

УДК 547.26 : 568.1; 547.561 : 565

УСПЕХИ ХИМИИ АМБИДЕНТНЫХ ЕНОЛЯТ- И ФЕНОЛЯТ-ИОНОВ

O. A. Рeутов, A. L. Куриц

*Рассмотрена реакционная способность амбидентных енолят- и фено-
лят-ионов в реакции алкилирования. Показано, что направление реакции
С- и О-алкилирования амбидентного аниона определяется строением ал-
кильной и уходящей групп алкилирующего агента, природой растворителя
и типом противоиона. Подробно проанализировано влияние каждого из
этих факторов на двойственную реакционную способность енолятов кар-
бонильных, β -дикарбонильных соединений и сложных эфиров, а также фе-
нолятов и нафтолятов.

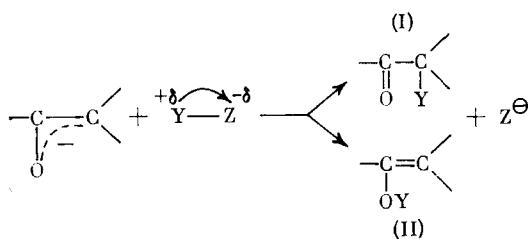
Библиография — 160 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1964
II. Зависимость направления реакций алкилирования от природы катиона	1965
III. Влияние растворителя на соотношение продуктов С- и О-алкилирования	1970
IV. Зависимость протекания реакции от строения электрофильного агента	1977
V. Влияние природы амбидентного аниона	1987

I. ВВЕДЕНИЕ

Енолят-ионы являются самым важным типом амбидентных анионов. Без преувеличения можно утверждать, что енолят-ионы относятся к клю-
чевым реагентам органического синтеза. Когда возникает задача создать
новую углерод-углеродную связь, химик-органик чаще всего обращается к большой группе реакций (алкилирование, ацилирование, альдольная и сложноэфирная конденсации, конденсации Дикмана и Михаэля) ще-
лочных енолятов. С другой стороны, енолят-ионы, как типичные пред-
ставители класса амбидентных анионов, в реакциях с электрофильными агентами должны проявлять двойственную реакционную способность, образуя не только продукты С-замещения (I), но и продукты О-замеще-
ния (II). Тем не менее до середины 60-х годов было известно не более



трех-четырех примеров О-алкилирования щелочных енолятов карбониль-
ных, β -дикарбонильных соединений и сложных эфиров. Только в послед-
нее десятилетие было начато систематическое изучение факторов, опре-
деляющих направление реакции енолят-ионов. Это стало возможным,
во-первых, с появлением точных методов анализа состава реакционной

смеси (ГЖХ и ПМР-спектроскопия), и, во-вторых, с внедрением в практику органического синтеза диполярных аprotонных растворителей. Реакции бимолекулярного нуклеофильного замещения между анионами и нейтральными молекулами — алкилирование енолят-ионов в диполярных аprotонных растворителях протекают намного быстрее, чем в протоно-донорной среде. Это различие в первую очередь обусловлено слабой сольватацией анионов в диполярных аprotонных растворителях. Для многих енолят-ионов в таких растворителях, как моноглим, диметилформамид и диметилсульфоксид, впервые удалось провести реакции O-алкилирования. В общем случае направление реакции енолят-иона определяется следующими основными факторами: 1) природой противоиона; 2) характером растворителя; 3) природой электрофильного агента; 4) строением амбидентного аниона.

Ниже будет последовательно рассмотрено влияние каждого из упомянутых факторов на соотношение C- и O-продуктов алкилирования металлических производных карбонильных, β -дикарбонильных соединений и сложных эфиров. Количественный анализ продуктов реакции осуществлялся в работах последних 10—15 лет, и этим исследованиям будет уделено основное внимание. Амбидентные фенолят-ионы во всех отношениях являются ближайшими аналогами енолят-ионов. Для того чтобы подчеркнуть родство этих двух классов амбидентных анионов, включены данные по C- и O-алкилированию фенолят-ионов.

II. ЗАВИСИМОСТЬ НАПРАВЛЕНИЯ РЕАКЦИИ АЛКИЛИРОВАНИЯ ОТ ПРИРОДЫ КАТИОНА

Важным фактором, оказывающим влияние на соотношение продуктов алкилирования металлических енолятов и фенолятов, является природа катиона. Наиболее подробно изучено влияние природы щелочного катиона на соотношение C/O-изомеров. В этом случае проблема по сути дела сводится к решению вопроса о состоянии этих солей в растворе. Щелочные еноляты в растворе могут находиться в виде ассоциатов ионных пар различной степени агрегирования, а в достаточно основном и полярном растворителе — в виде мономерных ионных пар различного типа и в виде свободных ионов. Естественно, что определяющее влияние на положение равновесия между различными формами ионных частиц оказывает природа растворителя. Степень ассоциации ионных пар зависит также от размера, плотности заряда и жесткости катиона и аниона. Алкоголяты натрия и калия образуют, например, ассоциаты типа $(ROM)_n$, даже в таком основном и полярном растворителе, как ДМСО^{1,2}. Степень ассоциации в менее полярной среде, а также для катионов небольшого размера и высокой плотности заряда (Li^+ , Mg^{2+} и др.) еще выше²⁻⁵. В отношении тенденций к самоассоциации щелочные еноляты занимают промежуточное положение между алкоголятами и щелочными солями карбанионов, которые мономерны в растворителях, эффективно координирующих щелочные катионы⁶. Молекулярный вес Na-соли n-бутилмалонового эфира (в 0,1 н растворе в бензоле) превышает 11 000, что соответствует образованию монодисперсной мицеллы из 40—50 мономерных ионных пар этой соли, т. е. почти коллоидной частицы^{7,8}. Однако в более полярной и, что важнее, основной среде степень ассоциации резко уменьшается. Так, Na-соль бутирофенона в эфире существует в виде тримерного ассоциата ионных пар⁹, а в ДМЭ¹⁰ степень ассоциации еще ниже. Небольшие добавки диполярных аprotонных растворителей, таких как ДМФ^{8,11}, ДМСО¹², гексаметапол (ГМФТ)¹³, к растворам щелочных енолятов в малополярных средах, разрушают ионные ассо-

циаты вплоть до образования мономерных ионных пар. Тот же эффект достигается введением сильных комплексообразующих агентов: полиглинов и макроциклических полиэфиров¹⁴. В диполярных аprotонных растворителях при концентрациях ниже 0,2 М щелочные еноляты (за исключением Li-солей) практически не ассоциированы. В ионной паре щелочного енолята катион координируется с жестким кислородным центром енолят-иона, причем электростатическое взаимодействие двух противоположно заряженных ионов усиливается по мере уменьшения радиуса и увеличения плотности заряда в ряду $Cs^+ < Rb^+ < K^+ < Na^+ < Li^+$, т. е. с увеличением жесткости катиона. Ассоциация ионов оказывает сильное влияние на реакционную способность аниона. Электростатическое взаимодействие между ионами в ионной паре в средах умеренной полярности весьма значительно; свободный ион, как правило, оказывается наиболее реакционноспособной частицей, поэтому ассоциация ионов вызывает значительное понижение нуклеофильной реакционной способности. Для амбидентных анионов ассоциация катионов с одним из реакционных центров вызывает непропорциональное уменьшение, нуклеофильности обоих реакционных центров. В ионной паре енолят-ионов щелочной катион ассоциирован с жестким кислородным центром, что приводит к увеличению доли продукта C-алкилирования ионной пары по сравнению со свободным анионом.

Особенно сильно возрастает отношение С/О-изомеров при ассоциации ионных пар в димеры, тримеры и более крупные агрегаты. Агломерация ионных пар, несомненно, является главной причиной, обусловливающей образование исключительно продуктов C-алкилирования и C-ацилирования щелочных енолятов карбонильных и β -дикарбонильных соединений в бензоле, диоксане, петролейном эфире и других неполярных и малоосновных растворителях. В общем случае при алкилировании щелочных енолятов в аprotонной среде соотношение С/О-изомеров должно уменьшаться в ряду $Li^+ > Na^+ > K^+ > Rb^+ > Cs^+ > NR_4^+$, и этот эффект должен сглаживаться при переходе к растворителям более высокой основности и полярности.

Куртин с сотр.¹⁵ показали, что при алкилировании 2,6-диметилфенолятов натрия и калия аллилбромидом в эфире соотношение диенон/эфир уменьшается от 1 до 0,5 при замене Na^+ катионом калия. Подробное изучение влияния природы катиона в реакции алкилирования фенолятов выполнено на примере солей β -нафтола¹⁶ (табл. 1).

ТАБЛИЦА I
Алкилирование солей β -нафтола бензилбромидом

Катион	Растворитель	Общий выход, %	Относительный выход, %	
			О-изомер	С-изомер
K^+	Диоксан; 100°	46	58	42
Na^+	Диоксан; 100°	49	48	52
Li^+	Диоксан; 100°	47	47	53
$MgBr^+$	Диоксан; 100°	64	—	100
K^+	Спирт — бензол (1:1)	47	84	16
NMe_4^+	Спирт — бензол (1:1)	50	91	9

Выход О-изомера увеличивается в ряду $MgBr^+ \ll Na^+ < K^+ < N(CH_3)_4^+$; обращает на себя внимание образование исключительно продукта C-алкилирования для β -нафтолята магния. Увеличение доли

продукта О-алкилирования для енолятов тетраалкиламмония было отмечено Несмеяновым и Сазоновой при метоксиметилировании щелочных производных β,β -дифенилпропиомезитилена¹⁷. При алкилировании насыщенного амиаком ацетоуксусного эфира (АУЭ) хлорацетоном в эфире Хард и Уилкинсон обнаружили лишь О-изомер; при взаимодействии этого же агента с Na-АУЭ в спирте образуется продукт только С-алкилирования¹⁸. Заметное увеличение соотношения С/О-изомеров с 3,4 до 7,7 наблюдалось и при алкилировании щелочных солей диамиона бензофенона иодистым метилом в жидком аммиаке при замене противоиона калия на натрий¹⁹. Влияние катиона щелочного металла изучено также для реакции алкилирования енолятов циклических β -кетоэфиров этиловым эфиром α -бромпропионовой кислоты в бинарной смеси ДМФ — бензол (2 : 5)²⁰. Полученные данные свидетельствуют о том, что для всех β -кетоэфиров, независимо от размеров цикла, выход продукта О-алкилирования повышается в ряду катионов $\text{Li}^+ < \text{Na}^+ < \text{K}^+$. Наиболее резко отношение О/С-изомеров возрастает при переходе от натриевого енолята 2-карбэтоксициандона-1 к калиевому.

В диполярных аprotонных растворителях, в которых щелочные енолаты частично диссоциированы, эффект щелочного катиона выражен весьма слабо^{21—24}. Так, например, соотношение С/О-изомеров продуктов алкилирования щелочных енолятов ацетилацетона (AcAc) этилтозилатом в ГМФТ при 20° (за исключением соли лития) практически не зависит от природы противоиона²⁴. Это соотношение не изменяется также при уменьшении концентрации енолята и при замене ГМФТ другим растворителем, содержащим фосфиноксидную группировку (диафос, меди-фос). При замене этилтозилата бромистым и, особенно, иодистым этилом выход 2-этоксипентен-2-она-4 резко снижается, но остается постоянным для Na-, K- и NBu₄-енолятов. Это означает, что реагирующей частицей является «свободный» анион AcAc. В более дифференцирующем растворителе (ДМФ) относительный выход продукта О-алкилирования увеличивается в ряду катионов: $\text{Li}^+ < \text{Na}^+ < \text{K}^+ \sim \text{Cs}^+$, т. е. в реакции принимают участие не только ион, но и ионные пары ацетилацетонатов.

Доля продукта О-алкилирования енолятов особенно резко увеличивается при переходе к четвертичным аммониевым енолятам, для которых отмечено образование продуктов О-алкилирования NBu₄-енолятов АУЭ, AcAc и бензоилмалонового эфира даже в такой слабоосновной среде как хлороформ и хлористый метилен^{25—27}.

Необычный характер влияния противоиона наблюдается в реакции алкилирования щелочных енолятов 2-карбэтоксицикlopентанона в ДМСО²⁸. Na-енолят при алкилировании изопропилиодидом или бромистым бутилом неожиданно образует значительно большее количество О-изомера, чем K-енолят. Эти данные находятся в резком противоречии с данными других работ по влиянию катиона на соотношение С- и О-изомеров в аprotонной среде. Если предположить, что основной реакционноспособной частицей в данном случае является ионная пара щелочного енолята, то различное поведение натриевого и калиевого енолята должно быть связано с различной степенью сольватации катиона в ионных парах. Ионная пара Na-енолята может оказаться более реакционноспособной, поскольку ДМСО более эффективно координируется с катионом натрия, чем с катионом калия²⁹.

Строго говоря, все приведенные выше данные дают лишь качественную и весьма поверхностную картину влияния щелочного катиона на соотношение С/О-изомеров в продуктах реакции. Это соотношение определяется по крайней мере двумя процессами с участием свободного енолят-иона и ионных пар (а в некоторых случаях возможно и их агломер-

ТАБЛИЦА 2

Катион	$(C/O)_{набл}$	$(C/O)_п$	$(C/O)_{иона}$	Катион	$(C/O)_{набл}$	$(C/O)_п$	$(C/O)_{иона}$
Li^+	5,9	5,0	6,0	K^+	4,4	2,63	6,0
Na^+	3,5	2,1	6,0	Bipy*	5,0	4,1	6,0

* Віру — катион бис-піперидинія.

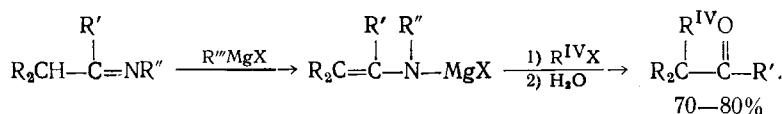
ратов) и относительным вкладом каждого процесса. Для количественной характеристики влияния катиона необходимо определить величину $(C/O)_п$ — соотношение изомеров при алкилировании ионной пары щелочного енолята. Величины $(C/O)_{набл}$ и $(C/O)_п$ могут, в принципе, достаточно сильно различаться. В табл. 2 приведены значения величин $(C/O)_{набл}$, $(C/O)_п$ и $(C/O)_{иона}$ для алкилирования щелочных солей метилового эфира 3-оксибензофuran-2-карбоновой кислоты иодистым метилом в метаноле³⁰. Данные, представленные в табл. 2, наглядно демонстрируют существенные различия этих двух величин в зависимости от природы противоиона; вместе с тем нетрудно заметить, что общая последовательность изменения величин $(C/O)_п$ и $(C/O)_{набл}$ от природы противоиона не меняется. Это обстоятельство очень существенно, поскольку дает основание предположить, что величина $(C/O)_{набл}$ может служить критерием при оценке влияния природы катиона на двойственную реакционную способность щелочных енолятов. Данные табл. 2 выявляют также большое различие во влиянии природы противоиона в аprotонной и протонной средах. Соотношение C/O-изомеров при метилировании солей эфира β -оксикумариновой кислоты в метаноле уменьшается при переходе от Li^+ к Na^+ , однако для солей калия и бис-піперидинія оно вновь возрастает. Более наглядным примером такого различия служат данные, полученные Штеттером с сотр.³¹ при алкилировании Li^+ , Na^+ и K^+ -солей дигидрорезорцина бромистым бутилом в метаноле. Соотношение C/O-изомеров уменьшалось в ряду: $K^+ > Na^+ > Li^+$, который противоположен ряду влияния катиона в аprotонной среде. Интерпретация данных по влиянию природы противоиона в протонных растворителях очень сложна. Протонодонорные растворители, как будет показано ниже, избирательно и эффективно сольватируют кислородный центр енолят-иона, что способствует реакции по другому центру амбидентного аниона. Таким образом, селективная сольватация енолят-иона с помощью водородной связи, так же как и экранирование кислородного центра в ионной паре за счет электростатического взаимодействия с щелочным катионом, приводит к росту C/O-отношения в продуктах алкилирования. В принципе может реализоваться такая ситуация, при которой экранирование атома кислорода енолят-иона молекулами растворителя с помощью водородной связи будет сильнее, чем электростатическое взаимодействие с катионом в ионной паре, что особенно вероятно для больших катионов с низкой плотностью заряда (Cs^+ ; NR_4^+ ; $AsPh_4^+$ и др.), т. е. в протонной среде, в отличие от аprotонной, вполне реален случай, когда $(C/O)_{иона} > (C/O)_п$ ³⁰ (табл. 2).

Известно немало примеров алкилирования ковалентно построенных металлических производных карбонильных и β -дикарбонильных соединений. Изменение ионности связи очень сильно влияет на соотношение C- и O-продуктов алкилирования. Кроме того, необходимо учитывать и строение металлических производных кетоенолов. Если для щелочных, щелочноземельных и таллиевых производных общепризнанной является енолятная структура³², то для меркурированных карбонильных и β -ди-

карбонильных соединений имеются убедительные доказательства кетонной формы ртутьорганического соединения³³⁻³⁷. Промежуточную группу составляют производные олова и германия, для которых доказано наличие металлотропного равновесия между О- и С-формами³⁸⁻⁴¹. Предполагается, хотя и без серьезной аргументации, что Mg-производные некоторых кетоенолов также существуют в виде смеси двух металлотропных форм⁴²⁻⁴⁵.

При решении вопроса о строении металлических производных карбонильных соединений весьма плодотворным оказывается применение принципа жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО) Пирсона⁴⁶. Щелочные катионы, катионы Mg^{2+} , Tl^+ , R_3Si^+ , относящиеся к группе жестких кислот, должны координироваться с жестким кислородным центром енолят-иона, а мягкие кислоты Льюиса, например, катион ртути — с мягким углеродным центром. Для промежуточной группы (R_3Ge^+ , R_3Sn^+) возможно существование обеих форм с различным положением равновесия между ними.

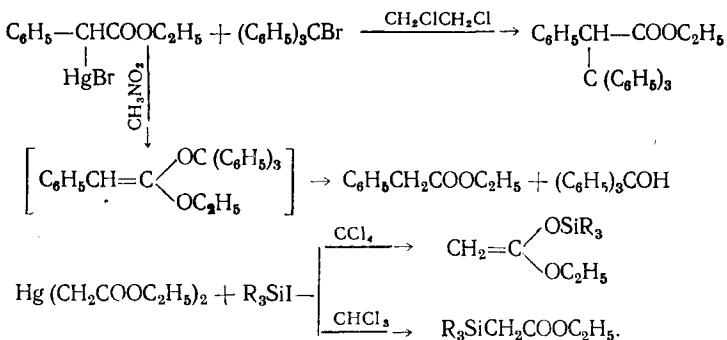
Магниевые еноляты и магниевые соли производных альдегидов и кетонов алкилируются только по атому углерода. Сторк и Дауд нашли⁴⁷, что алкилирование Mg-производного имина является одним из лучших методов селективногоmono-C-алкилирования карбонильных соединений. Несимметричные кетоны алкилируются по незамещенному атому углерода:



Наиболее подробно изучено алкилирование Mg-солей различных кетоенолов в ГМФТ. Показано⁴⁸, что при действии разнообразных алкилирующих агентов с высоким выходом образуются продукты только С- и ди-С,C-алкилирования. При алкилировании галоидными алкилами таллиевых енолятов без растворителя⁴⁹ или в бензоле⁵⁰ также с высоким выходом образуются С-изомеры. Тейлор и Мак-Киллоп⁵⁰ предложили использовать эту реакцию в качестве препаративного метода mono-C-алкилирования кетоенольных систем. На основании полученных ими данных можно заключить, что алкилирование Tl^+ -енолятов является лучшим методом получения С-изомера в хроматографически чистом виде. Однако недавно появилось сообщение⁵¹ о том, что при алкилировании Tl^+ -соли дигидрорезорцина независимо от природы растворителя образуется продукт О-алкилирования. Очевидно, что в зависимости от pK_a β -дикарбонильного соединения при алкилировании Tl^+ -енолята следует ожидать изменения направления реакции, при котором соединение с более низким значением pK_a будет подвергаться преимущественному О-алкилированию. Хуз и Смит⁵² повторно изучили алкилирование таллиевых енолятов АУЭ и AcAc метил-, этил- и изопропилиодидом. Полученные ими данные находятся в разительном противоречии с данными Тейлора и Мак-Киллопа. Во-первых, ни в одном случае не наблюдается селективного mono-C-алкилирования енолята, и в реакционной смеси всегда присутствует смесь продуктов mono- и диалкилирования. Во-вторых, при этилировании и изопропилировании С-алкилирование сопровождается конкурирующей реакцией О-алкилирования. Последнее обстоятельство кажется особенно удивительным, если принять во внимание, что Mg-еноляты алкилируются по атому углерода. Таким образом, в реакции алкилирования одновалентный таллий в качестве противоиона гораздо более похож на катион лития, чем на катион щелочноземельного металла.

Известно, что серебряные еноляты обладают повышенной склонностью к образованию О-алкилпроизводных. Так, например, при взаимодействии галоидных алкилов с Ag-производными дигидрорезорцина⁵³, AcAc⁵⁴, АУЭ⁵⁵ и некоторых бициклических трикетонов⁵⁶ были выделены продукты О-алкилирования. Вместе с тем алкилирование Ag- и Hg-соли диазоуксусного эфира бензил- и аллилбромидом в эфире приводит к образованию продуктов С-алкилирования с сохранением диазогруппы⁵⁷. Алкилирование оловянных производных кетоенолов изучено для весьма ограниченного числа объектов, при этом в реакционной смеси удалось обнаружить лишь продукты С-алкилирования (с небольшим выходом)⁵⁸⁻⁶².

Реакциям алкилирования α -меркурированных производных карбонильных соединений посвящено значительное число работ. Установлено, что эти соединения не реагируют с большинством алкилирующих агентов, положительные результаты были получены только при применении мягких алкилирующих агентов: аллил-, бензил- и тритилягалогенидов. γ -Меркур-бис-АУЭ при алкилировании иодистым аллилом и иодистым бензилом образует смесь α -аллил и α,α -диаллил(бензил) АУЭ с низким выходом⁶³. Высокий выход продуктов алкилирования ртутных производных оксосоединений наблюдался лишь при использовании в качестве алкилирующих агентов тритилягалогенидов⁶⁴⁻⁶⁷. Существенным условием протекания этой реакции является нуклеофильное действие со стороны уходящей группы алкилирующего агента. Так, этиловый эфир α -броммеркурфенилуксусной кислоты не реагирует с тритиляперхлоратом, но алкилируется под действием трифенилбромметана, когда реализуется нуклеофильное действие брома⁶⁶; направление реакции алкилирования очень сильно зависит от природы растворителя:



Реакция очень чувствительна к изменению структуры алкилирующего агента. Так, меркур-бис-уксусный альдегид при взаимодействии с трифенилхлорметаном образует β,β,β -трифенилпропионовый альдегид, тогда как в аналогичной реакции с три(*p*-нитрофенил)хлорметаном единственным продуктом является эфир енола⁵⁵. Приведенные выше примеры иллюстрируют чрезвычайно высокую чувствительность направления реакции к факторам, влияние которых заранее не может быть предсказано.

III. ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ НА СООТНОШЕНИЕ ПРОДУКТОВ С- И О-АЛКИЛИРОВАНИЯ

Растворитель оказывает чрезвычайно большое влияние на скорость и направление реакции алкилирования фенолятов и енолятов. Еще на ранних этапах изучения проблемы двойственной реакционной способ-

ности амбидентных систем было отмечено, что изменение растворителя может полностью изменить направление реакции. Так, Кляйзен показал⁶⁸, что алкилирование фенолята натрия аллилбромидом в спирте или в ацетоне приводит к получению аллилфенилового эфира, а в бензоле и эфире — орто-аллилфенола.

При оценке влияния растворителя на двойственную реакционную способность солей амбидентных анионов необходимо различать два типа взаимодействия растворенного вещества с растворителем: специфическую сольватацию катиона и взаимодействие растворителя с собственно амбидентным анионом. Щелочные еноляты в большинстве органических растворителей в той или иной степени ассоциированы в ионные пары и более сложные агрегаты ионных пар. Степень ассоциации енолятов и фенолятов щелочноземельных металлов, безусловно, еще выше. Производные других металлов следует, очевидно, рассматривать как ковалентные соединения различной степени ионности. Как было отмечено выше, положение равновесия между различными формами ионных частиц в сильной степени зависит от природы растворителя. В малополярных и слабоосновных растворителях (углеводороды, эфир, диоксан и др.) ионные пары щелочных енолятов сильно ассоциированы, что предопределяет образование продуктов С-алкилирования в этих средах. Введение диполярных аprotонных растворителей и линейных полиэфиров (глиолов) в среду, где щелочные еноляты находятся в виде ассоциатов, вызывает разрушение ионных ассоциатов до ионных пар. Разрушение ионных ассоциатов сопровождается значительным ускорением реакции алкилирования щелочных енолятов. Заугг с сотр. показали^{7, 69}, что даже небольшие добавки (менее 5%) некоторых диполярных аprotонных растворителей к бензольному раствору Na-енолята *n*-бутилмалонового эфира вызывают резкое ускорение С-алкилирования под действием бутилбромида. Ускорение реакции обусловлено специфической сольватацией катиона молекулами диполярного аprotонного растворителя; константа скорости реакции в присутствии полярного компонента изменяется симбатно основности этого растворителя. Непрерывный рост скорости реакции при увеличении концентрации ДМФ и ДМСО в бинарной смеси с бензолом⁶⁹, очевидно, обусловлен постепенным разрушением ассоциатов при введении полярного компонента⁸. Относительные скорости реакции в бензole ТГФ, ДМЭ, ДМФ и ДМСО составляют 1 : 14 : 80 : 970 : 1420 соответственно⁶⁹. В диполярных аprotонных растворителях щелочные еноляты, по-видимому, существуют в форме ионных пар и свободных ионов. При изучении алкилирования щелочных енолятов в аprotонной среде обнаружена общая закономерность: увеличение основности аprotонного растворителя способствует О-алкилированию; соотношение продуктов С- и О-алкилирования не коррелирует с величиной диэлектрической проницаемости аprotонного растворителя, а определяется главным образом способностью растворителя к специфической сольватации катиона, которая в свою очередь зависит от основности растворителя. Мерой основности аprotонного растворителя может служить величина $\Delta\delta_\infty$ — изменение химического сдвига протона хлороформа при бесконечно малой концентрации хлороформа в данном растворителе⁷⁰; более надежной характеристикой основности растворителя может служить величина ΔH_{solv} — энталпия сольватации катиона натрия⁷¹ (табл. 3).

Доля продукта O-алкилирования Na-соли 2,6-диметилфенола увеличивается в ряду бензол < толуол < $O(C_3H_7)_2$ < $O(C_2H_5)_2$ ¹⁵. Влияние растворителя более четко выражено в реакции β -нафтолята натрия с бромистым бензилом и метилиодидом⁷⁹ (табл. 4).

ТАБЛИЦА 3

Величины $\Delta\delta_\infty$ и ΔH_{solv} для некоторых аprotонных растворителей^{70, 71}

Растворитель	$\Delta\delta_\infty$, м. д.	ΔH_{solv} , ккал/моль	Растворитель	$\Delta\delta_\infty$, м. д.	ΔH_{solv} , ккал/моль
ГМФТ	-2,03	-0,58	Ацетонитрил	-0,63	0,06
N-Метилпирролидон	-2,03	—	ДМЭ	-0,84	-0,45
Тетраметилмочевина	-1,37	—	Тетраглип	—	-4,82
ДМСО	-1,34	-0,34	Сульфолан	-0,68	—
ДМФ	-1,3	-0,23	ТГФ	-0,80	-0,08
Ацетон	-0,94	0,00	Диоксан	-0,64	-0,06

ТАБЛИЦА 4

С- и О-алкилирование β -нафтолята натрия

Растворитель	Выход изомеров *, %			
	O-изомер	C-изомер	O-изомер	C-изомер
	бензилбромид		иодистый метил	
Диметилформамид	97	—	91	4
Диметилсульфоксид	95	—	90	3
Диметоксиэтан	70	22	86	10
Тетрагидрофуран	60	36	80	13

* Приведен абсолютный выход.

ТАБЛИЦА 5

Алкилирование К-АУЭ хлористым бутилом

Растворитель	Выход O-изомера, %	Растворитель	Выход O-изомера, %
N-Метилпирролидон	51	D-изомер	47
N, N-Диметилацетамид	49	Диметилсульфоксид	19
Диметилформамид	46	Ацетонитрил	10
		Ацетон	

ТАБЛИЦА 6

С- и О-алкилирование NBu_4 -енолята ацетилацетона изопропилиодидом

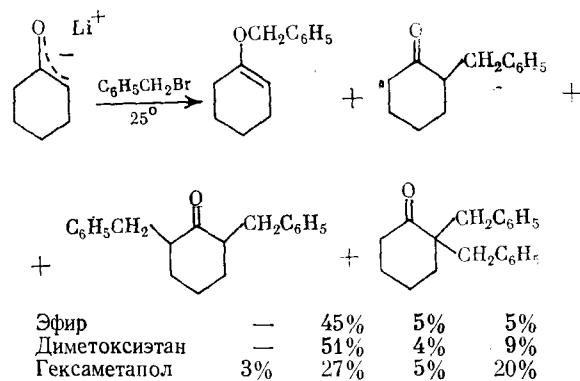
Растворитель	Выход изомера, %		C/O-Отношение	Растворитель	Выход изомера, %		C/O-Отношение
	C-изомер	O-изомер			C-изомер	O-изомер	
ДМСО	42	58	0,72	Хлороформ	51	49	1,04
Ацетон	42	58	0,72	Диоксан	63	37	1,91
Ацетонитрил	48	52	0,92	Толуол *	69	5	13,8

* 26% енолята вернулись неизменными.

Увеличение выхода O-изомера при переходе к диполярным аprotонным растворителям наблюдалось также при алкилировании бензилоксиметилхлоридом Na-соли диметилокталенона⁷⁴.

Аналогичный эффект наблюдался⁷⁵ на примере метилирования и этилирования K-енолята ацетофенона, циклогексанона, циклопентанона и других кетонов диметил- и диэтилсульфатом. Очень небольшое количе-

ство эфира енола (~3%) образуется даже при бензилировании литиевого енолята циклогексанона в ГМФТ, тогда как в эфире и ДМЭ образуется сложная смесь продуктов С- и С,С-алкилирования⁷⁶.



Для щелочных енолятов β -дикарбонильных соединений соотношение С/О-продуктов также уменьшается при замене малополярных аprotонных растворителей диполярными аprotонными. Показано⁷⁷, что выход О-изомера при алкилировании К-АУЭ хлористым бутилом при 100° резко возрастает при переходе от ацетона к диполярным аprotонным растворителям (табл. 5).

Менее заметно выражено влияние растворителя на соотношение С- и О-продуктов алкилирования тетрабутиламмониевой соли AcAc иодистым изопропилом (табл. 6)⁷⁸. Низкие величины С/О-отношения в средах малой полярности и основности, по-видимому, связаны со значительным межионным расстоянием в ионной паре NBu_4^+ -соли (радиус Стокса для катиона NBu_4^+ не зависит от природы растворителя и составляет 3,85 Å)⁷⁹.

Наиболее подробно влияние природы растворителя на направление алкилирования щелочных енолятов изучено для енолятов АУЭ и AcAc⁸⁰; экспериментальные данные приведены в табл. 7 и 8. Из этих данных прежде всего следует, что влияние аprotонных растворителей определяется не величиной диэлектрической проницаемости, а главным образом значениями $\Delta\delta_\infty$ и ΔH_{sol} катиона натрия для данной среды. Соотношение С- и О-продуктов этилирования вполне удовлетворительно коррелирует со значениями этих параметров основности растворителя. Сравнительно низкий выход β -этоксиэтилквасоната в тетраглиме и более высокий выход О-изомера в ацетонитриле по сравнению с моноглином указывает на то, что основность растворителя является не единственным фактором, определяющим соотношение изомеров. Полярность среды также играет определенную роль. Основность растворителя играет решающую роль в процессе разрушения ионных ассоциатов на мономерные ионные пары, тогда как полярность среды в основном влияет на положение равновесия между ионами и ионными парами. По характеру влияния на направление процесса аprotонные растворители можно ориентировочно разделить на четыре группы: 1. Диполярные аprotонные растворители высокой основности (ГМФТ, диафос, медиофос), в которых реагирующей частицей является енолят-ион, и соотношение изомеров определяется мезомерией этого иона. 2. Диалкиламиды, ДМСО и пиридин, в которых реакционноспособной частицей оказываются не только ионы, но и ионные пары К-АУЭ и Na-AcAc. 3. Растворители умеренной полярности и низкой основности (ацетонитрил, ацетон и сульфолан). Координирующая

ТАБЛИЦА 7
Этилирование калиевого енолята ацетоуксусного эфира диэтилсульфатом
($c_0=0,33 M$, $t=20^\circ$)

Растворитель	Выход, %				ϵ	$\Delta\delta_{\infty}^{70}$, м. д.
	общий выход	O-изомер*	C-изомер*	продукты диялкилирования*		
Гексаметапол	93	83	15	2	30	-2,03
Диафос	91	83	16	1	31,6	—
N-Метилпирролидон	90	80	18	2	32	—
Тетраметилмочевина	95	78	20	2	23	-1,37
ДМФ	93	71	26	3	36,7	-1,30
ДМСО	92	70	27	3	49	-1,34
Пиридин	—	63	35	2	12,3	—
Пропиленкарбонат	78	51	46	3	65	—
N-Метилформамид	75	40	58	2	170	—
Ацетон	67	38	51	11	20,5	-0,94
Ацетонитрил	—	32	61	7	37,5	-0,63
Тетраглим	95	26	68	6	7,7	—
Моноглим	88	18	74	8	7,3	-0,84
Сульфолан	80	15	76	9	44	-0,68
Этанол	84	8	87	5	24,3	—
ТГФ	78	<1	94	6	7,6	-0,80
Диэтиловый эфир	—	<1	95	5	4,3	—
Диоксан	85	<1	96	4	2,2	—
Хлористый метилен	—	<1	97	3	8,9	—
трет-Бутиловый спирт	—	<1	94	6	10	—

* Приведен относительный выход.

ТАБЛИЦА 8
Этилирование Na-ацетилацетона этилтозилатом ($c_0=0,3 M$; $t=20^\circ$)

Растворитель	Выход, %				ϵ	$\Delta\delta_{\infty}$, м. д.	ΔH_{sol}^{71}
	абсолют-ный выход	C-изо-мер	O-изомер	продукт диялкилирования*			
Диафос	93	10	90	<1	31,6	—	—
Медифос	90	10	90	<1	24,6	—	—
Гексаметапол	90	10	90	<1	30	-2,03	-0,58
N-Метилацетамид	75	20	80	<1	179	—	—
N-Метилпирролидон	75	22	78	<1	32	-2,05	—
α -Пирролидон	36	22	78	<1	—	—	—
Тетраметилмочевина	92	19	77	4	23	-1,37	—
ДМСО	77	25	75	<1	49	-1,34	-0,34
ДМФ	74	26	74	<1	36,7	-1,30	-0,23
Пропиленкарбонат ***	58	47	51	2	65	—	—
Ацетон ***	37	64	36	<1	20,5	-0,94	0,00
Ацетонитрил ***	45	65	35	<1	37,5	-0,63	+0,06
Диметоксиэтан	32	77	13	10	7,3	-0,84	-0,45
Сульфолан	28	77	11	12	44	-0,68	—

* Приведен относительный выход.

** Выход продуктов диялкилирования (смесь C, C- и малой примеси C, O-изомеров).

*** Реакция протекает гетерогенно при 50° .

способность этих растворителей по отношению к щелочным катионам невелика, поэтому вклад ионных пар, а возможно и более высоких ассоциатов резко возрастает, благодаря чему более чем вдвое увеличивается и C/O-отношение. 4. Малополярные растворители (эфир, диоксан, ТГФ, хлористый метилен), в которых осуществляется исключительно

С-алкилирование. Реагирующей частицей является, по-видимому, ассоциат из нескольких ионных пар. В ДМЭ и тетраглимме, эффективно сolvатирующих катионы щелочных металлов, но вместе с тем недостаточно полярных растворителях, образуется некоторое количество О-изомера. Оказалось, что даже небольшие добавки комплексообразующих агентов, таких, как глимы, и особенно макроциклических краун-полиэфиров, существенно изменяют соотношение продуктов С- и О-алкилирования^{81, 82}. Так, при алкилировании К-АУЭ этилтозилатом в бензоле, эфире и диксане доля продукта О-алкилирования увеличивается примерно в сто раз при введении эквивалентного количества дициклогексил[18]-краун-6-полиэфира⁸¹.

До сих пор мы рассматривали влияние растворителя на соотношение С/О-изомеров алкилирования енолятов и фенолятов, учитывая только специфическую сольватацию катиона. Другая и более интересная возможность влияния растворителя на двойственную реакционную способность амбидентных анионов связана со специфической сольватацией собственно амбидентного аниона. Два реакционных центра енолят- и фенолят-ионов резко различаются по своей электроотрицательности и распределению электронной плотности. Жесткий атом кислорода является одновременно и центром наибольшей электронной плотности. Различие в жесткости и электроотрицательности предопределяет более сильную сольватацию кислородного центра енолят-иона. Избирательная сольватация атома кислорода вызывает непропорциональное уменьшение нуклеофильности двух центров амбидентного аниона, вследствие чего увеличивается доля продукта С-алкилирования. Таким образом, сольватационные эффекты, подобно противоиону в ионной паре енолят- и фенолят-ионов, приводят к экранированию атома с более высокой электронной плотностью. «Экранирование» играет большую роль прежде всего в протонной среде за счет образования прочной водородной связи с кислородным центром амбидентного аниона. Корнблюм назвал это явление «селективной сольватацией»^{72, 83}.

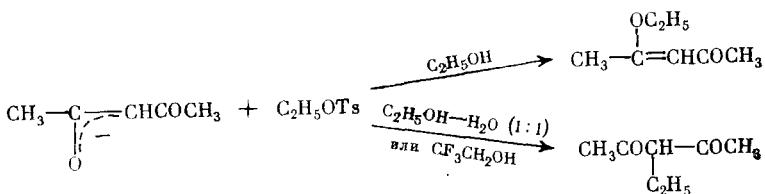
В классических работах Кляйзена начала XX века было показано, что феноляты в спиртовых средах алкилируются исключительно по атому кислорода. При применении растворителей, способных образовывать более прочные водородные связи, удалось изменить направление реакции. Так, добавление воды снижает выход О-изомера в реакции фенолята натрия с бромистым аллилом в спиртовой среде⁸⁴. Этот эффект усиливается при проведении реакции в воде или феноле. Резкое увеличение соотношения С/О-изомеров наблюдается при использовании в качестве растворителя фторированных спиртов^{72, 83} (табл. 9). Увеличение доли

ТАБЛИЦА 9
Влияние специфической сольватации на направление реакции амбидентного аниона

Растворитель	Выход, %			
	С-изомер	О-изомер	С-изомер	О-изомер
	фенолят натрия + хлористый аллил		β-нафтолят натрия + бензил-бромид	
Этанол	—	100	28	52
Метанол	—	100	34	57
Вода	41	49	84	10
2,2,3,3-Тетрафторпропанол	37	58	—	—
2,2-Трифторэтанол	42	37	85	7
Фенол	78	22	—	—

продукта С-алкилирования происходит симбатно со склонностью растворителя к образованию прочных водородных связей с атомом кислорода фенолят-иона. Экспериментальные доказательства селективной сольватации гетероатома амбидентного аниона в протонных средах получены в работе⁸⁵, где наблюдали сильный гипсохромный сдвиг максимума поглощения в УФ-спектре аниона 1-нитроиндена при переходе от диполярных аprotонных растворителей к воде и трифторэтанолу, являющемуся сильнейшим донором водородной связи.

Аналогичный эффект отмечен в ЯМР- и УФ-спектрах щелочных фенолятов в растворителях различных классов⁸⁶. Характерно, что полосы поглощения аниона 1-нитроиндена в трифторэтаноле и аци-формы нитросоединения в воде весьма близки. Это указывает на то, что реакционная способность такого рода сольватированных анионов приближается к реакционной способности протонированной формы, и вследствие этого энергия активации для реакции замещения и по другому, не экранированному центру, также значительно выше, чем в любой аprotонной среде. Действительно, скорость реакции алкилирования фенолята натрия в воде и трифторэтаноле чрезвычайно мала⁸³. Селективная сольватация кислородного центра аниона обнаружена и для енолят-ионов β-дикарбонильных соединений. Низкий выход продукта О-алкилирования К-АУЭ диэтилсульфатом в этаноле, и особенно в N-метилацетамиде и N-метилформамиде (табл. 7)⁸⁰, несмотря на исключительно высокое значение ε и высокую сольватирующую способность этих растворителей по отношению к щелочным катионам, несомненно, обусловлен избирательной сольватацией атома кислорода в анионе АУЭ водородной связью. Для селективной сольватации аниона AcAc необходим более сильный донор водородной связи. Такой эффект проявляется в воде и трифторэтаноле⁸⁷. Соотношение С/О-изомеров практически полностью инвертируется в трифторэтаноле по сравнению с алкилированием в этаноле, где О-изомер является практически единственным продуктом реакции. Добавление воды к спирту также изменяет направление реакции, и в 50%-ном спирте единственным продуктом реакций алкилирования оказывается З-этилацетиляцетон. Таким образом, незначительно изменения условия реакции, можно полностью изменить направление алкилирования:



В другой работе показано⁸⁸, что константа скорости О-алкилирования К-АУЭ этилтозилатом возрастает в 400 раз при переходе от этанола к ГМФТ, тогда как для С-алкилирования скорость реакции увеличивается только в 25 раз. Уменьшение отношения С/О в 16 раз при замене спирта на ГМФТ в качестве реакционной среды отражает влияние селективной сольватации на направление алкилирования амбидентного аниона АУЭ.

Интересно сопоставить данные по селективной сольватации различных фенолят- и енолят-ионов. В соответствии с принципом ЖМКО, протонные растворители сольватируют, как жесткие кислоты Льюиса, более жесткий кислородный центр амбидентного аниона. Чем жестче кислородный центр аниона, тем более жесткая кислота и более сильный донор водородной связи необходимы для его экранирования. Для аниона АУЭ

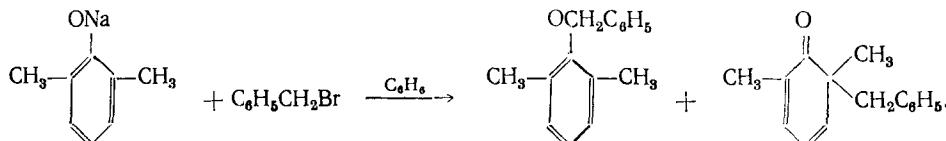
селективную сольватацию вызывает этиловый спирт. Для AcAc иона этанол оказывается недостаточно жесткой кислотой Льюиса; в этом случае эффективны метанол, трифторэтанол и вода. При алкилировании фенолят-иона образование С-изомера наблюдается только в воде, трифторэтаноле и феноле (табл. 9).

IV. ЗАВИСИМОСТЬ ПРОТЕКАНИЯ РЕАКЦИИ ОТ СТРОЕНИЯ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО АГЕНТА

Важнейшим фактором, определяющим направление реакции алкилирования енолятов и фенолятов, является природа электрофильного агента. При этом необходимо учитывать одновременно электронные и стерические эффекты алкильной группы и природу уходящей группы алкилирующего агента. Разные амбидентные анионы проявляют различную чувствительность по отношению к природе электрофильного агента; наименее чувствительными являются феноляты и нафтоляты. Алкилирование этих солей алкилтозилатами, диалкилсульфатами и галоидными алкилами обычно приводит к образованию соответствующих эфиров.

1. Строение алкильной группы

Кляйзен показал⁸⁹, что продукты С-алкилирования щелочных фенолятов могут быть получены лишь при применении аллил- и бензилгалогенидов в качестве алкилирующих агентов. Однако Корнблюм с сотр., используя данные ГЖХ-анализа реакционных смесей, показали, что при действии на β -нафтолят натрия иодистого метила в этаноле образуется 12% С-изомера, а при замене метилиодида на бромистый пропил С-изомер обнаруживается в виде следов⁷². Использование в качестве алкилирующих агентов аллил- и бензилгалогенидов приводит к существенному увеличению выхода орто-замещенных фенолов. Так, при алкилировании фенолята натрия хлористым бензилом в воде Гомберг впервые наблюдал образование 50% *o*-бензилфенола⁹⁰. Несколько позднее Кляйзен выделил *o*-бензилфенол в качестве единственного продукта реакции фенолята натрия с бромистым бензилом в толуоле или эфире (с выходом 80—90%)⁹¹. Состав смеси продуктов бензилирования зависит от природы заместителя в бензольном кольце бензилбромида. Показано, что при алкилировании β -нафтолята натрия в ацетоне бромистым бензилом и *n*-нитробензилбромидом образуются только бензиловые эфиры, а при алкилировании *n*-метоксибензилбромидом образуется смесь 47% О-изомера и 24% 1-(*n*-метоксибензил)-2-нафтола⁹². Образование *o*-аллилфенола при использовании в качестве алкилирующего агента аллилбромида в эфире было обнаружено Кляйзеном⁹¹. Выход С-изомера увеличивается при алкилировании γ -замещенными аллилбромидами. Алкилирование фенолята натрия γ -фенилаллилбромидом в бензole приводит к образованию только *o*-(γ -фенилаллил)фенола⁹³. Существенное увеличение выхода С-изомера (смеси *o*- и *n*-алкилфенолов) наблюдается при алкилировании 2,6-дизамещенных фенолятов, хотя образование О-изомера в этом случае требует нарушения ароматичности системы. При изучении алкилирования натриевой соли 2,6-диметилфенола бромистым бензилом в бензole, отмечено образование значительного количества диенона⁹⁴:



Высокий выход диенона получен в реакции 4-метил-2,6-ди(*трет*-бутил)-фенолята натрия с иодистым метилом⁹⁵. Однако алкилирование фенолятов и нафтолятов щелочных металлов, за исключением пространственно затрудненных фенолов, приводит к образованию продуктов О-алкилирования.

Обратная закономерность наблюдается при алкилировании щелочных и других енолятов кетонов, сложных эфиров и β -дикарбонильных соединений галоидными алкилами. В этом случае преимущественно образуются продукты С-алкилирования. Влияние природы алкилирующего агента на соотношение О/С-изомеров подробно изучено¹² при алкилировании натриевого енолята некоторых аралкилкетонов в дизтиловом эфире и глимах (табл. 10).

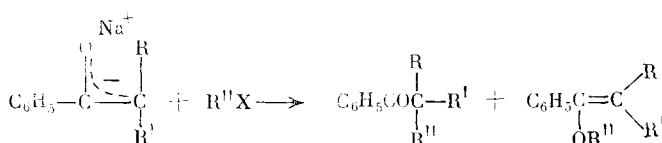


ТАБЛИЦА 10
Соотношение О/С-продуктов алкилирования Na-енолятов аралкилкетонов

R	R'	Растворитель	Алкилирующие агенты					
			MeI	AlIBr	EtBr	n-PrBr	iso-AmBr	EtOTs
H	C ₆ H ₅	ДМЭ	0,0	0,0	0,0	—	0,0	—
CH ₃	CH ₃	Эфир	0,0	—	—	0,0	—	0,63
CH ₃	CH ₃	ДМЭ	—	—	0,19	0,25	0,36	—
CH ₃	CH ₃	Диглим	0,0	0,05	0,16	0,27	—	1,2
C ₂ H ₅	CH ₃	Диглим	—	0,2	0,61	—	—	2,4
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	Диглим	—	—	0,76	—	—	3,0
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Диглим	0,09	—	18	100	—	—
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	<i>трет</i> -Бутиловый спирт	0,04	—	1,4	2,5	—	—
C ₆ H ₅	мезитил	<i>трет</i> -Бутиловый спирт	—	—	100	—	—	—

Данные, представленные в табл. 10, указывают на то, что соотношение О/С-изомеров возрастает по мере увеличения длины алкильного радикала в алкилирующем агенте и очень чувствительно к влиянию стерического эффекта в алкилирующем агенте и субстрате. Доля продукта О-алкилирования возрастает при увеличении объема заместителя при α -углеродном атоме фенилалкилкетона, что особенно заметно для дифенилацетофенона и фенилмезитилацетофенона, для которых доминирует реакция О-алкилирования. С-Алкилирование более чувствительно к влиянию стерического эффекта, поскольку в этом случае в образующемся продукте атом углерода находится в тетраэдрической sp^3 -конфигурации в противоположность планарной sp^2 -конфигурации, возникающей при О-алкилировании енолята. Таким образом, пространственные затруднения благоприятствуют О-алкилированию щелочных енолятов. Соотношение О/С-изомеров увеличивается при движении по табл. 10 слева направо и сверху вниз, что отражает влияние стерического эффекта в алкилирующем агенте и субстрате на направление реакции алкилирования. Резкое уменьшение О/С-отношения продуктов пропилирования натриевого енолята дифенилацетофенона при переходе от диглина к *трет*-бутиловому спирту, по мнению авторов, обусловлено селективной соль-

ватацией енолят-иона с помощью водородной связи. Влияние структуры радикала алкилирующего агента на направление конкурирующих реакций С- и О-алкилирования изучалось также и для щелочных солей β -дикарбонильных соединений. Относительный выход О-изомера при алкилировании Na-соли 1-цианциклогексанона увеличивается при переходе от иодистого метила к этил-, *n*-пропил- и изопропилиодиду (18, 35, 41 и 79% соответственно), но резко снижается для бромистого аллила и бензила, для которых выход О-изомера составляет всего 4 и 12%⁹⁶. Учитывая, что анализ реакционных смесей проводился путем прерапартивного разделения компонентов, можно предположить, что некоторые из этих данных не отражают истинного соотношения С/О-изомеров. Выход продукта С-алкилирования особенно высок для аллил- и бензилгалогенидов, что уже было отмечено нами ранее для щелочных фенолятов и енолятов изобутирофенона. Аналогичная последовательность наблюдалась и при алкилировании в спирте Na-соли этилового эфира β -оксиумариновой кислоты⁹⁷, где С/О-отношение уменьшалось в ряду: All \gg PhCH₂ $>$ CH₃ $>$ C₂H₅ $>$ *n*-C₃H₇. При взаимодействии Na-енолята с диметилсульфатом был выделен продукт только О-алкилирования. Резкое увеличение выхода О-изомера при переходе от метилиодида к иодистому этилу отмечено также при изучении С- и О-алкилирования натриевой соли дигидрорезорцина в спирте³¹; дальнейшее увеличение длины углерод-углеродной цепи в радикале незначительно влияет на соотношение продуктов С- и О-алкилирования.

Важным этапом в изучении двойственной реакционной способности амбидентных енолят-ионов явилось сообщение⁹⁸ о том, что в классических условиях С-алкилирования Na-АУЭ галоидными алкилами в спирте (метод Конрада) в случае *втор*-бутилиодида образуется 6—8% продукта О-алкилирования. Это сообщение послужило толчком к систематическому изучению двойственной реакционной способности енолятов β -дикарбонильных соединений с использованием самых современных методов анализа реакционной смеси. До появления этой работы О-алкилирование щелочных енолятов β -кетоэфиров и β -дикетонов рассматривалось как явление необычное и в некотором отношении исключительное. Известны были единичные примеры, когда О-алкилирование оказывалось главным или, по крайней мере, конкурирующим направлением реакции. В частности, было известно, что при взаимодействии Na-АУЭ с хлорметиловым эфиром в среде серного эфира образуется этиловый эфир β -алоксикротоновой кислоты⁹⁹, эфир енола является главным продуктом метилирования АУЭ и AcAc диазометаном¹⁰⁰. Кабачник с сотр. с помощью ГЖХ-анализа показали¹⁰¹, что небольшое количество О-алкилпроизводного образуется даже при алкилировании Na-АУЭ алкилбромидами в спирте, а также при взаимодействии сухого Na-AcAc с алкилиодидом без растворителя. Обращает на себя внимание увеличение содержания продуктов О-алкилирования при переходе ко вторичным радикалам, что связано со стерическими препятствиями для конкурирующей реакции С-алкилирования. Влияние природы алкильной группы на С/О-отношение изучено также при алкилировании N(C₄H₉)₄-солей АУЭ²⁵, AcAc²⁷ и бензоилмалонового эфира²⁸ алкилиодидами в хлороформе (табл. 11). Резкое увеличение выхода О-изомера также наблюдалось при переходе к изопропилиодиду. Доля продукта О-алкилирования существенно возрастает при замене метилиодида на иодистый этил.

Обстоятельное исследование влияния структуры алкильного радикала и уходящей группы алкилирующего агента на направление С- и О-алкилирования К-АУЭ в ДМСО и ГМФТ выполнено в²³ (табл. 12).

ТАБЛИЦА 11

Алкилирование $N(C_4H_9)_4$ -енолятов β -дикарбонильных соединений в хлороформе

RI	Выход *, %							
	С-изомер	О-изомер	С, С-изомер	С-изомер	О-изомер	С, С-изомер	С-изомер	О-изомер
	ацетоуксусный эфир				ацетилацетон			бензоилмалдоновый эфир
CH_3I	80	—	10	98,5	—	—	100	—
C_2H_5I	83,5	—	9	72	12	16	54	46
$n-C_4H_9I$	90	—	5	87	13	—	47	53
$изо-C_3H_7I$	70	23,5	—	50,5	49,5	—	14	86

* Приведен абсолютный выход продуктов реакции.

ТАБЛИЦА 12

С- и О-алкилирование К-ацетоуксусного эфира

Алкилирующий агент	Абсолютный выход, %		Относительный выход, %							
			О-изомера		С-изомера		С, С-изомера		С, О-изомера	
	ГМФТ	ДМСО	ГМФТ	ДМСО	ГМФТ	ДМСО	ГМФТ	ДМСО	ГМФТ	ДМСО
n -пропилхлорид	89	73	61	47	23	25	8	28	8	—
$изо$ -пропилхлорид	78	52	81	62	19	38	—	—	—	—
n -Пропилбромид	—	66	—	31	—	40	—	23	—	—
n -Пропилиодид	—	74	—	14	—	50	—	36	—	—
Алилихлорид	88	80	17	0	45	100	38	—	—	—
Бензилхлорид	93	60	13	5	51	45	36	50	—	—
Метиловый эфир β -хлоркетоновой кислоты	—	60	—	10	—	90	—	—	—	—
<i>втор</i> -Бутилхлорид	75	—	86	—	14	—	—	—	—	—
Неопентилхлорид	13	—	100	—	—	—	—	—	—	—
Бензгидрилхлорид	93	—	39	—	61	—	—	—	—	—
2,6-Диметиленбензил- хлорид	93	—	19	—	81	—	—	—	—	—
4-Метоксибензил- хлорид	88	—	11	—	57	—	32	—	—	—
4-Метилбензилхло- рид	97	—	43	—	54	—	33	—	—	—
4-Хлорбензилхло- рид	95	—	11	—	48	—	41	—	—	—
4-Трифторметилбен- зилхлорид	97	—	9	—	50	—	41	—	—	—

Относительный выход О-изомера для любого алкилирующего агента в ГМФТ существенно выше, чем в ДМСО. В этой работе с помощью ГЖХ впервые были обнаружены продукты С,О-диалкилирования. Как было уже отмечено ранее, наличие стерических затруднений очень сильно отражается на направлении реакции алкилирования. Этот эффект особенно заметен при сравнении данных по алкилированию хлористым пропилем, *изо*-пропилхлоридом и *втор*-бутилхлоридом, где соотношение С/О-изомеров изменяется более чем в четыре раза; неопентилхлорид алкилирует енолят-ион АУЭ только по атому кислорода. Столь же резкое различие наблюдается при переходе от хлористого бензила к бензгидрилхлориду, где соотношение С/О-изомеров уменьшается с 6,7 до 1,6. Данные, представленные в табл. 12, свидетельствуют также о необходимости учета электронных эффектов в алкильной группе алкилирующего агента. Пространственные затруднения, создаваемые аллильной и

пропильной группами, примерно одинаковы, тем не менее соотношение продуктов С- и О-алкилирования калиевого енолята под действием хлористого аллила и *n*-пропилхлорида различаются очень сильно. Совершенно очевидно, что это различие обусловлено электронными эффектами. Высокая поляризуемость алильной группы способствует замещению у атома углерода енолят-иона — наиболее поляризованного центра данной амбидентной системы.

Большой экспериментальный материал, касающийся влияния природы алильной группы на направление реакции фенолят- и енолят-ионов, не согласуется с правилом Корнблюма¹⁰², предсказывающим направление реакции алкилирования амбидентного аниона. Соотношение продуктов реакции С- и О-алкилирования должно определяться конкурирующим взаимодействием алкилирующего агента с двумя нуклеофильными центрами, как это предусматривается классической теорией нуклеофильного замещения. Существенное различие заключается в том, что для амбидентных нуклеофильных реагентов оба центра связаны с помощью мезомерного эффекта. Согласно правилу Корнблюма, идентичность или близость к S_N2 -типу переходного состояния реакции амбидентного аниона и алкилирующего агента способствует образованию продуктов замещения по наиболее поляризованному реакционному центру амбидентного аниона; при реализации механизма S_N1 -типа атакуется наиболее электроотрицательный центр, являющийся одновременно и центром наиболее высокой электронной плотности и наименьшей поляризуемости. При образовании смеси продуктов подразумевается, что реакция протекает в промежуточной S_N1-S_N2 -области. В енолят- и фенолят-ионах атом кислорода является центром наибольшей электронной плотности, а наиболее поляризованным центром является атом углерода. В соответствии с правилом Корнблюма, для аллил- и бензилгалогенидов следовало ожидать более низкого С/О-соотношения изомеров продуктов алкилирования по сравнению с другими алкилгалогенидами. Переходное состояние реакции с участием аллил-, бензил- и бензидрилгалогенидов, как правило, находится в пограничной области со значительно более высоким вкладом S_N1 -механизма, чем для метил-, этил- и других алкилгалогенидов с нормальной алильной группой¹⁰³. Во всех приведенных выше примерах С/О-соотношение для бензил- и аллилгалогенидов, наоборот, намного выше, чем для *n*-алкилгалогенидов. Алкилирование щелочных енолятов хлористыми *n*-алкилами^{23, 104} представляет собой процесс бимолекулярного нуклеофильного замещения. Однако главным продуктом этой реакции являются эфиры енолов, что совершенно не согласуется с правилом Корнблюма в его первоначальном виде. И, наконец, известно, что силилирование щелочных енолятов карбонильных, β -дикарбонильных соединений^{105, 106} и некоторых сложных эфиров¹⁰⁷ приводит к образованию силилзамещенных енолов, несмотря на то что эта реакция протекает по S_N2 -механизму.

В небольшом обзоре, посвященном теоретическим основам проблемы двойственного реагирования амбидентных анионов, Гомппер¹⁰⁸ дает несколько иную трактовку правила Корнблюма. Полярный электрофильный агент вследствие кулоновского притяжения атакует прежде всего тот атом амбидентной системы, который обладает наибольшей электронной плотностью. Если электрофильный агент несет незначительный положительный заряд на атоме углерода, непосредственно связанном с уходящей группой, то возрастает роль дисперсных сил межмолекулярного взаимодействия Лондона, которые стабилизируют переходное состояние с участием наиболее поляризованного центра амбидентного аниона. Нетрудно заметить, что эта общая формулировка никак не связана

ТАБЛИЦА 13

Алкилирование калиевого енолята ацетоуксусного эфира различными алкилирующими агентами в ГМФТ ($c_0 = 0,25 M$)

R	X	Выход изомера, %					$t, ^\circ C$
		общий, выход	O-изомер	C-изомер	продукты диялкилирования*	O/C-отношение	
CH_3	OTs	96	89	7	4	8,1	20
	Br	87	14	42	44	0,16	20
	I	93	5	31	64	0,05	20
C_2H_5	OTs	90	88	11	2	7,5	20
	Cl	65	60	32	8	1,5	20
	Br	92	39	38	23	0,64	20
	I	95	13	71	16	0,15	20
$\kappa\text{-C}_4\text{H}_9$	OTs	84	90	10	<1	9	20
	Cl	75	68	27	5	2,1	20
	Br	88	40	47	13	0,67	20
$\text{изо-C}_3\text{H}_7$	OTs	78	84	16	—	5,3	20
	Cl	70	81	19	—	4,3	20
	Br	90	69	31	—	2,2	20
	I	77	40	60	—	0,66	20
$\text{втор-C}_4\text{H}_9$	OTs	78	86	14	—	6,2	40
	Cl	75	86	14	—	6,2	40
	Br	70	78	22	—	3,6	20
	I	60	56	44	—	1,3	20
All	OTs	88	22	43	35	0,28	20
	Cl	88	17	45	38	0,21	20
	Br	92	—	48	52	0	20
	I	90	—	50	50	0	20
neo-Ам CH_3OCH_2	OTs	40	100	—	—	—	80
	Cl	75	100	—	—	—	45

* При использовании RI и RBr образуются лишь α , α -диялкил-АУЭ. Для RCl и ROTs образуется смесь продуктов С-, С- и С, О-диялкилирования.

с классификацией, согласно которой существует два типа механизмов замещения у насыщенного атома углерода; эти механизмы предопределяют, по мнению Корнблюма, направление реакции.

В соответствии с точкой зрения Гомпера, многие реакции енолятов и фенолятов, протекающие по S_N2 -механизму, приводят к образованию продуктов О-алкилирования и О-ацилирования.

Точка зрения Гомпера близка концепции ЖМКО Пирсона^{46, 109, 110}. В соответствии с главным положением этого принципа, увеличение жесткости алкильной группы должно способствовать О-алкилированию. Резкое возрастание доли O-изомера при алкилировании щелочных енолятов⁹⁹ и енолов¹⁰⁰ хлорметиловым эфиром и диазометаном следует отнести за счет введения в алкильную группу жесткой метоксильной и диазогруппы. Наоборот, тенденция аллил- и бензилгалогенидов к образованию продуктов замещения у атома углерода енолят-иона объясняется наличием мягкой аллильной или бензильной группы. Таким образом, зная относительную жесткость алкильной группы, связанной с одной и той же уходящей группой алкилирующего агента, можно в принципе предсказать направление атаки амбидентного аниона.

В настоящее время существует точка зрения, что алкильная группа, находящаяся у sp^2 -гибридизованного атома углерода, обладает небольшим — I-эффектом. Некоторые термодинамические и кинетические дан-

ТАБЛИЦА 14

Алкилирование ацетилацетоната натрия различными алкилирующими агентами в ГМФТ
($c_0 = 0,5 \text{ M}$)

R	X	Выход изомера, %					$t, ^\circ\text{C}$
		общий выход, %	O-изомер	C-изомер	продукты диалкилирования	O/C-отношение	
CH_3	OTs	77	97	3	—	32	20
	Br	59	12	88	<1	0,14	20
	I	54	3	96	1	0,03	20
C_2H_5	OTs	90	90	10	—	9	20
	Cl	—	62	33	5	1,73	20
	I	84	17	6	23	0,20	20
	Br	73	42	41	17	0,72	20
$\text{n-C}_3\text{H}_7$	OTs	85	92	8	—	11	20
	Br	85	48	38	14	0,9	20
$\text{n-C}_4\text{H}_9$	OTs	81	96	4	—	24	20
	Cl	65	87	12	1	7,1	20
	Br	—	62	23	15	1,6	20
	I	—	24	39	37	0,32	20
$\text{n-C}_6\text{H}_{11}$	OTs	66	99	1	—	99	60
	Cl	65	95	4	1	19	50
	Br	84	68	12	2	2,1	65
	I	87	46	16	38	0,85	60
$\text{изо-C}_3\text{H}_7$	OTs	80	86	14	—	6,1	50
	Cl	—	79	21	—	3,5	50
	Br	79	70	3	—	2,3	50
	I	82	52	48	—	1,1	50
$\text{втор-C}_4\text{H}_9$	OTs	53	85	15	—	5,7	50
	Cl	—	83	17	—	4,9	50
	Br	43	81	19	—	4,3	50
	I	62	62	38	—	1,6	50
AlI	OTs	79	37	9	54	0,60	20
	Br	—	7	18	75	0,08	20
	I	85	—	22	78	—	20
neo-Ам CH_3OCH_2	OTs	65	100	—	—	—	70
	Cl	32	100	—	—	—	50
	I	—	82	18	—	4,5	20

* При использовании RI, RBr и AlIOTs образуется лишь продукт C-, C-алкилирования. Для RC наблюдается небольшая примесь (~1%) продукта C-, O-диалкилирования.

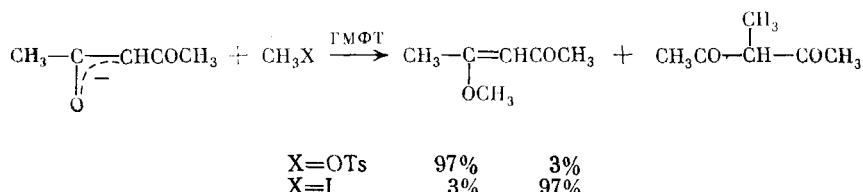
ные^{111–115}, а также данные по дипольным моментам¹¹⁶ соответствуют этому предположению. В статье, посвященной применению принципа ЖМКО в органической химии, Пирсон¹⁰⁹ приводит следующий ряд жесткости алкильных групп: *трет*- $\text{C}_4\text{H}_9 >$ изо- $\text{C}_3\text{H}_7 >$ $\text{C}_2\text{H}_5 >$ CH_3 . Однако экспериментальные данные, указывающие на электроноакцепторные свойства алкильной группы, находящейся у насыщенного атома углерода, немногочисленны; кроме того, они в основном касаются газовой фазы и неясно, какая ситуация реализуется в жидкой фазе. Согласно другому, более раннему и более распространенному представлению, основанному на кинетических данных S_N2 -реакции в растворе, алкильная группа у sp^3 -гибридизованного атома углерода обладает небольшим +I-эффектом.

Величина C/O-отношения в реакциях алкилирования енолят-иона определяется как электронным, так и стерическим фактором, причем последний всегда повышает долю O-изомера. Поскольку оценить отдельно

вклад каждого эффекта для одной и той же уходящей группы не представляется возможным, остается неясным, вызвано ли уменьшение соотношения С/О-изомеров в ряду *втор*-С₄H₉ < изо-С₃H₇ < С₂H₅ < CH₃^{23, 27, 101} синхронным действием обоих эффектов, что соответствует представлению об электроноакцепторном характере алкильной группы у насыщенного атома углерода; или же жесткость алкильных групп изменяется в ряду, обратном ряду Пирсона и, следовательно, электронный и стерический эффекты действуют в противоположных направлениях, а величина С/О-отношения определяется доминирующим вкладом стерического эффекта, когда уходящей группой является иодид-, бромид- или хлорид-ион. Для определения относительной жесткости алкильных групп было изучено влияние алкильного заместителя у насыщенного атома углерода алкилирующего агента на соотношение С- и О-продуктов алкилирования щелочных енолятов АУЭ и AcAc алкилтозилатами в ГМФТ^{117, 118} (табл. 13 и 14). В этом случае ряд влияния алкильных групп на С/О-отношение: *втор*-С₄H₉ ≥ изо-С₃H₇ > С₂H₅ > CH₃ — полностью противоположен ряду, наблюдаемому для галогенидов. Это означает, что оба эффекта противоположны, и полярный эффект для алкилтозилатов играет доминирующую роль. Увеличение С/О-отношения в ряду *втор*-С₄H₉ > изо-С₃H₇ > С₂H₅ > CH₃ указывает на электронодонорный характер алкильного заместителя у реакционного центра алкилирующего агента. Таким образом, жесткость алкильных групп в реакции алкилирования енолят-ионов изменяется в ряду, противоположному Пирсоновскому ряду жесткости, выведенному из термодинамических данных. Качественная идентичность ряда, характеризующего влияние алкильных групп в реакциях алкилирования щелочных енолятов алкилгалогенидами, ряду жесткости Пирсона означает, что для этих более мягких алкилирующих агентов преобладающую роль играют стерические эффекты алкильных групп.

2. Эффект уходящей группы

Природа уходящей группы алкилирующего агента является одним из факторов, контролирующим направление алкилирования щелочных енолятов. Доля продукта О-алкилирования енолят-ионов увеличивается в ряду: I⁻ < Br⁻ < Cl⁻ < F⁻ < SO₄²⁻ < OTs⁻ < CF₃SO₃⁻. Данные, представленные в табл. 13 и 14, показывают, что О/С-отношение в реакции метилирования K-AUЭ и Na-AcAc уменьшается в 10²—10³ раз при замене метилтозилата на метилиодид в качестве алкилирующего агента^{117, 118}:



Эффект уходящей группы отчетливо, хотя и слабее, выражен и при этилировании обоих енолят-ионов. Однако для еще более мягких изо-С₃H₇ и *втор*-С₄H₉ алкильных групп природа уходящей группы очень слабо влияет на направление реакции. Так, для *втор*-С₄H₉X замена тозилата на хлор или бром почти не отражается на составе смеси продуктов алкилирования, а для *втор*-С₄H₉I отношение О/С-изомеров даже больше

единицы. Таким образом, эффект уходящей группы в свою очередь зависит от жесткости алкильной группы алкилирующего агента.

Влияние уходящей группы на соотношение С- и О-продуктов алкилирования изучено также в реакции алкилирования дианиона бензофенона¹⁹. Доля О-изомера резко увеличивается при переходе от метилиодида к метилтозилату, для которого О-алкилирование становится единственным направлением реакции. Хотя дианион бензофенона представляет собой весьма необычную амбидентную систему, общий ход зависимости С/О-отношения от природы уходящей группы остается тем же, что и для обычных амбидентных енолят-ионов: $\text{OTs}^- < \text{SO}_4^{2-} < \text{Br}^- < \text{I}^-$. При алкилировании Li-соли бутирофенона амилгалогенидами в ДМСО С/О-отношение уменьшается от 5,0 для $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{I}$ до 2,0 для $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{Br}$ и до 0,77 для $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{Cl}$ ¹⁹. В цитированной ранее работе Ауверса⁹⁶ также было показано, что при алкилировании натриевой соли 1-цианоциклоксанона галогенными алкилами в спирте бромиды дают больший выход продуктов О-алкилирования, чем иодиды. В реакциях алкилирования енолятов β -дикарбонильных соединений наблюдается тот же эффект уходящей группы, что и для енолятов монокарбонильных соединений. Корнблюм с сотр.¹²⁰, изучавшие влияние уходящей группы при бензилировании натриевой соли этилового эфира β -оксикумариновой кислоты в ДМФ, отмечали, что относительный выход продукта О-алкилирования составляет 18, 29 и 50% для иодида, бромида и хлорида соответственно. Та же самая закономерность наблюдается при алкилировании К-АУЭ алкилгалогенидами в ДМФ⁷⁷ и в ДМСО²², а также в реакции алкилирования Na-соли производного октадиенона бензилоксиметилгалогенидами в дioxane¹²¹. Во всех этих случаях доля продукта О-алкилирования возрастает по мере того, как уходящая группа становится более жестким основанием Льюиса. Штеттер и Дерих изучили влияние уходящей группы на соотношение продуктов С- и О-алкилирования Na-енолята дигидрорезорцина в спирте³¹ (табл. 15). Соотношение С/О-изомеров умень-

ТАБЛИЦА 15
Алкилирование Na-соли дигидрорезорцина

RX	<i>n</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{I}$	<i>n</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{Br}$	<i>n</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{OTs}$
Выход С-изомера, %	43,5	30	0
Выход О-изомера, %	56,5	70	100

шается не менее, чем в сто раз при переходе от иодида к тозилату. В другой работе на основании данных ИК- и ЯМР-спектров продуктов реакции было установлено, что при алкилировании К-енолята AcAc иодистым метилом в ацетоне образуются продукты только С-алкилирования, в то время как при применении диметилсульфата в аналогичных условиях образуется и некоторое количество О-изомера¹²². Применение борфторида триэтилоксония в качестве алкилирующего агента особенно способствует образованию значительного количества продукта О-алкилирования. Так например, при алкилировании литиевого енолята 4-*трет*-бутилциклоксанона триэтилоксонийборфторидом в хлористом метилене образуется 23% этилового эфира енола¹²³, а калиевые еноляты циклогексанона и ацетофенона в аналогичных условиях в ДМЭ образуют 69% эфира енола¹²⁴. Кабачник с сотр. показали¹²⁵, что при обработке Na-AUЭ борфторидом триэтилоксония в эфире также образуется с небольшим (~15%) выходом этиловый эфир β -этоксикротоновой кислоты, а Na-AcAc в тех же условиях дает 28,5% О-изомера.

Эффект уходящей группы в реакциях алкилирования амбидентных анионов в рамках принципа ЖМКО объясняется так называемым симбиотическим эффектом стабилизации переходного состояния. Предполагается, что группировка либо нескольких мягких оснований, либо нескольких жестких лигандов у насыщенного атома углерода алкилирующего агента должна стабилизировать переходное состояние и вызывать увеличение скорости процесса. Иными словами, скорость реакции должна возрастать, если и входящая, и уходящая группы будут одновременно либо мягкими, либо жесткими основаниями. Пирсон и Зонгстад приводят убедительные доказательства наличия симбиотического эффекта в реакции бимолекулярного нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода¹²⁶. Применительно к амбидентным енолят-ионам это означает, что скорость реакции С-алкилирования возрастает, если в алкилирующем агенте уходящая группа является мягким основанием (иодид, бромид). Противоположный эффект — увеличение скорости О-алкилирования — достигается, когда уходящая группа оказывается жестким основанием (тозилат, перхлорат, борфторид и др.). В некоторых случаях такое изменение в относительной скорости обоих процессов приводит к полному изменению направления реакции.

Для енолят-анионов величина отношения констант скоростей С- и О-алкилирования под действием алкилиодидов и алкилтозилатов характеризует степень жесткости обоих нуклеофильных центров. В реакции С-этилирования енолят-иона α -этилацетоуксусного эфира в ДМФ¹²⁷ $k_{1-}/k_{0t_0} = 420$. Это в общем ожидаемый результат для мягкого центра енолят-иона. Оказалось, что и скорость конкурирующей реакции О-алкилирования под действием этилиодида также выше, чем при взаимодействии с этилтозилатом ($k_{1-}/k_{0t_0} = 13$). Такое изменение скорости процесса при переходе от жесткого к мягкому алкилирующему агенту указывает на большую мягкость амбидентного аниона АУЭ. Несколько позднее в¹²⁸ наблюдали ту же самую закономерность. Однако, по данным авторов¹²⁸, скорость реакции под действием этилфторсульфата и этилтрифлата ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{C}_2\text{H}_5$) значительно выше, чем для иодистого этила, т. е. скорость реакции не изменяется симбатно с увеличением мягкости уходящей группы. Эта аномалия, вероятно, связана с изменением природы взаимодействия реагирующих частиц от чисто ион-дипольного для этилтозилата, этилбромида и этилиодида до близкого к ион-ионному в случае этилфторсульфата и этилтрифлата. Соотношение продуктов С/О-этапирования в этом случае понижается как обычно при переходе от иодида к тозилату и далее к трифлату (CF_3SO_3^-). Таким образом, для енолят-ионов карбонильных и β -дикарбонильных соединений доля продукта О-алкилирования возрастает по мере того, как уходящая группа становится более жестким основанием.

В других случаях, например, при алкилировании щелочных енолятов сложных эфиров, являющихся, по-видимому, очень мягкими основаниями Льюиса, даже при действии тозилатов, фторсульфатов и солей триалкилоксония образуются исключительно продукты С-алкилирования. Обратный случай наблюдается в реакции алкилирования фенолятов и енолятов некоторых β -дикетонов (дигидрорезорцин, трифторацетилацетон, гексафторацетон и др.), когда О-изомер является главным (а иногда и единственным) продуктом реакции даже при применении алкилиодида. Следовательно, на основании одного лишь симбиотического эффекта в общем случае невозможно предсказать направление реакции алкилирования енолят-иона; ясно лишь, что С/О-отношение будет уменьшаться по мере того, как уходящая группа становится более жестким основанием.

V. ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ АМБИДЕНТНОГО АНИОНА

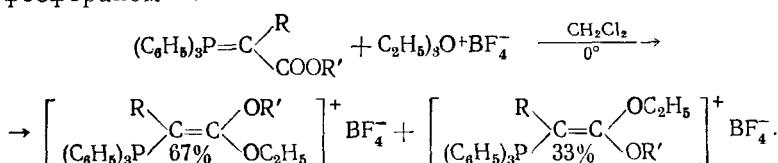
Анализ данных по влиянию природы электрофильного агента, катиона металла и растворителя на двойственную реакционную способность фенолятов и енолятов различных карбонильных, β -дикарбонильных соединений и сложных эфиров показывает, что наблюдается некоторая общая тенденция во влиянии этих факторов. Однако различные системы проявляют при этом неодинаковую чувствительность. Некоторые амбидентные анионы обладают повышенной склонностью к О-алкилированию и О-ацилированию, в то время как для других енолят-ионов до сих пор не удалось зафиксировать образования О-изомера. Таким образом, природа самой амбидентной системы в еще большей степени, чем электрофильный агент, определяет направление реакции амбидентного енолят-аниона. Так, енолаты фенилалкилкетонов образуют значительно большее количество О-изомера по сравнению с енолятами диалкилкетонов. По данным Зука с сотр.¹², алкилирование енолятов ацетофенона, бутирофенона в моно- и диглиме галоидными алкилами приводит к образованию значительного количества продукта О-алкилирования (см. табл. 10). В этих же условиях диалкилкетоны и кетоны алициклического ряда подвергаются только С-алкилированию.

Большое внимание на направление реакции природы самого амбидентного аниона наиболее отчетливо проявляется при сравнении данных по алкилированию и ацилированию енолят-ионов кетонов и сложных эфиров. В то время как для енолятов карбонильных и β -дикарбонильных соединений можно избирательно менять направление реакции, подбирая соответствующую среду, противоположно варьируя «жесткость» уходящей группы алкилирующего агента, енолят-ионы сложных эфиров по мало понятной причине образуют продукты только С-алкилирования и С-ацилирования. Литиевый енолят этилацетата и трет-бутилацетата алкилируется по атому углерода при действии катиона дифенилцикло-пропенилия¹²⁹, галоидных алкилов, метилового эфира фторсульфоновой кислоты и борфорида триэтилоксония¹³⁰. В настоящее время, в основном благодаря работам Рашке с сотр. и Криге с сотр., разработаны пре-восходные общие методы С-алкилирования и С-ацилирования литиевых солей сложных эфиров и дилитиевой соли карбоновых кислот¹³¹⁻¹³⁶. Литиевые соли, полученные обработкой сложного эфира дизопропиламидом лития или изопропилциклогексиламидом лития в тетрагидрофуране при -78° , могут быть в ряде случаев даже выделены в индивидуальном виде. Литиевые енолаты в растворе бензола и толуола стабильны по крайней мере в течение нескольких часов и при обработке галоидным алкилом или ацилом с пре-восходным выходом образуют гомологи сложных эфиров или β -кетоэфиры¹³⁷. Характерной чертой этих процессов является полное отсутствие продуктов диалкилирования и диацилирования. Алкилирование и ацилирование литиевых солей сложных эфиров является, по-видимому, лучшим препартивным методом получения сложных эфиров и β -кетоэфиров в хроматографически чистом виде. Во всех случаях наблюдалось образование продуктов моно-С-алкилирования и ацилирования, не сопровождающегося конкурирующей реакцией по атому кислорода литиевого енолята.

До настоящего времени описано, по-видимому, всего лишь три случая О-алкилирования енолятов сложных эфиров, из которых только в одном достоверно доказано образование кетенацетала. Впервые О-алкилирование сложного эфира наблюдалось в реакции внутримолекулярного алкилирования натриевого енолята β -бромэтилового эфира циануксусной, малоновой, ацетоуксусной и *n*-нитрофенилуксусной кислоты¹³⁸.

Из четырех возможных направлений реакции, по мнению автора, реализуется лишь одно внутримолекулярное О-алкилирование, приводящее к образованию этиленкетенацетала в качестве единственного продукта реакции. Доказательство строения продуктов реакции основывается на данных ИК-спектров. Строение продуктов реакции, как производных этиленкетенацетала, могло бы быть однозначно доказано на основании данных ПМР-спектра, которые, однако, в работе¹³⁸ не приведены. Если в данной реакции действительно образуются этиленкетенацетали, как это предполагает автор, то внутримолекулярное О-алкилирование сложного эфира определяется исключительно влиянием энтропийного фактора, поскольку в любом ином случае следовало ожидать образования продукта С-алкилирования, учитывая, что бромид-ион относится к типу мягких оснований.

В другой работе для объяснения механизма переэтерификации предполагается, что натриевый енолят метилового эфира О-(тетрагидропиранил)миндальной кислоты алкилируется по атому кислорода енолят-иона под действием бензил- и аллилгалогенидов с образованием кетенацетала, который затем превращается в бензиловый или аллиловый эфир миндальной кислоты. Авторы не приводят каких-либо доказательств образования кетенацетала в качестве промежуточного продукта. Бензил- и аллилгалогениды являются традиционными агентами селективного С-алкилирования енолят-ионов кетонов и β-дикарбонильных соединений. Поэтому О-алкилирование енолят-иона сложного эфира под действием этих реагентов представляется даже теоретически невероятным направлением реакции. Механизм переэтерификации, естественно, может и не включать стадию образования кетенацетала в качестве промежуточного продукта реакции. Единственным достоверным примером О-алкилирования сложного эфира является описанная Бестманом с сотр. реакция между триэтилоксонийборфторидом и карбалоксиметилентрифенилfosфораном¹⁴⁰.



В этом случае с выходом, близким к количественному (табл. 16), образуется смесь *цис*- и *транс*-изомеров кетенацетала. Строение продуктов реакции надежно доказано данными ПМР- и ИК-спектров.

ТАБЛИЦА 16
О-алкилирование карбалоксиметилентрифенилфосфорана борфторидом триэтилоксона

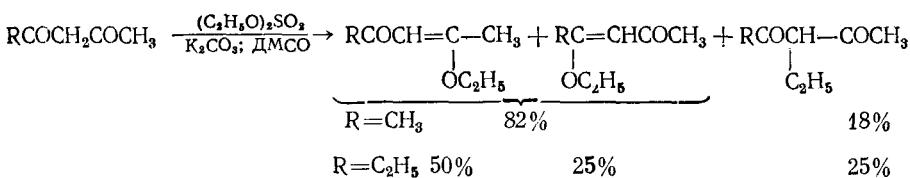
R	R'	Выход, %	R	R'	Выход, %	R	R'	Выход, %
H	CH ₃ C ₂ H ₅	67 68	C ₆ H ₅ CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ C ₂ H ₅	97 99	CH ₃ COOC ₆ H ₅ COOC ₂ H ₅	C ₆ H ₅ C ₂ H ₅	98 95

Значительные различия в способности к С- и О-алкилированию наблюдаются в реакциях енолятов циклических и ациклических карбонильных соединений. Так например, С/O-отношение увеличивается в десять раз при переходе от 2-карбэтоксициклогексанона к α-этилацетоуксусному эфиру в реакции алкилирования натриевого енолята изопропилиодидом в ДМСО¹⁴¹. Аналогичный эффект наблюдается и при сопо-

ставлении данных по алкилированию Na-АУЭ и Na-енолятов циклических β -кетоэфиров β -диметиламиноэтилхлоридом^{142, 143}.

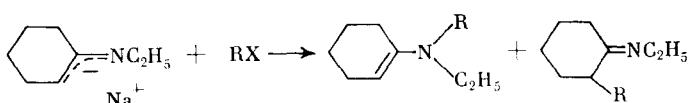
В ряду циклических β -кетоэфиров соотношение образующихся С- и О-изомеров зависит от размеров цикла. По данным Роадс и Хасбрука¹⁴⁴, С/О-отношение продуктов реакции алкилирования натриевого енолята 2-карбэтоксициклоанов с 5—10-членным кольцом изопропилиодидом в ДМСО изменяется следующим образом: 1,74 ($n=3$); 1,34 ($n=4$); 15 ($n=5$); 7,72 ($n=6$); 32 ($n=8$). Столь резкие различия в С/О-отношениях для этих соединений и повышенная склонность пяти- и шестичленных систем к О-алкилированию могут быть обусловлены самыми различными обстоятельствами: различной величиной pK_a β -кетоэфиров, конформационными эффектами и различной степенью диссоциации натриевых енолятов в ДМСО. Если реагирующей частицей является не только енолят-ион 2-карбэтоксициклоана, но и ионные пары, относительный вклад которых для каждого β -кетоэфира должен быть различным, то приведенные в этой работе С/О-отношения не соответствуют двойственной реакционной способности свободного енолят-иона. Наконец, даже изменение формального заряда в амбидентной системе резко меняет способность к двойственному реагированию. В отличие отmonoанионов, дианионы β -дикарбонильных соединений, образующиеся при обработке β -дикетона или β -кетоэфира двумя эквивалентами амида натрия в жидким аммиаке¹⁴⁵ или последовательной обработкой гидридом натрия и бутиллитием в ТГФ¹⁴⁶, независимо от природы алкилирующего агента образуют лишь продукты γ -С-алкилирования. Алкилирование дианионов β -дикарбонильных соединений подробно изучено в работах Хаузера с сотр. (см. обзор¹⁴⁷).

Трудно найти какую-нибудь характеристику амбидентного нуклеофильного реагента, которую можно было бы положить в основу корреляции с реакционной способностью и С/О-отношением хотя бы в рамках амбидентных анионов одного класса. Можно полагать, что в отсутствие стерических затруднений такой величиной может оказаться значение pK_a кетона или β -дикарбонильного соединения. Действительно, относительный выход С-изомера, по данным¹⁴⁸, несколько выше в реакции алкилирования калиевого енолята ацетилпропионилметана, чем калиевого енолята ацетилацетона:



Это соответствует предположению, что величина С/О-отношения изменяется симбатно значению pK_a карбонильного соединения. Имеющиеся в настоящее время данные показывают, однако, что такая закономерность в большинстве случаев отсутствует. Так, согласно данным¹²⁴, в реакциях алкилирования калиевых солей ацетофенона, циклогексанона, АУЭ и AcAc диметилсульфатом в ДМСО соотношение С- и О-продуктов алкилирования примерно одинаково для всех перечисленных соединений, хотя кислотность кетонов и β -дикарбонильных соединений в диметилсульфоксиде различаются не менее чем на 3—7 единиц pK_a . Отношение С/О при этилировании калиевого енолята диацетилацетона также незначительно отличается от аналогичной величины для более слабой кислоты AcAc¹⁴⁸.

При сравнении данных по алкилированию енолят-ионов и их ближайших аналогов-кетиминов, также содержащих жесткий нуклеофильный центр, обнаруживается большое сходство во влиянии уходящей группы. Доля продукта N-алкилирования особенно велика, когда уходящая группа алкилирующего агента представляет собой жесткое основание (сульфат, тозилат)¹⁴⁹. В полном соответствии с влиянием симбиотического эффекта C-алкилирование доминирует в случае мягкой уходящей группы и небольшого противоиона¹⁴⁹⁻¹⁵¹.



В табл. 17 приведены относительные выходы продуктов N-алкилирования (енамины) и C-алкилирования Na-солей некоторых замещенных иминов¹⁴⁹. Соотношение N- и C-продуктов этилирования, как видно из данных табл. 17, полностью инвертируется для аниона ацетофенона

ТАБЛИЦА 17

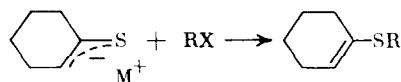
С- и N-Алкилирование Na-солей N-замещенных иминов

Растворитель	Имин	Алкилирующий агент	Продукты реакции, %			
			незмен- ный имин	енамин	C-алки- лированный продукт	продукты поликалки- лирования
Диэтилцеллозольв	Анил ацетофенона	(C ₂ H ₅) ₃ O ⁺ BF ₄ ⁻	8	88	4	—
		(C ₂ H ₅ O) ₂ SO ₂ C ₂ H ₅ I	9 5	49 5	42 90	—
		(C ₂ H ₅) ₃ O ⁺ BF ₄ ⁻	29	53	18	—
Гексаметапол	N-Этилциклогексанон	(CH ₃ O) ₂ SO ₂ C ₂ H ₅ I	11 15	75 17	10 56	4 12
		(C ₂ H ₅) ₃ O ⁺ BF ₄ ⁻	26	29	42	3
Гексаметанол	N-Этилдиэтилкетон	(CH ₃ O) ₂ SO ₂ C ₂ H ₅ I	17 2)	57 —	26 71	— 9

нона при замене иодистого этила на борфторид триэтилоксония в качестве алкилирующего агента. Тот же эффект наблюдается и для других иминов. Енамин является основным продуктом реакции при алкилировании натриевой соли имина N-этидиэтилкетона жестким алкилирующим агентом — диметилсульфатом, но для мягкого алкилирующего агента в продуктах реакции обнаружен лишь С-изомер без примеси енамина.

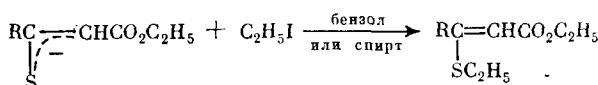
Совершенно иная картина наблюдается при алкилировании сернистых аналогов карбонильных соединений и сложных эфиров. Как уже было отмечено ранее, направление реакции алкилирования щелочных енолятов циклогексанона зависит главным образом от природы уходящей группы: галоидные алкилы образуют продукты C-алкилирования, O-изомер преобладает в продуктах реакции при алкилировании диэтилсульфатом и этилтозилатом в ДМСО⁷⁵. В то же время щелочные соли тиоциклогексанона алкилируются и ацилируются исключительно по

атому серы независимо от природы уходящей группы¹⁵².

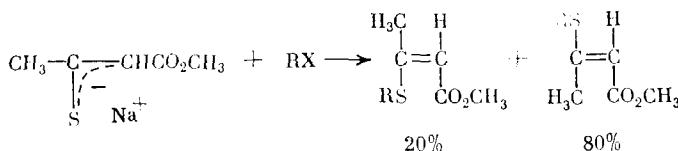


R = CH₃; C₂H₅; iso-C₃H₇; C₆H₅CH₃; X = Hg; OTs

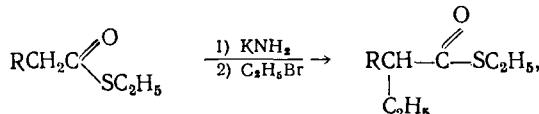
Образование S-алкилпроизводных наблюдалось также при алкилировании солей β-тиокетоэфиров¹⁵³⁻¹⁵⁵ в таких условиях, при которых еноляты ацетоуксусного и бензоилуксусного эфира алкилируются только по атому углерода.



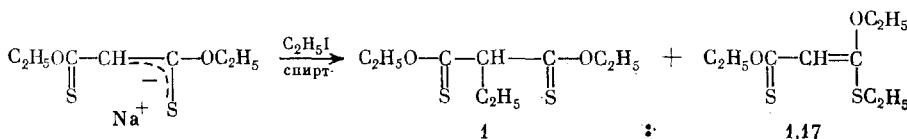
Аналогично реагируют и соли β-тиокетотиоэфира CH₃CSCH₂·COSC₂H₅¹⁵³. В результате алкилирования Na-тио-АУЭ бромистым или иодистым алкилом в спирте образуется смесь Z- и E-форм β-алкилтиокротонатов в соотношении ~1:4¹⁵⁴.



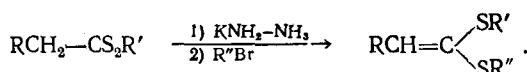
Огромное различие в реакционной способности енолятов и ентиолятов проявляется даже в реакции алкилирования щелочных солей сложных эфиров и их сернистых аналогов. Так, если еноляты тиоловых эфиров образуют так же, как и сложные эфиры, продукты С-алкилирования, например¹⁵⁶:



то еноляты тионовых эфиров^{157, 158} и дитиоэфиров ведут себя совершенно иначе. Натриевая соль тионового эфира малоновой кислоты при взаимодействии с иодистым этилом образует смесь С- и S-продуктов этилирования примерно в равном количестве.



Ентиоляты дитиоэфиров алкилируются исключительно по атому серы с образованием тиоацеталей кетена как в полярной, так и в неполярной среде^{159, 160}:



Реакция нечувствительна ни к влиянию противоиона, ни к эффекту уходящей группы. Изменение направления реакции для ентиолятов по

сравнению с енолятами, несомненно, обусловлено высокой поляризумостью, или, в терминах принципа ЖМКО, мягкостью атома серы в качестве нуклеофильного центра. Однако громадное различие в поведении этих двух классов амбидентных анионов нельзя объяснить с позиций чисто феноменологического подхода, которым по существу и ограничивается применение принципа ЖМКО для объяснения реакционной способности амбидентных анионов. Это замечание в полной мере относится и к различию в реакционной способности енолят-ионов карбонильных соединений и сложных эфиров. Очевидно, что и в этом случае проблема не может быть решена в рамках этой концепции. Все эти вопросы общетеоретического характера требуют развития иного подхода к проблеме двойственного реагирования амбидентных систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. А. Бессонов, П. П. Алиханов, Е. Н. Гурьянова, А. П. Симонов, И. О. Шапиро, Е. А. Яковлева, А. И. Шатеншнейер, Ж. общ. химии, 37, 109 (1967).
2. J. H. Exner, E. C. Steiner, J. Am. Chem. Soc., 96, 1782 (1974).
3. А. П. Симонов, Д. Н. Шигорин, Т. В. Талалаева, К. А. Кочешков, ДАН СССР, 136, 634 (1961).
4. А. П. Симонов, Д. Н. Шигорин, К. А. Кочешков, Там же, 141, 665 (1961).
5. А. П. Симонов, Д. Н. Шигорин, Изв. АН СССР, сер. физ., 1962, 1246.
6. И. Смид, Успехи химии, 42, 799 (1973).
7. H. E. Zaugg, B. M. Horrom, S. Borgwardt, J. Am. Chem. Soc., 82, 2895 (1960).
8. G. H. Barlow, H. E. Zaugg, J. Org. Chem., 37, 2246 (1972).
9. H. D. Zook, W. L. Gumbay, J. Am. Chem. Soc., 82, 1386 (1960).
10. H. D. Zook, T. J. Russo, Там же, 82, 1258 (1960).
11. H. E. Zaugg, J. E. Ratajczyk, J. E. Leonard, A. D. Schaefer, J. Org. Chem., 37, 2249 (1972).
12. H. D. Zook, T. J. Russo, E. F. Ferrand, D. S. Stotz, Там же, 33, 2222 (1968).
13. H. E. Zaugg, J. Am. Chem. Soc., 82, 2903 (1960).
14. L. M. Thomassen, T. Ellingsen, J. Ugelstad, Acta Chem. Scand., 25, 3024 (1971).
15. D. Y. Curtin, R. J. Crawford, M. Wilhelm, J. Am. Chem. Soc., 80, 1391 (1958).
16. В. А. Загоревский, Ж. общ. химии, 27, 3055 (1957).
17. А. Н. Несмеянов, В. А. Сазонова, Е. И. Васильева, Изв. АН СССР, ОХН, 1952, 78.
18. C. D. Hurd, K. Wilkinson, J. Am. Chem. Soc., 70, 741 (1948).
19. W. S. Murphy, D. J. Buckley, Tetrahedron Letters, 1969, 2975.
20. A. Chatterjee, D. Banerjee, S. Banerjee, Там же, 1965, 3851.
21. A. L. Kurts, A. Macias, I. P. Beletskaya, O. A. Reutov, Там же, 1968, 3679.
22. W. J. Le Noble, J. E. Puerto, Там же, 1966, 1087.
23. W. J. Le Noble, H. F. Morris, J. Org. Chem., 34, 1969 (1969).
24. А. Л. Курц, Н. К. Генкина, И. П. Белецкая, О. А. Реутов, ДАН, 188, 597 (1969).
25. A. Brändström, U. Junggren, Acta Chem. Scand., 23, 2203 (1969).
26. A. Brändström, U. Junggren, Там же, 23, 3585 (1969).
27. A. Brändström, U. Junggren, Там же, 23, 2204 (1969).
28. D. M. Pond, R. L. Cardill, J. Org. Chem., 32, 4064 (1967).
29. M. Della Monica, L. Senatore, J. Phys. Chem., 74, 205 (1970).
30. I. Forsblad, Arkiv Kemi, 15, 403 (1960).
31. H. Stetter, W. Dierichs, Ber., 85, 61 (1952).
32. H. O. House, Modern Synthetic reactions, W. A. Benjamin Inc. Menlo Park, California, 1972, ch. 9.
33. А. Н. Несмеянов, И. Ф. Луценко, ДАН СССР, 59, 707 (1948).
34. K. Flatau, H. Musso, Angew. Chem., 82, 390 (1970).
35. А. Н. Несмеянов, И. Ф. Луценко, З. М. Туманова, Изв. АН СССР, ОХН, 1949, 601.
36. H. O. House, R. A. Auerbach, M. Gall, N. P. Peet, J. Org. Chem., 38, 514 (1973).
37. R. H. Fish, R. E. Lundin, W. F. Haddon, Tetrahedron Letters, 1972, 921.
38. I. F. Lutsenko, Yu. I. Baukov, I. Yu. Belavin, J. Organometal. Chem., 17, p. 13 (1969).
39. И. Ю. Белавин, Дин-Хыу-Неуен, А. Н. Творогов, Ю. И. Бауков, И. Ф. Луценко, Ж. общ. химии, 40, 1065 (1970).
40. I. F. Lutsenko, Yu. I. Baukov, I. Yu. Belavin, A. N. Tvorogov, J. Organometal. Chem., 14, 299 (1968).
41. I. F. Lutsenko, Yu. I. Baukov, I. Yu. Belavin, J. Organometal. Chem., 24, 359 (1970).
42. P. Markov, Chr. Ivanoff, M. Arnaudov, Ber., 97, 2987 (1964).
43. B. Iordanov, Chr. Ivanoff, M. Arnaudov, P. Markov, Там же, 99, 1519 (1966).

44. M. Kirillov, G. Petrov, Там же, 100, 3139 (1957).
45. M. Kirillov, G. Petrov, Monatsch., 99, 1923 (1968).
46. Д. Дж. Пирсон, Успехи химии, 40, 1259 (1971).
47. G. Stork, S. R. Dowd, J. Am. Chem. Soc., 85, 2178 (1963).
48. J. Fauvarque, J. F. Fauvarque, Bull. soc. chim. France, 1969, 160.
49. C. M. Fear, R. C. Menzies, J. Chem. Soc., 1926, 937.
50. E. C. Taylor, G. H. Hawks, A. Mc Killop, J. Am. Chem. Soc., 90, 2421 (1968).
51. M. T. Pizzorno, S. M. Albionico, Chem. and Ind., 1972, 425.
52. J. Hooz, J. Smith, J. Org. Chem., 37, 4200 (1972).
53. G. Merling, Ann., 278, 21 (1893).
54. J. Nef, Ann., 277, 73 (1893).
55. E. D. Lander, J. Chem. Soc., 77, 740 (1900).
56. А. М. Мусатенков, В. А. Лахович, А. А. Ахрем, Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, 2013.
57. U. Schollkopf, N. Rieber, Chem. Ber., 102, 488 (1969).
58. Y. Odic, P. Perreyre, Compt. rend., 269C, 469 (1969).
59. Y. Odic, P. Perreyre, Там же, 270C, 100 (1970).
60. M. Pereyre, G. Golin, J. Valade, Там же, 267C, 1204 (1967).
61. С. В. Пономарев, И. Ф. Луценко, Ж. общ. химии, 34, 3450 (1964).
62. Y. Odic, M. Pereyre, J. Organometal. Chem., 55, 273 (1973).
63. М. А. Казанкова, Л. И. Петровская, И. Ф. Луценко, Ж. орг. химии, 7, 58 (1971).
64. А. Н. Несмеянов, Э. Г. Перевалова, Изв. АН СССР, ОХН, 1954, 1002.
65. Ю. И. Бауков, Г. С. Бурлаченко, И. Ф. Луценко, ДАН СССР, 157, 119 (1964).
66. О. А. Максименко, И. П. Белецкая, О. А. Рейтова, Изв. АН СССР, сер. хим., 1966, 662.
67. И. П. Белецкая, О. А. Максименко, В. Б. Вольева, О. А. Рейтова, Ж. орг. химии, 2, 1132 (1966).
68. L. Claisen, F. Kremer, F. Roth, E. Teetze, Ann., 442, 210 (1925).
69. H. E. Zaugg, J. Am. Chem. Soc., 83, 837 (1961).
70. C. Agami, M. Caillot, Bull. soc. chim. France, 1969, 1990.
71. E. M. Arnett, Hon-Chung Ko, C. C. Chao, J. Am. Chem. Soc., 94, 4776 (1972).
72. N. Kornblum, R. Seltzer, P. Haberfield, Там же, 85, 1148 (1963).
73. J. F. Boisset, J. Boyer, J. Rouzand, Compt. rend., 263C, 1253 (1966).
74. C. L. Graham, F. J. Mc Quillin, J. Chem. Soc., 1963, 4635.
75. G. J. Heiszwolf, H. Kloosterziel, Rec. trav. chim., 89, 1153 (1970).
76. H. O. House, M. Gall, H. D. Olmstead, J. Org. Chem., 36, 2361 (1971).
77. G. Brieger, W. M. Pelletier, Tetrahedron Letters, 1965, 3555.
78. A. Brändström, U. Junggren, Acta Chem. Scand., 25, 1469 (1971).
79. Б. С. Крумгальз, Ж. физ. химии, 45, 2559 (1971).
80. А. Л. Курц, А. Масиас, Н. К. Генкина, И. П. Белецкая, О. А. Рейтова, ДАН СССР, 187, 807 (1969).
81. А. Л. Курц, П. И. Демьянов, И. П. Белецкая, О. А. Рейтова, Ж. орг. химии, 9, 1313 (1973).
82. F. Chastrette, M. Chastrette, G. Santana-Tavers, Bull. soc. chim. France, 1973, 368.
83. N. Kornblum, P. J. Berrigan, W. J. Le Noble, J. Am. Chem. Soc., 85, 1141 (1963).
84. R. Barner, M. Schmid, Helv. Chim. Acta, 43, 1393 (1960).
85. R. C. Kerber, A. Porter, J. Am. Chem. Soc., 91, 366 (1969).
86. P. F. Hudrik, R. C. Dobrowski, Tetrahedron Letters, 1973, 3731.
87. Н. К. Генкина, А. Л. Курц, И. П. Белецкая, О. А. Рейтова, ДАН, 189, 1252 (1969).
88. А. Л. Курц, А. Масиас, И. П. Белецкая, О. А. Рейтова, Ж. орг. химии, 7, 2233 (1971).
89. L. Claisen, O. Eisleb, Ann., 401, 29 (1913).
90. M. Gomberg, C. C. Buchler, J. Am. Chem. Soc., 42, 2066 (1920).
91. L. Claisen, F. Kremer, E. Teetze, Ann., 442, 216 (1925).
92. Б. А. Загоревский, Ж. общ. химии, 28, 488 (1958).
93. D. Y. Curtin, R. R. Fraser, J. Am. Chem. Soc., 80, 6061 (1958).
94. D. Y. Curtin, R. J. Crawford, Там же, 79, 3156 (1957).
95. N. Kornblum, R. Seltzer, Там же, 83, 3668 (1961).
96. K. von Auwers, Ber., 45, 976 (1912).
97. K. von Auwers, Там же, 61, 408 (1928).
98. S. J. Rhoads, R. W. Hasbrouck, C. Prude, R. W. Holder, Tetrahedron Letters, 1963, 669.
99. J. L. Simonsen, R. Storey, J. Chem. Soc., 95, 2106 (1909).
100. Б. Эйстерт, Новые методы препаративной орган. химии, М., ИЛ.. 1950, стр. 91.
101. С. Т. Иоффе, К. В. Вацуро, Е. Е. Кугучева, М. И. Кабачник, Ж. орг. химии, 2, 381 (1966).

102. N. Kornblum, R. A. Smiley, R. K. Blackwood, D. C. Iffland, J. Am. Chem. Soc., 77, 6269 (1955).
103. К. К. Ингольд, Теоретические основы органической химии, М., «Мир», 1973, гл. 7.
104. А. Л. Курц, И. П. Белецкая, А. Macias, С. С. Юфит, О. А. Рейтов, Изв. АН СССР, сер. хим., 1968, 1473.
105. G. Stork, P. F. Hudrik, J. Am. Chem. Soc., 90, 4462 (1968).
106. H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, H. D. Olmstead, J. Org. Chem., 34, 2324 (1969).
107. K. Rühlman, H. Scefluth, Th. Kiriakidis, G. Michael, H. Jancke, H. Kriegsmann, J. Organometal. Chem., 27, 327 (1971).
108. P. Гомппер, Успехи химии, 36, 803 (1967).
109. P. Дж. Пирсон, И. Зонгстад, Там же, 38, 1223 (1969).
110. С. А. Шевелев, Там же, 39, 1773 (1970).
111. J. I. Brauman, L. K. Blair, J. Am. Chem. Soc., 90, 6561 (1968).
112. J. I. Brauman, L. K. Blair, Там же, 91, 2126 (1969).
113. R. C. Fort, P. von R. Schleyer, Там же, 86, 4194 (1964).
114. W. M. Schubert, R. B. Murphy, J. Robins, Tetrahedron, 17, 199 (1962).
115. F. W. Baker, R. C. Parish, L. M. Stock, J. Am. Chem. Soc., 89, 5677 (1967).
116. V. W. Laurie, J. S. Muenter, Там же, 88, 2883 (1966).
117. A. I. Kurts, N. K. Genkina, A. Macias, I. P. Beleetskaya, O. A. Reutov, Tetrahedron, 27, 4777 (1971).
118. A. Macias, А. Л. Курц, И. П. Белецкая, О. А. Рейтов, Вестн. Моск. ун-та, 13, 610 (1972).
119. H. D. Zook, J. A. Miller, J. Org. Chem., 36, 1112 (1971).
120. N. Kornblum, R. E. Michael, R. C. Kerber, J. Am. Chem. Soc., 88, 5660 (1966).
121. F. H. Bottom, F. J. Mc Quillin, Tetrahedron Letters, 1967, 1975.
122. R. Chong, P. S. Clezy, Там же, 1968, 741.
123. H. O. House, B. M. Trost, J. Org. Chem., 30, 2502 (1965).
124. G. J. Heiszwolf, H. Kloosterziel, Chem. Commun., 1966, 51.
125. Т. А. Мастюкова, А. Э. Шипов, В. В. Абалаева, Е. Е. Кугучева, М. И. Кабачник, ДАН СССР, 164, 340 (1965).
126. R. G. Pearson, J. Songstad, J. Org. Chem., 32, 2899 (1967).
127. A. L. Kurts, A. Macias, I. P. Beleetskaya, O. A. Reutov, Tetrahedron, 27, 4759 (1971).
128. P. Sarthou, F. Guibe, G. Bram, Chem. Commun., 1974, 377.
129. T. Fischer, A. M. Hansen, Chem. Ber., 102, 319 (1969).
130. M. W. Rathke, D. F. Sullivan, Synthetic Commun., 3, 67 (1973).
131. M. W. Rathke, A. Lindert, J. Am. Chem. Soc., 93, 2318 (1971).
132. M. W. Rathke, D. F. Sullivan, Tetrahedron Letters, 1972, 4249.
133. M. W. Rathke, J. Deitch, Там же, 1971, 2953.
134. P. J. Cregeen, J. L. Herrmann, C. S. Lee, J. E. Richman, R. H. Schlessinger, Там же, 1973, 2425.
135. P. L. Creger, J. Am. Chem. Soc., 89, 2500 (1967).
136. P. L. Creger, Там же, 92, 1396 (1970).
137. M. W. Rathke, D. F. Sullivan, Там же, 95, 3050 (1973).
138. C. O. Parker, Там же, 78, 4944 (1956).
139. K. L. Shepard, J. I. Stevens, Chem. Commun., 1971, 951.
140. H. J. Bestman, R. Saalfrank, J. P. Snyder, Angew. Chem., 81, 227 (1969).
141. S. J. Rhoads, R. W. Holder, Tetrahedron, 25, 5443 (1969).
142. W. E. von Doering, S. J. Rhoads, J. Am. Chem. Soc., 73, 3082 (1951).
143. S. J. Rhoads, R. D. Reynolds, R. Raulins, Там же, 74, 2889 (1952).
144. S. J. Rhoads, R. W. Hasbrouck, Tetrahedron, 22, 3557 (1966).
145. C. R. Hauser, T. M. Harris, J. Am. Chem. Soc., 80, 6360 (1958).
146. L. Weiler, Там же, 92, 6702 (1970).
147. T. M. Harris, C. M. Harris, Org. react., 17, 155 (1969).
148. S. Gelin, J. Rouet, Compt. rend., 267C, 330 (1968).
149. G. J. Heiszwolf, H. Kloosterziel, Chem. Commun., 1966, 767.
150. G. J. Heiszwolf, H. Kloosterziel, Rec. trav. chim., 89, 1217 (1970).
151. T. Cuvigny, H. Normant, Bull. soc. chim. France, 1970, 3976.
152. J. Morgenstern, R. Mayer, J. prakt. Chem., 100, 1428 (1967).
153. F. Duus, P. Jakobsen, S. O. Lawesson, Tetrahedron, 24, 5323 (1968).
154. D. Paquer, R. Pou, Bull. soc. chim. France, 1972, 3887.
155. L. Dalgaard, S. O. Lawesson, Tetrahedron, 28, 2051 (1972).
156. P. J. W. Schwijl, L. Brandsma, Rec. trav. chim., 87, 929 (1968).
157. P. J. W. Schwijl, L. Brandsma, Там же, 87, 123 (1968).
158. G. Barnikov, G. Strickmann, Chem. Ber., 100, 1428 (1967).
159. P. J. W. Schwijl, L. Brandsma, J. F. Arens, Rec. trav. chim., 85, 1263 (1966).
160. S. Scheithauer, R. Mayer, Chem. Ber., 100, 1413 (1967).