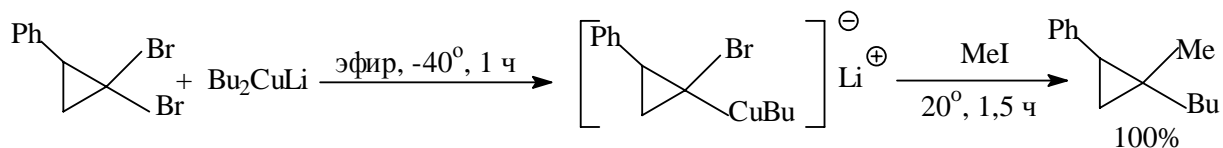
Если в этой реакции использовать 1 эквивалент органокупрата с последующим действием алкилиодида, то можно заместить атомы галогена в гем-дигалогениде на две различные группы.



В данном случае реакция происходит, вероятно, по следующей схеме:

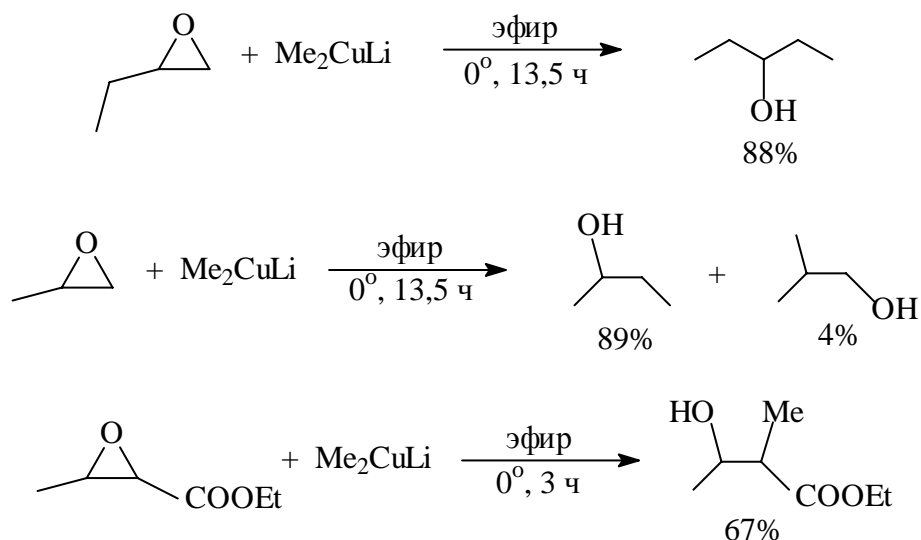


Аналогично получается 1-бутил-1-метил-2-фенилциклопропан.

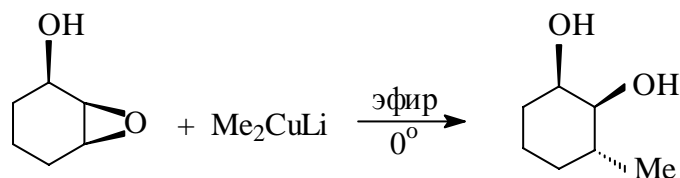


Органокупраты являются превосходными реагентами для создания новой С-С связи на базе эпоксидов. Оксирановый цикл раскрывается при этом с высокой

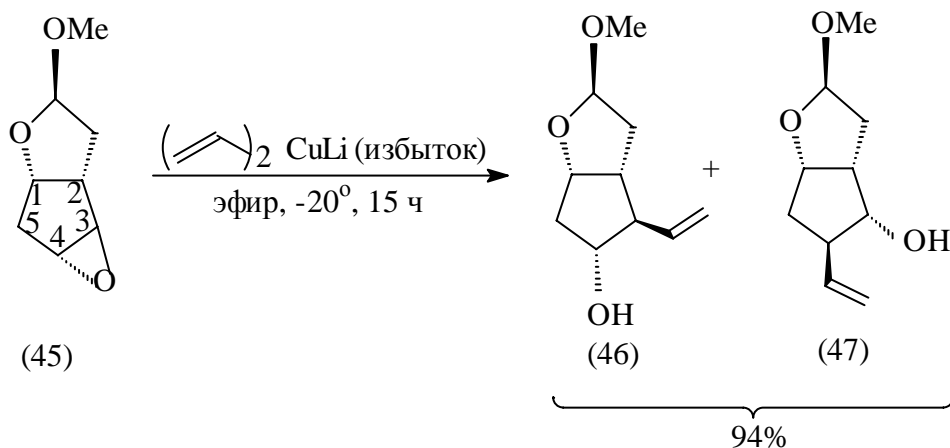
региоселективностью, превосходящей селективность раскрытия цикла под действием магний- и литийорганических соединений.



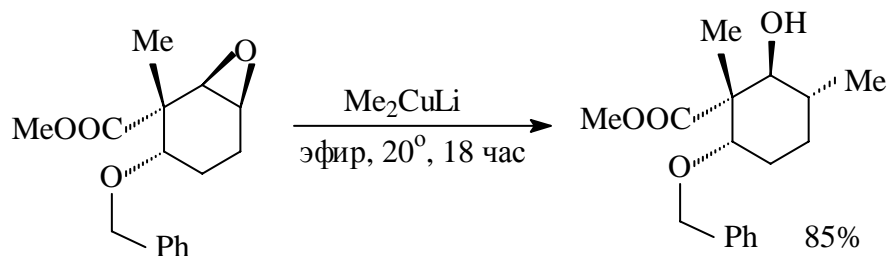
В этой реакции не наблюдаются побочные процессы, которые часто сопровождают реакции оксиранов с другими металлоорганическими реагентами. Как и в других реакциях, протекающих по механизму S_N2 , купрат атакует наименее пространственно затрудненный атом углерода эпоксидного цикла. При одинаковой пространственной доступности атака идет по тому атому углерода С, на котором дефицит электронной плотности больше (примеры см. выше). В реакции органокупратов с оксиранами происходит обращение конфигурации атакуемого атома углерода.



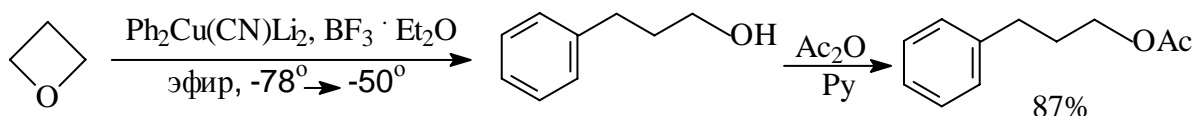
Высокая региоселективность в реакции оксиранов с органокупратами позволила И.Кори разработать удобный метод синтеза соединения (46) – важного промежуточного вещества в синтезе простагландинов.



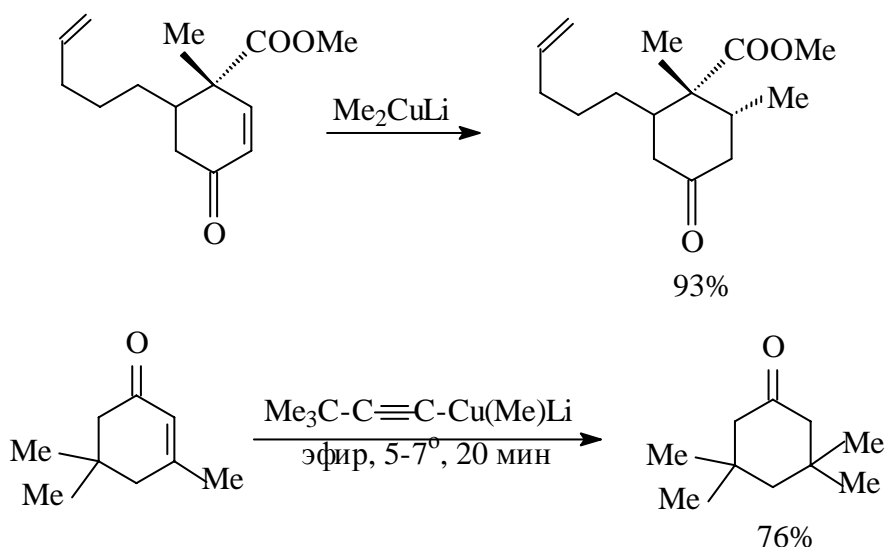
Эпоксид (45) атакуется дивинилкупратом лития предпочтительно по атому С3, так как в образующемся при этом спирте (46) отсутствует напряжение, вызванное цис-расположением ОН-группы и соседней с ней связи С-С, как в изомере (47). Соединения (46) и (47) образуются в данной реакции в соотношении 81:19, что гораздо лучше, чем в реакциях эпоксида (45) с другими металлоорганическими соединениями. Высокая региоселективность, обусловленная большей стерической затрудненностью одного из двух атомов углерода эпоксида, наблюдается в следующей реакции:



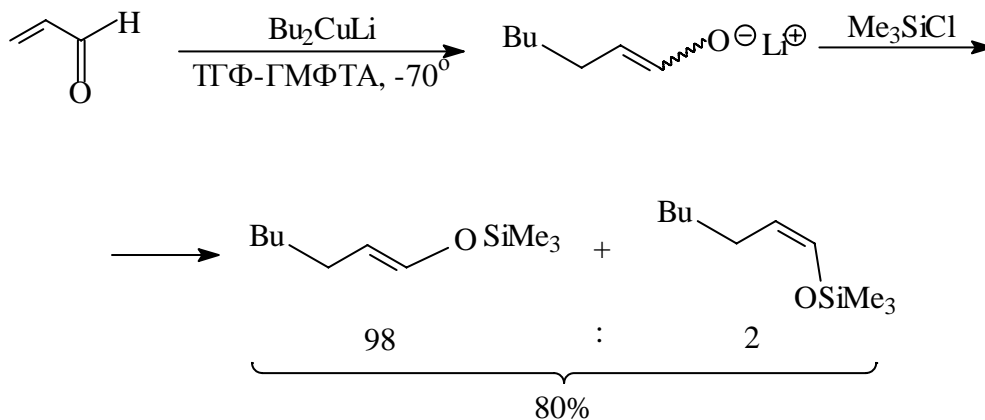
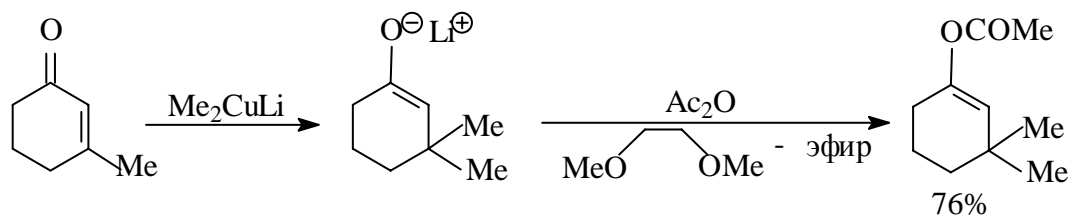
Органокупраты раскрывают также оксетановый цикл. Правда, при этом требуется содействие кислоты Льюиса – BF_3 :



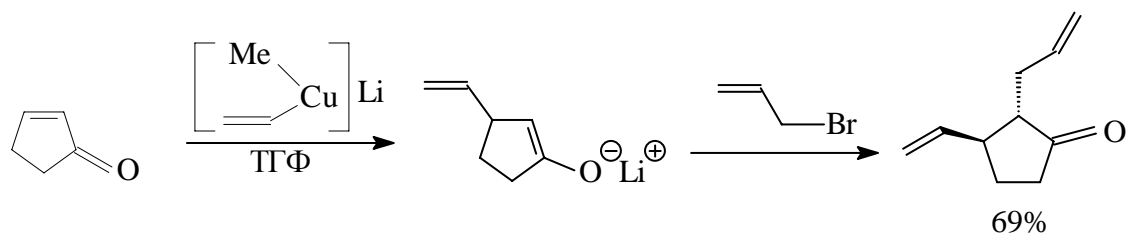
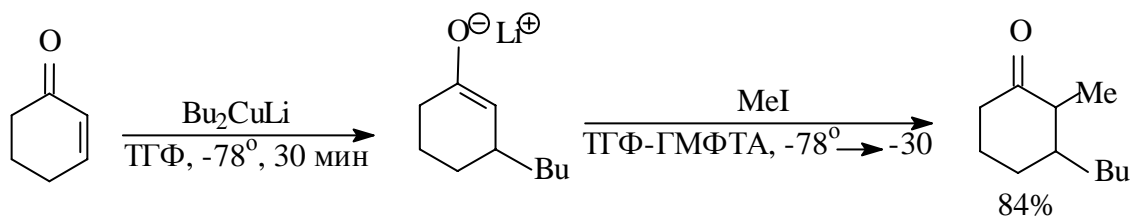
II. Наиболее важны органокупраты как реагенты, которые в реакциях с α,β -непредельными альдегидами и кетонами дают почти исключительно продукты 1,4-присоединения:



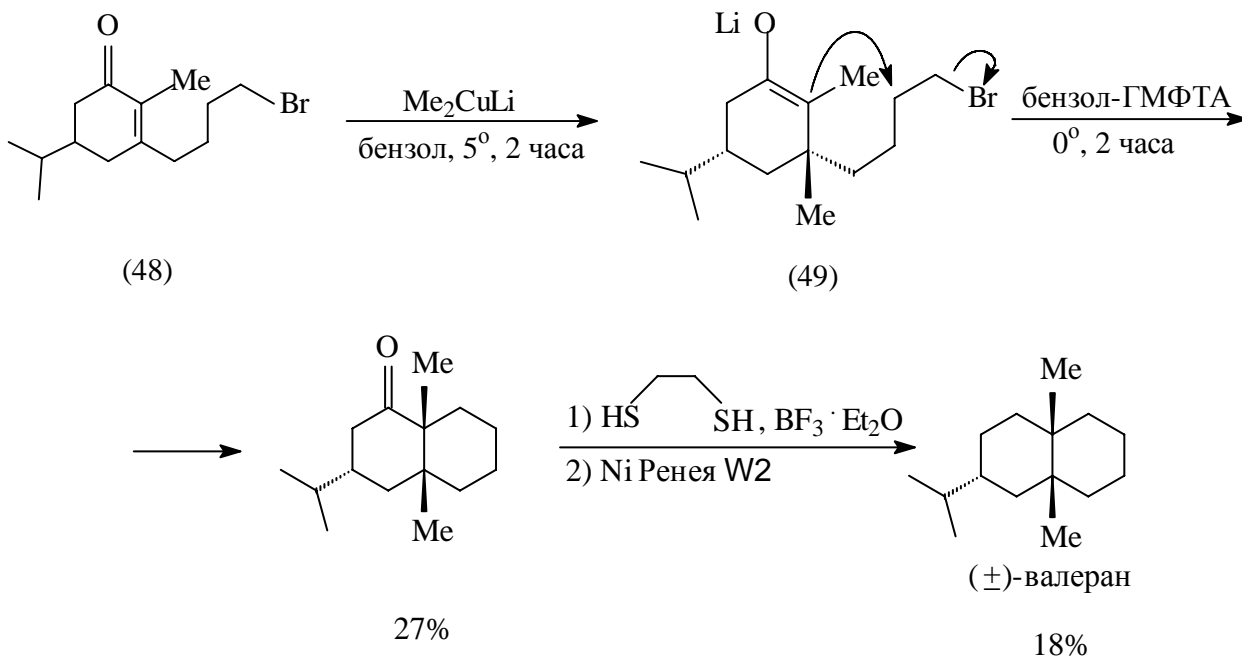
Первоначальным продуктом реакции является в этом случае енолят, который можно превратить в эфир енола, например:



Енолят лития, образующийся в результате присоединения органокупрата, можно алкилировать по атому углерода, добиваясь при этом существенного усложнения углеродного скелета.

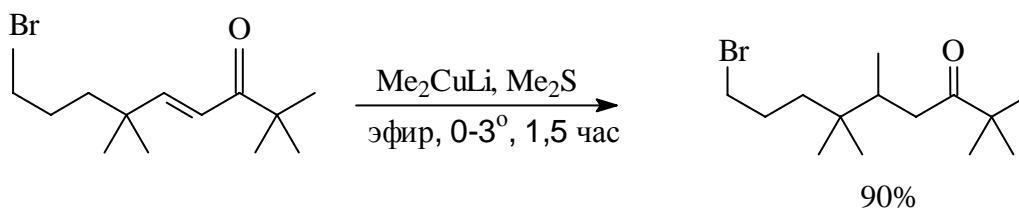


Таким путем за счет внутримолекулярного алкилирования был создан углеродный скелет молекулы сесквитерпена – валерана.

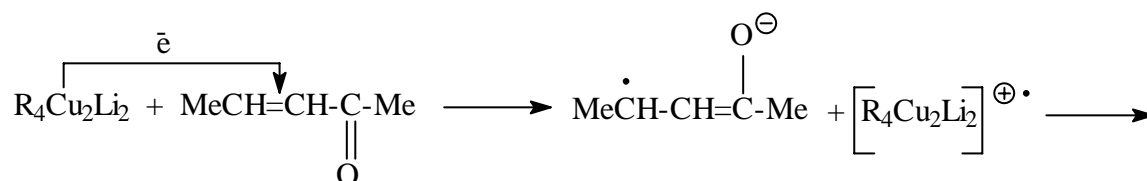


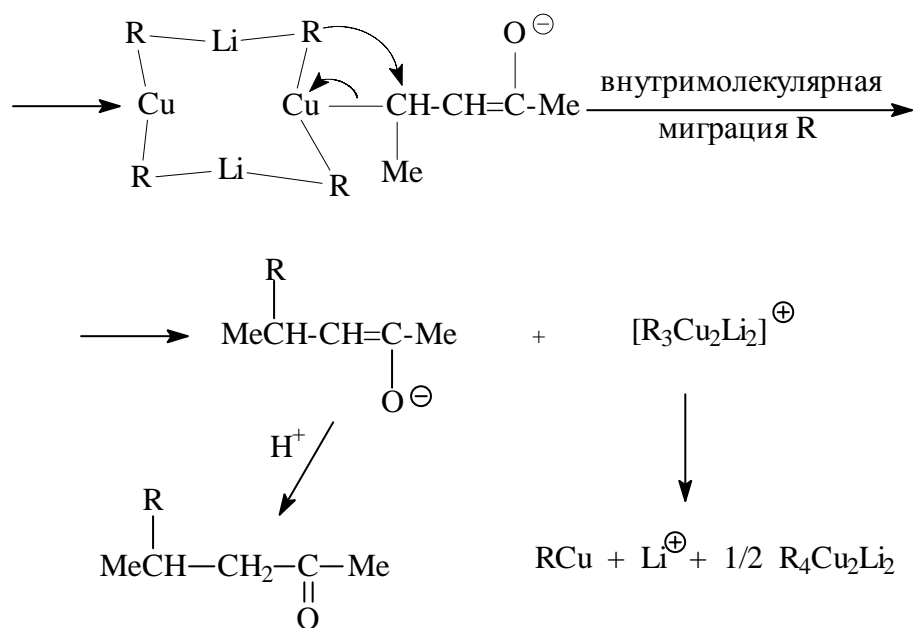
Стереохимический результат реакции в данном случае объясняется тем, что объемный реагент ($\text{Me}_4\text{Cu}_2\text{Li}_2$) атакует молекулу (48) таким образом, чтобы метильная группа оказалась как можно дальше от объемной изопропильной группы. В результате метильная и изопропильная группы в еноляте (49) оказываются в транс-положении по отношению друг к другу. Поэтому 4-бромбутильный фрагмент молекулы (49) оказывается в цис-положении по отношению к группе $\text{Me}_2\text{CH-}$ и атакует енол “снизу”.

Если в молекуле α,β -непредельного кетона имеется атом галогена, то в первую очередь идет присоединение по Михаэлю. Галоген при этом не затрагивается.

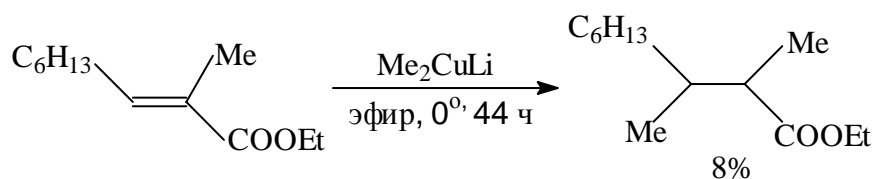


Для реакции присоединения органокупратов к α,β -непредельным карбонильным соединениям предложен радикальный механизм, включающий первоначальный перенос электрона с молекулы органокупрата на енон:

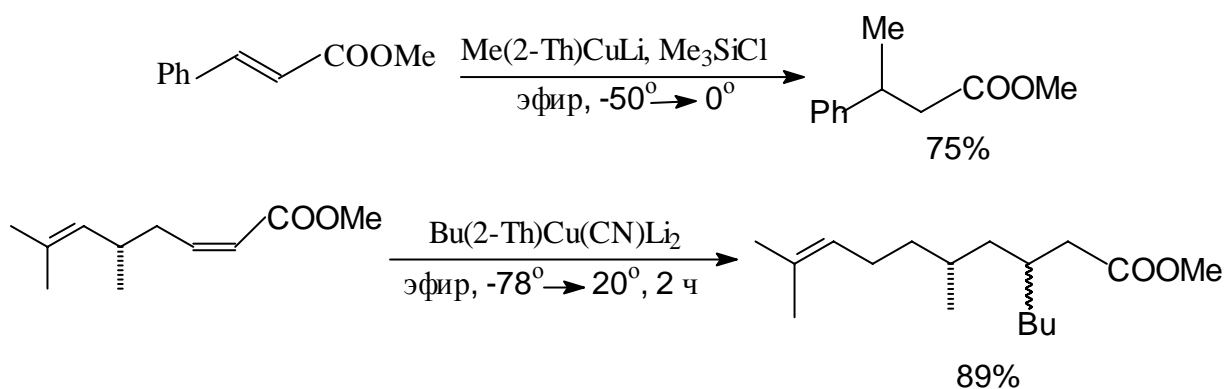




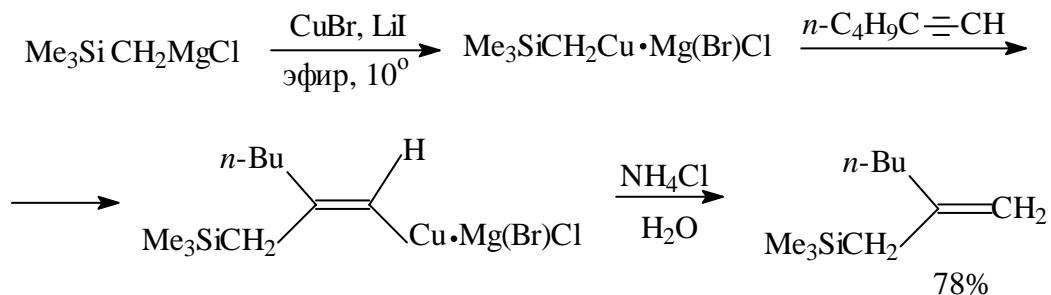
В отличие от непредельных альдегидов и кетонов, эфиры α,β -непредельных карбоновых кислот реагируют с органокупратами очень вяло:



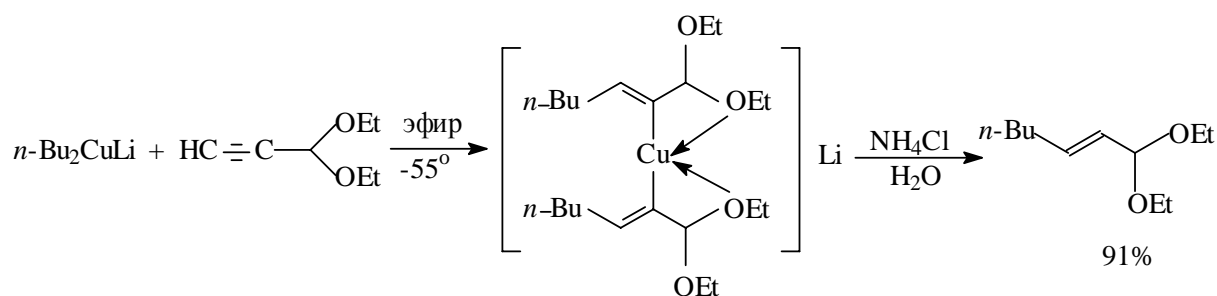
Лучшие результаты получаются при проведении реакции в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ или при использовании тиенилкупратов:



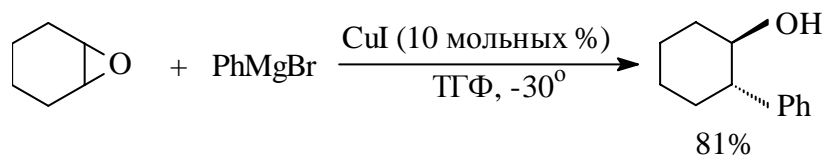
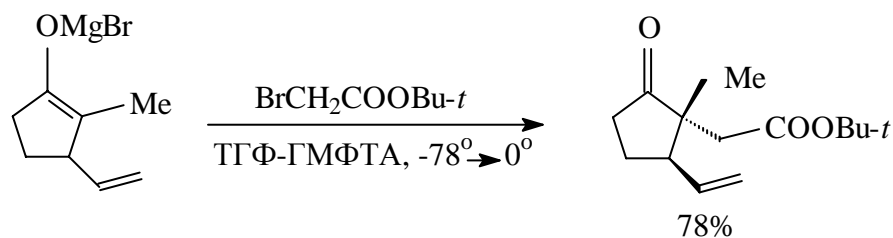
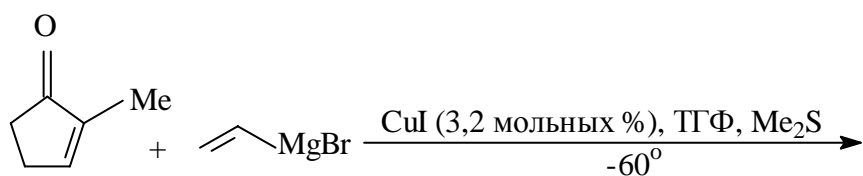
III. Весьма полезным для синтеза является взаимодействие органокупратов с алкинами. При этом происходит син-присоединение купрата по тройной связи углерод-углерод, и образуется Z-алкенилкупрат:

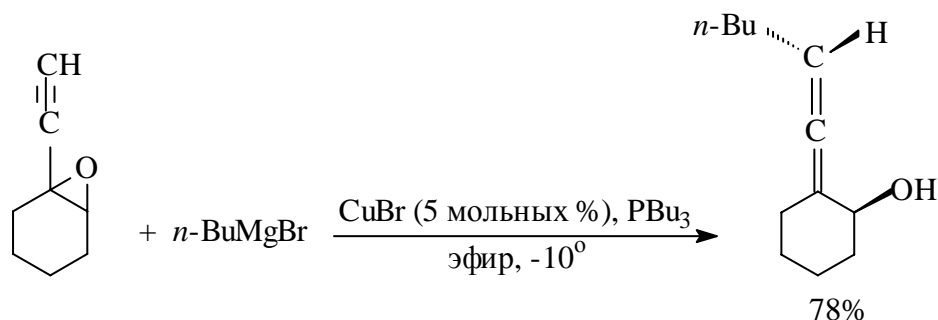
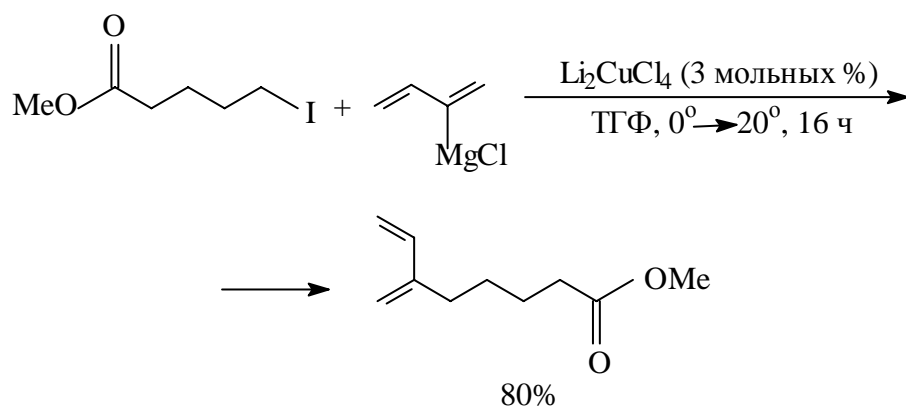


Если терминальный алкин содержит группу, способную к координации с металлом, направление присоединения купрата обращается, например:



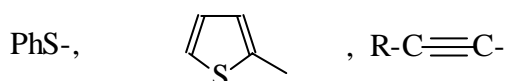
Реакции, включающие промежуточное образование купратов типа R_2CuMgX (41), могут быть проведены как каталитические процессы. В качестве катализаторов используются $(\text{CuBr})_n$ и $(\text{CuI})_n$. Примеры таких реакций приведены ниже.



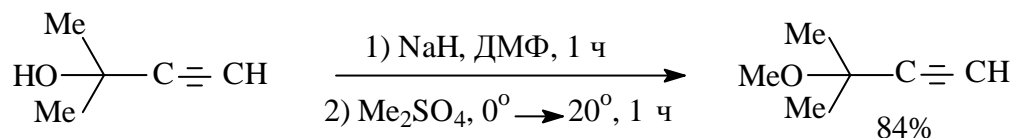


При планировании синтеза с участием органокупратов возникает вопрос: *какой медьорганический реагент из множества известных в настоящее время следует выбрать для проведения данной реакции?* Ответ зависит от многих факторов. Так, использование каталитических добавок солей меди при проведении 1,4-присоединения к α,β -непредельному альдегиду или кетону исключается в тех случаях, когда в молекуле присутствуют группы, чувствительные к магнийорганическому соединению.

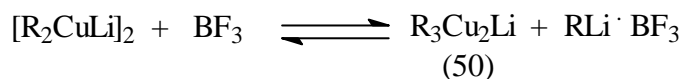
Другой аспект данного вопроса – насколько дорого обходится создание того фрагмента R, который необходимо ввести в субстрат? Если углеродный фрагмент R легко доступен (R = алкил, E- и Z- пропенил и т.п.), то целесообразно использовать в реакции гомокупраты R_2CuLi , R_2CuMgX или цианocupраты типа $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$. При этом потеряется половина содержащихся в купрате фрагментов R. Однако, если эти фрагменты дешевы, выбор определяется высокой реакционной способностью упомянутых органокупратов. В тех же случаях, когда фрагмент R дорог или на его создание расходуется много усилий, реагентами выбора становятся менее реакционноспособные гетерокупраты $\text{R}(\text{CN})\text{CuM}$. Природа металла M в купратах влияет на их реакционную способность: купраты лития $\text{R}(\text{X})\text{CuLi}$ более реакционноспособны, чем купраты магния, поэтому предпочтение отдают именно литиевым производным. В качестве группы R в гетерокупратах чаще всего используются следующие группы:



Прекрасным вариантом являются гетерокупраты на базе 3-метокси-3-метил-1-бутина, легко получаемого из дешевого сырья:

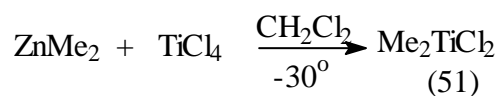


В тех же случаях, когда необходимо провести реакцию 1,4-присоединения к мало реакционноспособным α,β -непредельным карбоновым кислотам, их эфирам и амидам, предпочтительным является проведение реакции в присутствии эфирата трехфтористого бора. При взаимодействии гомокупратов Гилмана с $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ образуются купраты типа (50), обладающие очень высокой реакционной способностью.

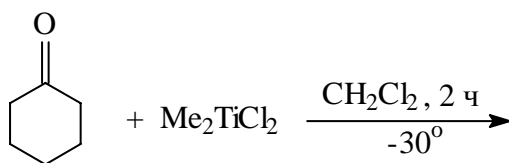


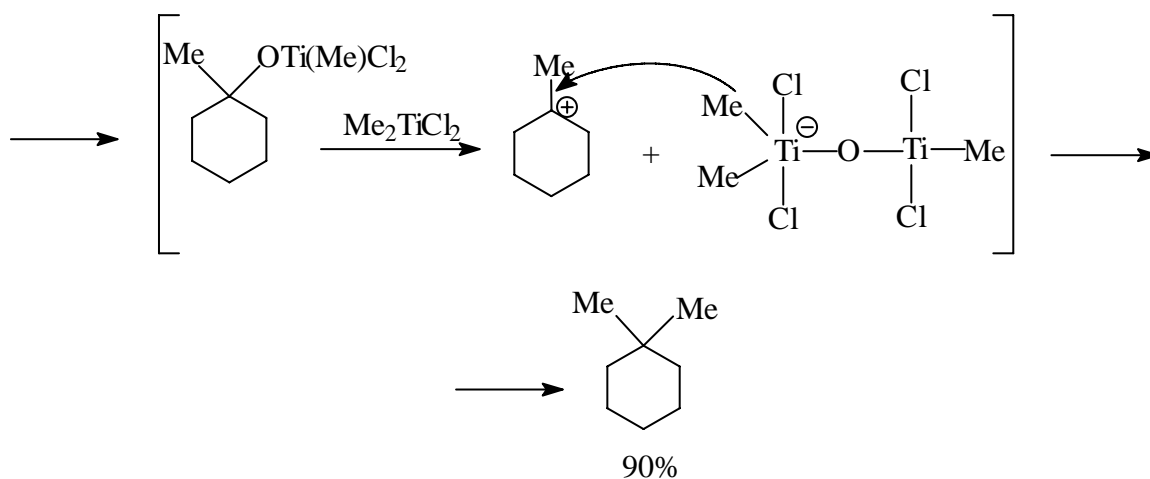
Создание связей С-С с помощью органических производных титана

Подобно литий- и магнийорганическим соединениям, которые присоединяются по карбонильной группе, с альдегидами и кетонами реагируют σ -металлоорганические производные титана(IV). Однако, в последнем случае реакция не останавливается на стадии присоединения, а приводит к замещению атома кислорода карбонильной группы на две алкильные группы. Реагент, используемый в этой реакции – диметилтитан-дихлорид (51) – получают *in situ*, не выделяя его, исходя из диметилцинка.

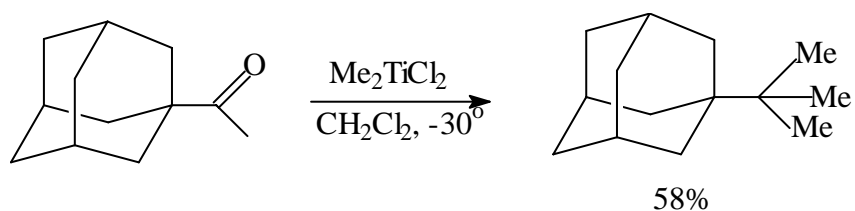


Реакция (51) с кетонами идет следующим образом:





Рассматриваемая реакция является удобным синтезом “*in one pot*” и применима к различным кетонам, например:

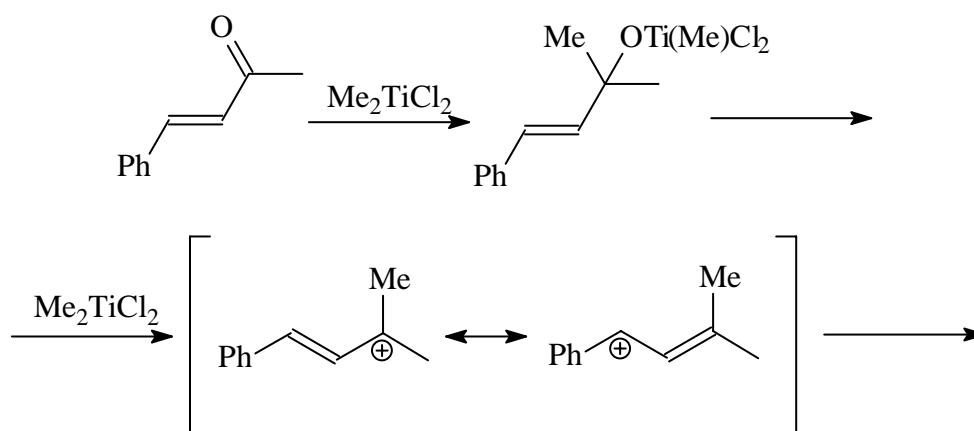


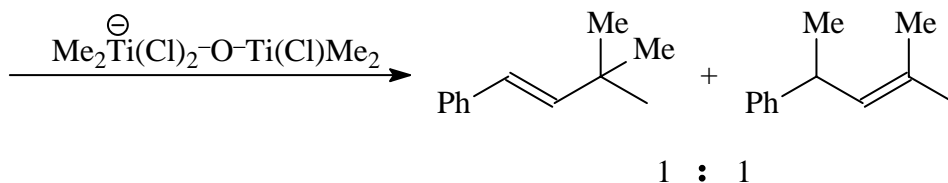
Наличие следующих групп не влияет на ход реакции:

Cl, Br, I, R-S-R, R-O-R, -C(O)OR

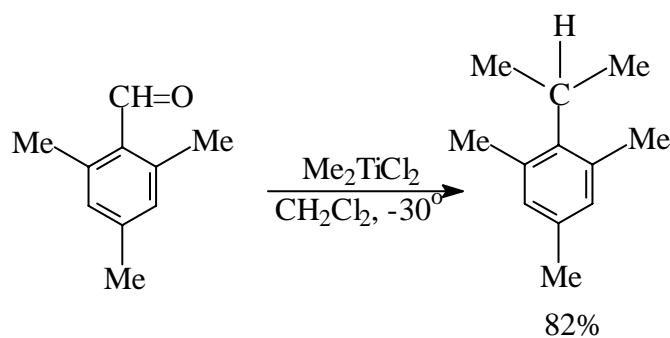
Однако, тиокетали ($R_2C(SR')_2$) реагируют с (51).

В случае α,β -непредельных кетонов получаются смеси благодаря промежуточному образованию амбидентного катиона аллильного типа:

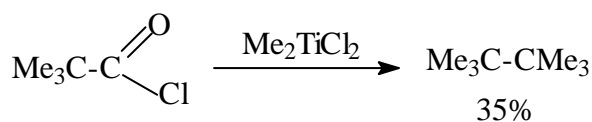




Аналогично кетонам реагируют ароматические альдегиды.

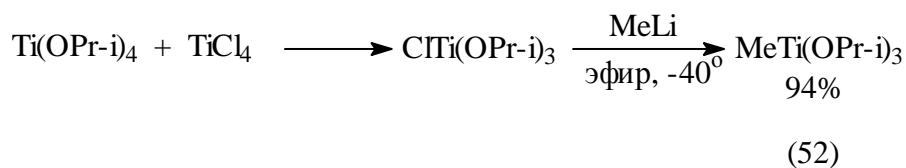


В реакцию вступают и хлорангидриды карбоновых кислот. При этом создается *трет-*бутильный фрагмент:

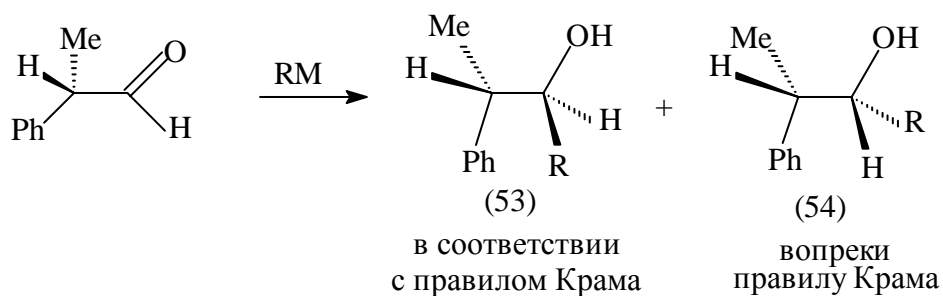



Титаноорганические соединения предоставляют прекрасные возможности для создания определенного стереосоотношения частей молекулы синтезируемого соединения, исходя из карбонильных соединений. Эти возможности обусловлены выраженной тенденцией атома Ti образовывать связи с атомом кислорода и, следовательно, координироваться с атомом кислорода карбонильной группы.

Производное титана (52), получаемое по схеме



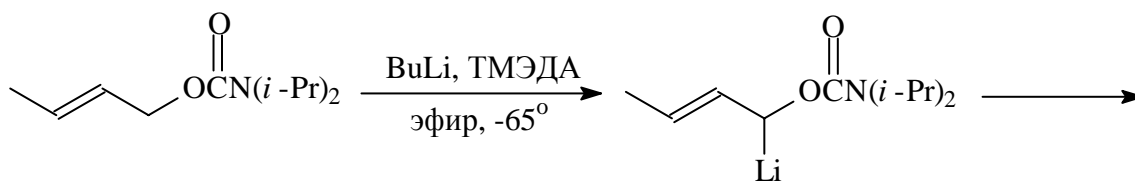
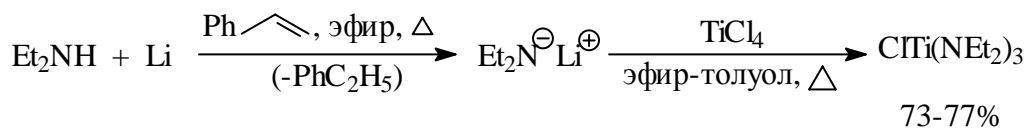
представляет собой случай соединения, которое присоединяется по карбонильной группе в соответствии с правилом Крама (см. стр.). Ниже приведены сравнительные данные для реакций присоединения разных металлоорганических соединений к 2-фенилпропаналю.

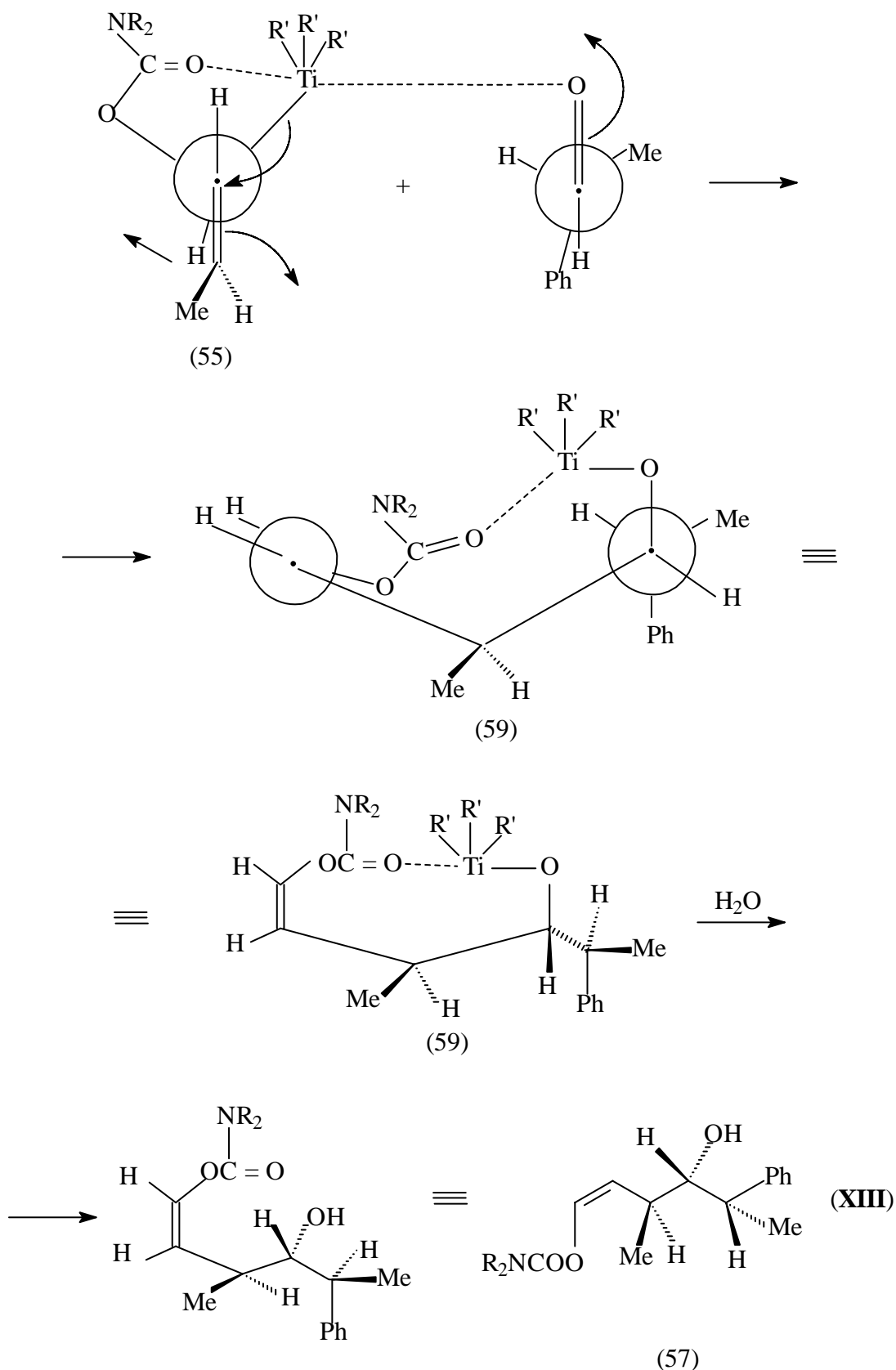


RM	(53) : (54)
MeMgBr	66 : 34
 MgCl	65 : 35
MeTi(OPr-i) ₃ (52)	90 : 10

Высокая стереоселективность в данном случае связана, в первую очередь, с большим объемом реагента (52).

Для проведения высоко стереоселективных реакций нашли применение соединения (55) и (56), представляющие собой гомоеноляты титана:

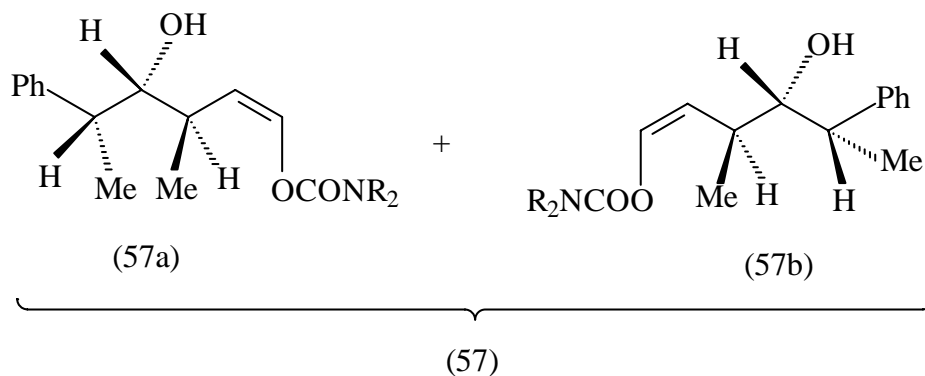




В ходе реакции реализуется изображенное на схеме взаимное расположение реагентов, при котором метильная группа соединения (55) удалена от фенильной группы 2-фенилпропаналя. Атом титана в процессе реакции координирован с атомами кислорода обеих карбонильных групп и при образовании алколята (59) увлекает за собой

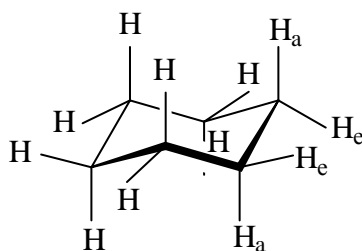
карбаматный фрагмент молекулы (55). Вследствие этого алкенильный фрагмент в молекуле (59) и, соответственно, (57) имеет Z-конфигурацию.

На приведенной выше схеме (XIII) изображен вполне определенный, а именно R-изомер 2-фенилпропаналя. Если взять S-изомер этого альдегида, то картина получится симметрично-противоположная. Поэтому реакция гомоенолята (55) с рацемическим 2-фенилпропаналем приведет к рацемату (57).

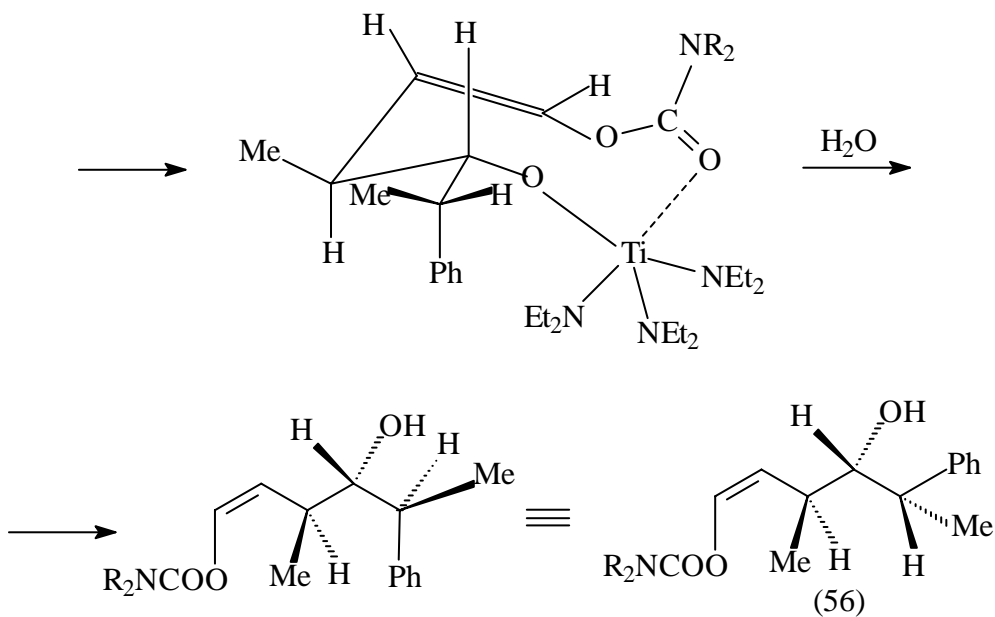
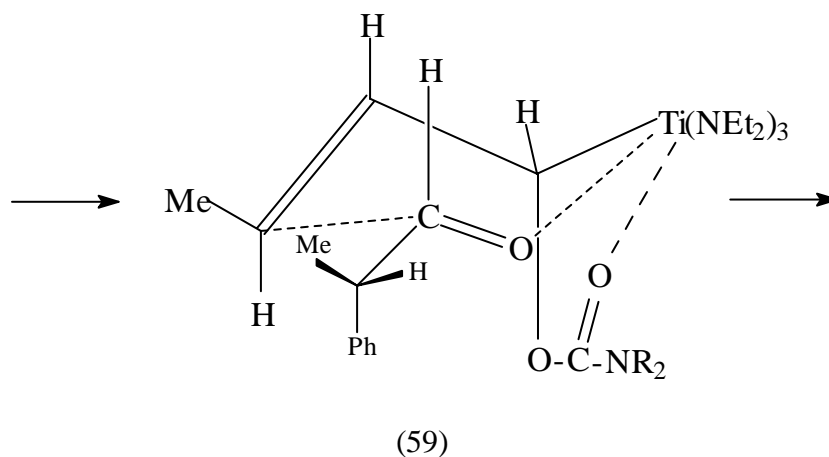
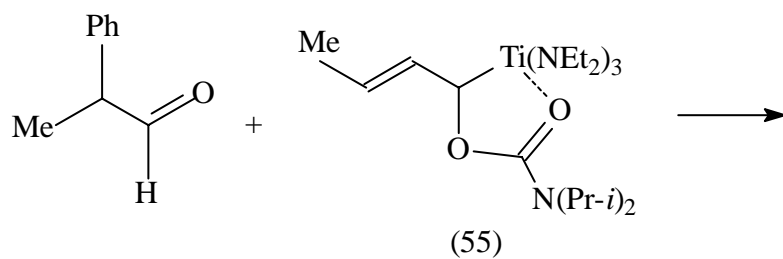


Соединения (57a) и (57b) являются энантиомерами: они отличаются абсолютными конфигурациями всех хиральных центров. Однако, относительная конфигурация соединений (57a) и (57b) одинакова и отличается от относительной конфигурации соединений (58). Поэтому соединения (57) и (58) являются диастереомерами по отношению друг к другу.

Для объяснения диастереоселективности в реакции (XII) можно использовать и другой подход, отличный от схемы (XIII). Этот подход называется *моделью Циммермана-Трэкслера*. В этом подходе переходное состояние в реакциях альдольного и гомоальдольного присоединения считается подобным циклогексану в конформации кресла:



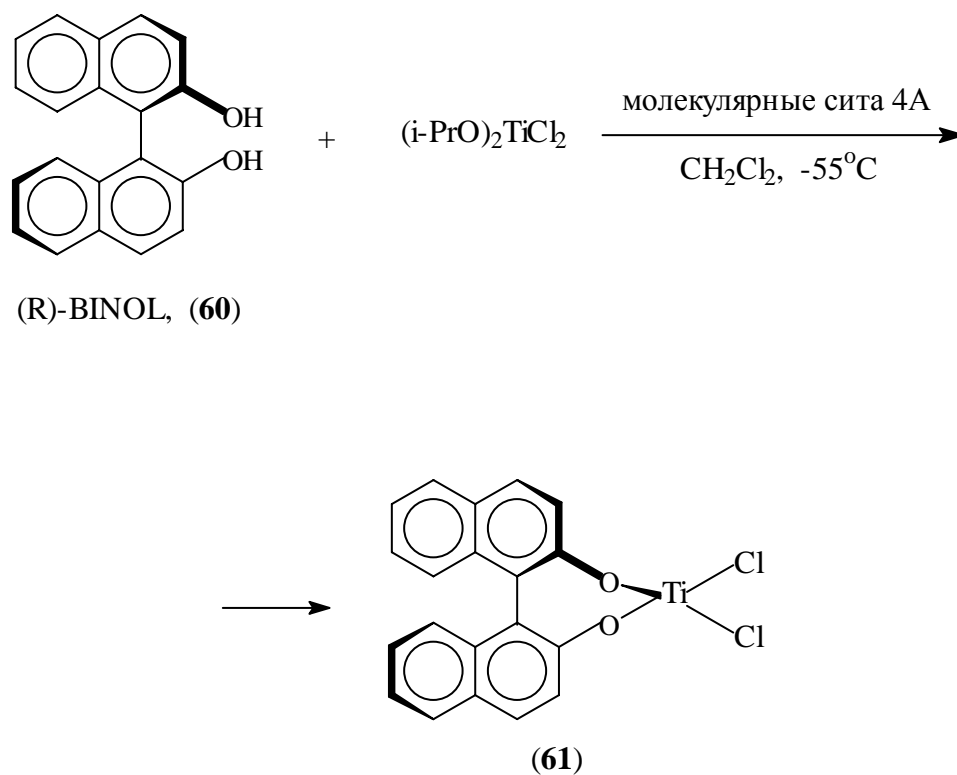
В качестве одной из сторон такого псевдоциклогексана выступает карбонильная группа. Радикал, связанный с СО-группой альдегида, занимает при этом экваториальное (точнее – псевдоэкваториальное) положение. При таком положении этого радикала стерические затруднения в переходном состоянии минимальны.



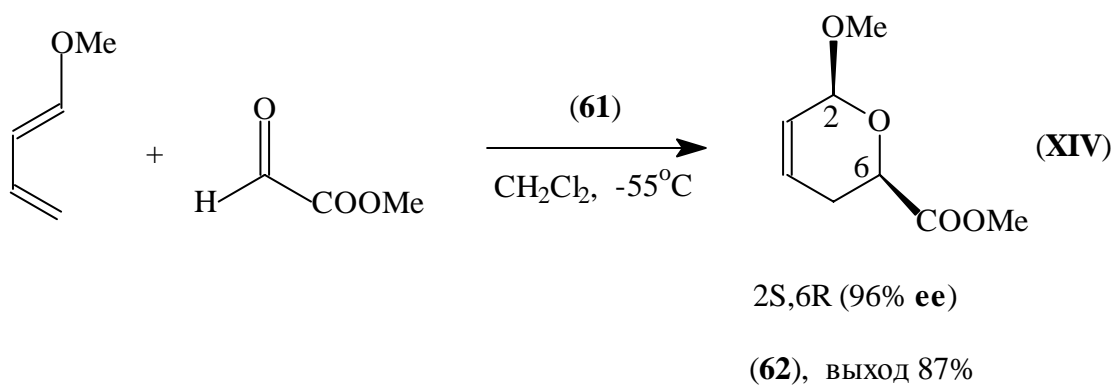
Комплексы титана(IV) нашли широкое применение в асимметрическом синтезе. Выше был рассмотрен пример диастереоселективного синтеза (гомоальдольное присоединение). Комплексы титана с *хиральными лигандами* используются для **энантиоселективного синтеза**. В ходе такого синтеза преимущественно получается один из энантиомеров. Приведем один из многочисленных примеров*, а именно

* Другой пример энантиоселективного синтеза – энантиоселективное эпоксилирование по Шарплессу - описан в части 1-2 настоящего пособия (стр.142).

энантиоселективный вариант реакции Дильса-Альдера, катализируемой хиральным комплексом титана(IV). Исходный комплекс (61) получают, исходя из хирального бидентатного лиганда, известного под названием (R)-BINOL (60).



Комплекс (61) катализирует гетеро-реакцию Дильса-Альдера, в которой диенофилом служит метиловый эфир глиоксиловой кислоты (за счет альдегидной группы). Основным продуктом этой реакции является энантиомерно чистое соединение (62).



Указанная в скобках величина энантиомерного избытка, ee (от англ. “enantiomeric excess”) в процентах – это показатель энантиомерной чистоты продукта. Величина ee вычисляется следующим образом:

$$ee = \frac{M - m}{M + m} \cdot 100\%, \quad (XV)$$

где M - масса преобладающего энантиомера,
m - масса минорного энантиомера

В реакции (XIV) преимущественно образуется один энантиомер соединения (62), а именно (2S,6R). Его изомер, (2R,6S), является минорным продуктом. Соотношение этих энантиомеров легко вычислить на основании формулы (XV) и величины ee:

$$(2S,6R) : (2R,6S) = 1 : \frac{0,04}{1,96} = 100 : 2$$

Стереоселективность рассматриваемой реакции вызвана тем, что пространственные особенности хирального комплекса (61) лучше соответствуют переходному состоянию, приводящему к изомеру (2S,6R), нежели к изомеру (2R,6S). Принято говорить, что комплекс (61) вызывает *асимметрическую индукцию* в реакции (XIV).

Органические комплексы титана играют важную роль в современном органическом синтезе. Еще один пример применения производных титана(IV) в синтезе – использование так называемого реагента Теббе для олефинирования карбонильных соединений – будет рассмотрен в части 4 настоящего пособия.